

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Andexanet alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa(FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Andexanet alfa

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie ^b der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.
FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool des pU

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ Ergebnisse einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Der pU legt zu Andexanet alfa die 1-armige multizentrische Zulassungsstudie ANNEXA-4 vor. In die Studie wurden 352 erwachsene Patientinnen und Patienten unter einer Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mussten unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Aufhebung der Antikoagulation musste erforderlich sein. Die Behandlung mit Andexanet alfa zur Blutstillung erfolgte zulassungskonform mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion in 2 verschiedenen Dosierschemata jeweils abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors.

Der vom pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossene Studienpool umfasst 18 prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien. In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen unter einer medikamentösen Antikoagulationstherapie Blutungen auftraten. In der kleinsten Studie wurden 13, in der größten (Register-)Studie 1776 Patienten eingeschlossen und für wenige Tage bis mehrere Monate nachbeobachtet. In allen Studien konnten zur Blutstillung Prothrombinkonzentrate verabreicht werden, weitere Maßnahmen umfassten z. B. die Gabe von Transfusionen verschiedener Blutprodukte (Thrombozyten, Erythrozyten, Plasma), von Gerinnungsfaktor-VII-Präparaten, Tranexamsäure, Fibrinogenkonzentraten oder Vitamin K.

Vorgehen des pU

Der pU stellt die Ergebnisse der ANNEXA-4-Studie den Ergebnissen aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie deskriptiv gegenüber. Der pU präsentiert keine Effektschätzungen für den Vergleich der Intervention mit der Vergleichstherapie und zieht die identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund methodischer Unterschiede nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Konkret begründet er dies beispielsweise mit methodischen Unterschieden in der Erhebung für die Endpunkte Erreichen einer effektiven Hämostase und Auftreten erneuter Blutungen bzw. mit heterogenen Ergebnissen – potenziell verursacht durch die bezüglich Ort und Schwere der Blutungen bzw. Vorerkrankungen unterschiedlichen Patientenpopulationen – für den Endpunkt 30-Tage-Mortalität.

Kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich

Das Vorgehen des pU, die Studien der Vergleichstherapie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, ist sachgerecht. Ein wichtiger Grund, der gegen einen Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien spricht, ist, dass Endpunkte zwischen den Studien deutlich unterschiedlich operationalisiert wurden. Ein anschauliches Beispiel dafür ist der Endpunkt Auftreten von erneuten Blutungen. In der Interventionsstudie ANNEXA-4 wurden für diesen Endpunkt nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die anfänglich eine gute oder sehr gute Hämostase zeigten, und bei denen innerhalb von 24 Stunden eine erneute Blutung an derselben anatomischen Stelle auftrat. Abweichend dazu wurden in den Studien der Vergleichstherapie jeweils die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit erneuten Blutungen berichtet – unabhängig von der anfänglichen Hämostase oder einer Einschränkung auf dieselbe

anatomische Stelle –, wobei der Erhebungszeitraum jeweils mindestens 48 Stunden betrug. Dies macht einen Vergleich der aufgetretenen Ereignisse inhaltlich sinnlos.

Zusatznutzen derzeit nicht belegt

Die derzeit verfügbaren Daten sind, wie oben beschrieben, nicht geeignet einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – zu belegen. Eine in diesem Jahr gestartete internationale RCT des pU (18-513) vergleicht eine Behandlung mit Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden. Diese Studie war Auflage der europäischen Zulassungsbehörde zur bedingten Zulassung von Andexanet alfa und wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Andexanet alfa.

Tabelle 3: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie ^b der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen. FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.