

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2019 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G BA mit Beschluss vom 20.02.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.11.2023 aus. Mit Beschluss vom 21.09.2023 sowie zuletzt mit Beschluss vom 04.07.2024 wurde die ursprünglich bis zum 01.11.2023 befristete Geltungsdauer des Beschlusses vom 20.02.2020 bis zum 01.07.2025 verlängert.

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 20.02.2020 fand die Befristung ihren Grund darin, dass keine direkt vergleichenden Daten einer randomisierten kontrollierten Studie von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorlagen. Im Rahmen der bedingten Zulassung von Andexanet alfa wurde der pU von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verpflichtet direkt vergleichende Daten von Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung vorzulegen. Entsprechend dieser Auflage der EMA wurde die Studie ANNEXA-I durchgeführt und im August 2023 beendet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der seitens der EMA beauftragten direkt vergleichenden Studie von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung vorgelegt werden. Die ursprünglich bis zum 01.11.2023 befristete Geltungsdauer des Beschlusses vom 20.02.2020 wurde auf Antrag des pU bis zum 01.07.2025 verlängert, um den Abschluss des Bewertungsverfahrens bei der EMA abzuwarten, aus dem sich größere und substanzielle Änderungen der Fachinformation ergeben können. Mit der Version vom Juni 2025 wurden Informationen zur Studie ANNEXA-I in der Fachinformation ergänzt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich mit der 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 kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Andexanet alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. ^b	individualisierte Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prothrombinkomplexkonzentraten ▪ BSC^{e, f}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Armen optimal intensivmedizinisch behandelt werden.</p> <p>c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>d. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie mit Prothrombinkomplexkonzentraten als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Die Auswahl sollte aber in jedem Fall Prothrombinkomplexkonzentrate umfassen. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>f. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von BSC beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitution, die Gabe von Plasmaexpandern oder Blutprodukten, sofern indiziert, vorgenommen werden. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar (z. B. Hirnblutung, gastrointestinale Blutungen).</p> <p>BSC: Best supportive Care; EU: Europäische Union; FXa: Faktor Xa; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt am 11.06.2025, kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 24.02.2023 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der pU gibt dazu an, dass die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insbesondere Prothrombinkomplexkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen kann. Zudem sollen die Patientinnen und Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die daraus resultierende Festlegung der Vergleichstherapie durch den pU entspricht der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 11.06.2025. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT ANNEXA-I herangezogen. Bei der Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Andexanet alfa mit einer Standardbehandlung. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung unter Therapie mit einem oralen Faktor Xa(FXa)-Inhibitor eingeschlossen. Für den Studieneinschluss musste die Blutung innerhalb von 2 Stunden vor Randomisierung mittels Computertomografie des Kopfes oder Magnetresonanztomografie bestätigt werden und ein geschätztes Blutvolumen zwischen 0,5 ml und 60 ml aufweisen. Die letzte Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors (Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban) durfte maximal 15 Stunden vor Randomisierung zurückliegen. Ein größerer Zeitabstand zwischen letzter FXa-Inhibitor-Dosis und Randomisierung war nur dann erlaubt, wenn die lokal gemessene FXa-Inhibitor-Aktivität > 100 ng/ml betrug und die Messung < 2 Stunden vor der Einwilligung zum Studieneinschluss erfolgte. Patientinnen und Patienten mit einem National-Institutes-of-Health-Stroke-Scale(NIHSS)-Wert > 35 oder einem Glasgow-Coma-Scale(GCS)-Wert < 7 waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 530 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Andexanet alfa (N = 263) oder einer Standardbehandlung (N = 267) zugeteilt. Der pU legt für die Nutzbewertung Auswertungen zur Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die unter einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban in die Studie eingeschlossen wurden (N = 241 im Interventionsarm und N = 233 im Vergleichsarm).

Die Behandlung mit Andexanet alfa erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion. Abhängig von der Höhe der letzten FXa-Inhibitor-Dosis sowie der Zeit zwischen der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors und dem Beginn der Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten entweder eine hohe Dosis Andexanet alfa oder eine niedrige Dosis. Abweichend von der Fachinformation war in der Studie die Verabreichung einer hohen Dosis Andexanet alfa auch bei Patientinnen und Patienten vorgesehen, deren letzte Einnahme des FXa-Inhibitors > 15 Stunden vor Randomisierung erfolgte bzw. bei denen der Zeitpunkt der letzten Einnahme unbekannt war. Insgesamt erhielten 21,2 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine hohe Dosis Andexanet alfa. Bei wie vielen dieser Patientinnen und Patienten die letzte Einnahme des FXa-Inhibitors > 15 Stunden vor Randomisierung erfolgte bzw. der Zeitpunkt der letzten Einnahme unbekannt war geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit stellt die Eignung der Studie ANNEXA-I nicht infrage, wird aber bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung beurteilt durch ein verblindetes Adjudizierungscommittee. Weitere

patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten sowie Best supportive Care (BSC) festgelegt. In der Studie ANNEXA-I wurde eine Standardtherapie im Vergleichsarm eingesetzt, die jegliche Behandlung außer Andexanet alfa, einschließlich keiner Behandlung, innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung, erlaubte. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die in der Studie ANNEXA-I eingesetzte Standardbehandlung eine hinreichende Umsetzung einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten sowie BSC darstellt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ANNEXA-I als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, invasive intrakranielle Eingriffe und den spezifischen UEs thrombotische Ereignisse (SUEs), ischämischer Schlaganfall (PT, SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, SUEs) wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt funktionelle Beeinträchtigung (mRS) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch bewertet. Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der Auswahl potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch erhöht.

In der Studie ANNEXA-I erfolgte für die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine Nachbeobachtung über 30 Tage. Inwieweit sich die in der Studie ANNEXA-I beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen lassen, bei denen das Blutungsereignis > 30 Tage zurückliegt, bleibt unklar. Hinzu kommt, dass für einen unklaren Anteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Dosierung von Andexanet alfa von den Vorgaben der Fachinformation abweicht. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der vorliegenden Informationen aus der Studie ANNEXA-I können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zu einer Standardbehandlung, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung (mRS)

Für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung erhoben mittels mRS zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zu einer Standardbehandlung, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Neurologische Symptomatik (NIHSS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte neurologische Symptomatik erhoben mittels NIHSS und Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zu einer Standardbehandlung, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Relevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, thrombotische Ereignisse (SUEs), ischämischer Schlaganfall (SUEs) und Herzerkrankungen (SUEs)

Für die Endpunkte SUEs, thrombotische Ereignisse (SUEs), ischämischer Schlaganfall (SUEs) und Herzerkrankungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Andexanet alfa. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Andexanet alfa im Vergleich zu einer Standardbehandlung.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Andexanet alfa im Vergleich zu einer Standardbehandlung, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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:

In die Studie ANNEXA-I wurden überwiegend Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung eingeschlossen (91,4 % bezogen auf die relevante Teilpopulation der mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelten Patientinnen und Patienten). Nur wenige Patientinnen und Patienten wiesen eine andere intrakranielle Blutung auf. Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer extrakranieller Blutung wurden in die Studie ANNEXA-I nicht eingeschlossen. Auf Basis der vorliegenden Daten sind daher ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung möglich. Für alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Zudem sind auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen über den in der Studie ANNEXA-I betrachteten verkürzten Beobachtungszeitraum von 30 Tagen möglich.

In der Gesamtschau zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung unter Therapie mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) ausschließlich negative Effekte von Andexanet alfa im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Gesamtrate SUEs und den Endpunkt thrombotische Ereignisse ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes. Zudem zeigt sich für 2 spezifische UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höherem Schaden erheblichen Ausmaßes.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund einer intrazerebralen Blutung eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. ^b	individualisierte Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prothrombinkomplexkonzentraten ▪ BSC^{e, f} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^g ▪ alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Armen optimal intensivmedizinisch behandelt werden.</p> <p>c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>d. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie mit Prothrombinkomplexkonzentraten als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Die Auswahl sollte aber in jedem Fall Prothrombinkomplexkonzentrate umfassen. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>f. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von BSC beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitution, die Gabe von Plasmaexpandern oder Blutprodukten, sofern indiziert, vorgenommen werden. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar (z. B. Hirnblutung, gastrointestinale Blutungen).</p> <p>g. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie ANNEXA-I umfasst auch einen geringen Anteil (9 %) Patientinnen und Patienten mit anderen intrakraniellen Blutungen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EU: Europäische Union; FXa: Faktor Xa; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.