

Andexanet alfa (akute schwere Blutungen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-87

Version: 1.0

Stand: 24.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2088

DOI: 10.60584/A25-87

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Andexanet alfa (akute schwere Blutungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.07.2025

Interne Projektnummer

A25-87

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-87>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Andexanet alfa (akute schwere Blutungen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-87>.

Schlagwörter

Andexanet alfa, Hämorrhagie, Nutzenbewertung, NCT03661528

Keywords

Andexanet alfa, Hemorrhage, Benefit Assessment, NCT03661528

Medizinisch-fachliche Beratung

- Birgit Linnemann, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie, Kardiologie III – Angiologie, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem / der Betroffenen und dem Bundesverband Gemeinnützige Schlafapnoe Deutschland e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der / Die Betroffene sowie der Bundesverband Gemeinnützige Schlafapnoe Deutschland e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Ivona Djuric
- Ulrich Grouven
- Simone Hess
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Katrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	3
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Zur Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

1.2 Verlauf des Projekts

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 [1]. 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 [2,3]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Andexanet alfa erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Andexanet alfa im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 20.02.2020 [1] 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 [2,3], 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Linnemann, Birgit	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.14
I 3.2 Studiencharakteristika	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.25
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.25
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.32
I 4.3 Ergebnisse	I.34
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.39
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.40
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.40
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.42
I 6 Literatur	I.45
I Anhang A Suchstrategien.....	I.48
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.49
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.52

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Andexanet alfa	I.6
Tabelle 3: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Andexanet alfa	I.12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. individualisierte Therapie	I.14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.17
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.22
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.23
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.26
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.33
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.35
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.36
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.37
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Andexanet alfa vs. individualisierte Therapie	I.40
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Andexanet alfa im Vergleich zur individualisierten Therapie	I.42
Tabelle 17: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.44
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.49
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	I.51

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTIS	Clinical Trials Information System
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FXa	Faktor Xa
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICH	Intracerebral Hemorrhage (intrazerebrale Blutung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

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 Adjudizierungs Komitee. 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.

I 2 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 kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 4 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 [5]. 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Andexanet alfa (Stand zum 14.04.2025)
- bibliografische Recherche zu Andexanet alfa (letzte Suche am 14.04.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Andexanet alfa (letzte Suche am 14.04.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Andexanet alfa (letzte Suche am 14.04.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Andexanet alfa (letzte Suche am 17.07.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Der pU stellt in Abschnitt 4.4 des Moduls 4 A zudem Ergebnisse der pivotalen 1-armigen Studie ANNEXA-4 dar, berücksichtigt diese jedoch nicht für seine Ableitung des Zusatznutzens. Eine Beschreibung der Studie ANNEXA-4 findet sich in der Dossierbewertung A19-76 [6].

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. individualisierte Therapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ANNEXA-I	nein	ja	nein	ja [7,8]	ja [9,10]	ja [11]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT ANNEXA-I und stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ANNEXA-I	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit akuter intrazerebraler^b Blutung^c (bestätigt durch CT oder MRT \leq 2 Stunden vor Randomisierung) und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ \leq 15 Stunden vor Randomisierung^d mit einem oralen FXa-Inhibitor^e behandelt ▪ Auftreten von Symptomen \leq 6 Stunden^f vor Bildgebung zu Baseline ▪ NIHSS-Wert \leq 35 und GCS-Wert \geq 7 	<p>Andexanet alfa (N = 263)</p> <p>Standardbehandlung^g (N = 267)</p> <p>davon relevante Teilpopulation^h:</p> <p>Andexanet alfa (N = 241)</p> <p>Standardbehandlung^g (N = 233)</p>	<p>Screening: < 1 Tag</p> <p>Behandlung: < 1 Tag</p> <p>Beobachtung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Tage ▪ Patientinnen und Patienten mit Antikörperbildung gegen Andexanet alfa bis zu 120 Tage nach Randomisierung 	<p>131 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>06/2019–08/2023 (vorzeitiger Stopp der Studie)</p> <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Datenschnitt: k. A. ▪ 2. Datenschnitt: 18.09.2023^j 	<p>primär: effektive Hämostase (alle folgenden Kriterien müssen erfüllt sein):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Stunden nach Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine Hämatomexpansion > 35 % ▫ keine Zunahme des NIHSS-Scores von \geq 7 Skalenpunkten ▪ 3–12 Stunden nach Randomisierung keine Notfalltherapien <p>sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. ab Amendment 1 vom 15.04.2020; vorher wurden gemäß dem Original-Studienprotokoll vom 02.07.2018 Patientinnen und Patienten mit akuter intrakranieller Blutung, definiert als akut radiologisch innerhalb des Schädels festgestelltes Blutvolumen jeglichen Ausmaßes, eingeschlossen.</p> <p>c. definiert als ein geschätztes, akut radiologisch festgestelltes, Blutvolumen von $\geq 0,5$ ml bis ≤ 60 ml im Gehirn (unter Amendment 1 vom 15.04.2020 wurden Patientinnen und Patienten mit einem geschätzten Blutvolumen von > 0 ml bis ≤ 60 ml eingeschlossen); Die Patientinnen und Patienten konnten zusätzlich extrazerebrale oder extrakranielle Blutungen aufweisen, die intrazerebrale Blutung musste zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jedoch die klinisch bedeutsamste Blutung sein.</p> <p>d. Die letzte Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors konnte auch > 15 Stunden vor Randomisierung (oder zu unbekanntem Zeitpunkt) erfolgen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: 1. lokal gemessene Anti-FXa-Aktivität > 100 ng/ml und 2. die lokale Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität erfolgte innerhalb von 2 Stunden vor Einwilligung zum Studieneinschluss (vor Amendment 1 wurden Patientinnen und Patienten, deren Einnahmezeitpunkt der letzten Dosis des FXa-Inhibitors unbekannt war, nicht eingeschlossen).</p> <p>e. Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban</p> <p>f. ab Amendment 1 vom 15.04.2020; gemäß dem Original-Studienprotokoll vom 02.07.2018: Auftreten von Symptomen < 12 Stunden vor Bildgebung zu Baseline</p> <p>g. jegliche Behandlung außer Andexanet alfa, einschließlich keiner Behandlung, die innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung durchgeführte wurde und im Ermessen der Prüferin / des Prüfers und / oder der behandelnden Ärztinnen / Ärzte angemessen war</p> <p>h. Patientinnen und Patienten, die unter einer Therapie mit Edoxaban (N = 53) oder Enoxaparin (N = 3) eingeschlossen wurden, sind aus der Analyse ausgeschlossen und werden in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>i. präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nachdem 50 % der Patientinnen und Patienten hinsichtlich des primären Endpunkts adjudiziert waren; zu diesem Zeitpunkt waren im Interventionsarm 224 und im Vergleichsarm 228 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse (Überlegenheit von Andexanet alfa im primären Endpunkt) wurde am 31.05.2023 der Beschluss gefasst, die Studie zu stoppen.</p> <p>j. finale Analyse zu Wirksamkeit (Sensitivitätsanalyse) und Sicherheit; umfasst alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, einschließlich derer, deren Einschluss in die Studie noch während und nach der Interimsanalyse bis zum Studienende stattfand</p> <p>CT: Computertomografie; FXa: Faktor Xa; GCS: Glasgow Coma Scale; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ANNEXA-I	<p>Andexanet alfa^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedriges Dosierungsregime: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bolus: 400 mg i. v. (30 mg/min als ca. 15-minütige Infusion) ▫ anschließend 480 mg i. v. als kontinuierliche Infusion (4 mg/min als 120-minütige Infusion) ▪ hohes Dosierungsregime: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bolus: 800 mg i. v. (30 mg/min als ca. 30-minütige Infusion) ▫ anschließend 960 mg i. v. als kontinuierliche Infusion (8 mg/min als 120-minütige Infusion) <hr/> <p>Kriterien für die Wahl des Dosierungsregimes^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>niedriges Dosierungsregime bei</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rivaroxaban 10 mg oder Apixaban ≤ 5 mg jeweils ≤ 15 Stunden vor Initiierung von Andexanet alfa ▫ Rivaroxaban > 10 mg oder Apixaban > 5 mg jeweils ≥ 8 Stunden und ≤ 15 Stunden vor Initiierung von Andexanet alfa ▪ <u>hohes Dosierungsregime bei</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rivaroxaban > 10 mg oder Apixaban > 5 mg jeweils < 8 Stunden vor Initiierung von Andexanet alfa ▫ Rivaroxaban und Apixaban in allen Dosierungen jeweils > 15 Stunden oder zu unbekanntem Zeitpunkt^d vor Initiierung von Andexanet alfa <hr/> <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andexanet alfa ▪ ≤ 7 Tagen vor Studieneinschluss <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vitamin-K-Antagonisten ▫ Dabigatran ▫ Prothrombinkomplex-Konzentrate, rekombinanter Faktor VIIa, Anti-Inhibitor-Gerinnungskomplex, gefrorenes Frischplasma oder Vollblut ▪ andere Prüfpräparate < 30 Tage vor Studieneinschluss <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate ▪ Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer^e ▪ prokoagulatorische Blutprodukte und Vollblut^{f, g, h} ▪ Antifibrinolytika und andere hämostatische Therapien^{f, g, h} ▪ diagnostische und therapeutische Verfahren zur Behandlung der Blutung^{g, h} ▪ geplante minimal-invasive chirurgische Eingriffe, die nicht direkt im Zusammenhang mit der Behandlung der Blutung stehenⁱ <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante chirurgische Eingriffe (einschließlich Bohrlöcher für die Hämatomdrainage) ≤ 12 Stunden nach Randomisierung 	Standardbehandlung ^b

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Die Behandlung sollte nicht später als 30 Minuten nach Randomisierung und möglichst innerhalb von 2 Stunden nach der bildgebenden Untersuchung des Gehirns zu Baseline beginnen. b. jegliche Behandlung außer Andexanet alfa, einschließlich keiner Behandlung, die innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung durchgeführte wurde und im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes und / oder der behandelnden Ärztinnen / Ärzte angemessen war c. Das Dosierungsregime richtete sich nach der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des zuvor angewendeten FXa-Inhibitors. d. die letzte Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors konnte auch > 15 Stunden vor Randomisierung (oder zu unbekanntem Zeitpunkt) erfolgen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: 1. lokal gemessene Anti-FXa-Aktivität > 100 ng/ml und 2. die lokale Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität erfolgte innerhalb von 2 Stunden vor Einwilligung e. Die Wiederaufnahme der Antikoagulation lag im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes. f. Im Interventionsarm konnte die Administration von prokoagulierenden Blutprodukten, Vollblut und hämostatischen Wirkstoffen im Falle einer Hämatomexpansion (Zunahme des Hämatomvolumens > 35 %) in Betracht gezogen werden. Von einer Behandlung während des 30-tägigen Beobachtungszeitraums aus anderen Gründen wurde dringend abgeraten, war jedoch nicht verboten. g. Die Administration von prokoagulierenden Blutprodukten, Vollblut, systemischen hämostatischen Wirkstoffen (außer Tranexamsäure) sowie eine ungeplante Notfalloperation oder ein interventioneller Eingriff (zur Behandlung der Primärblutung im Fall einer klinischen Verschlechterung) zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung führten in beiden Studienarmen zu einer Bewertung der effektiven Hämostase als „schlecht“ oder „keine“. h. Eine Überprüfung durch das EAC erfolgte, wenn innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung eine fehlerhafte Administration prokoagulierender Blutprodukte (einschließlich der Verabreichung von Andexanet alfa im Vergleichsarm), die Administration von hämostatischen Wirkstoffen oder eine Operation bzw. ein interventioneller Eingriff zur Behandlung der Primärblutung stattfanden. Ebenfalls vom EAC überprüft wurden ungeplante Notfallbehandlungen oder chirurgische Eingriffe, die Einfluss auf das Hämatomvolumen haben konnten. i. seit Amendment 1 des Studienprotokolls vom 15.04.2020 nur Eingriffe, von denen nicht zu erwarten war, dass sie sich signifikant auf das Hämatomvolumen auswirkten EAC: Endpoint Adjudication Committee; FXa: Faktor Xa; i. v.: intravenös; min: Minute; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Bei der Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Andexanet alfa mit einer Standardbehandlung. Die Standardbehandlung umfasst dabei jegliche Behandlung (außer Andexanet alfa, aber einschließlich keiner Behandlung), die innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung durchgeführte wurde und im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes und / oder der behandelnden Ärztinnen bzw. Ärzte angemessen war. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung unter Therapie mit einem oralen Faktor Xa(FXa)-Inhibitor eingeschlossen. Bis zum Amendment 1 des Studienprotokolls wurden zudem Patientinnen und Patienten mit einer anderen akuten intrakraniellen Blutung 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-Inhibitoren (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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der von der Prüferin bzw. dem Prüfer beabsichtigten Standardbehandlung (Prothrombinkomplexkonzentrate vs. andere) sowie der Dauer zwischen Symptombeginn und der Untersuchung mittels bildgebender Verfahren zu Baseline (< 180 Minuten vs. ≥ 180 Minuten). Der pU legt für die Nutzenbewertung 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). In die Studie wurden zudem 53 Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Edoxaban sowie 3 Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Enoxaparin eingeschlossen. Da diese Patientinnen und Patienten nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind, ist der Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung sachgerecht.

Die Behandlung mit Andexanet alfa erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [12] 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 (800 mg i. v. als 30-minütige Bolusinfusion, anschließend 960 mg i. v. als 120-minütige Dauerinfusion) Andexanet alfa oder eine niedrige Dosis (400 mg i. v. als 15-minütige Bolusinfusion, anschließend 480 mg i. v. als 120-minütige Dauerinfusion). Das hohe Dosierungsregime findet gemäß Fachinformation Anwendung, wenn die letzte Einnahme des FXa-Inhibitors < 8 Stunden zurück liegt und die letzte Dosis Apixaban > 5 mg bzw. die letzte Dosis Rivaroxaban > 10 mg beträgt [12]. Davon abweichend 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

Primärer Endpunkt der Studie war das Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung beurteilt durch ein verblindetes Adjudizierungskomitee. 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. Der G-BA konkretisiert die Umsetzung der individualisierten Therapie in seinen weiteren Hinweisen. Demnach wird unter anderem davon ausgegangen, dass im Rahmen von BSC beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitution und 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.

In der Studie ANNEXA-I wurde eine Standardbehandlung im Vergleichsarm eingesetzt, die jegliche Behandlung außer Andexanet alfa, einschließlich keiner Behandlung, innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung, erlaubte. Im Vergleichsarm der Studie ANNEXA-I erhielten 87,6 % der Patientinnen und Patienten Prothrombinkomplexkonzentrate, 10,3 % der Patientinnen und Patienten erhielten dagegen keinerlei hämostatische Therapie und 2 Patientinnen und Patienten erhielten eine andere in den Studienunterlagen nicht näher definierte hämostatische Therapie. Es ist unklar, aus welchen Gründen 10,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine hämostatische Therapie erhielten bzw. ob Prothrombinkomplexkonzentrate für diese Patientinnen und Patienten eine relevante Option gewesen wären. Inwiefern diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung im Sinne von BSC erhielten, geht aus den Studienunterlagen ebenfalls nicht hervor. Eine Behandlung mit Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentraten war in der Studie jedoch zu jeder Zeit erlaubt. 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.

Datenschnitte

Für die Studie ANNEXA-I liegen 2 Datenschnitte vor:

- präspezifizierte Interimsanalyse geplant nachdem 50 % der Patientinnen und Patienten hinsichtlich des primären Endpunkts adjudiziert waren
- finale Analyse zu Wirksamkeit und Sicherheit vom 18.09.2023

Die Studie ANDEXXA-I wurde aufgrund der Ergebnisse der Interimsanalyse vorzeitig beendet. Der genaue Zeitpunkt des 1. Datenschnitts für die Interimsanalyse ist unklar. Der pU gibt diesen in seinem Dossier mit dem 31.05.2023 an. Dabei handelt es sich jedoch um das Datum, zu dem das Data Safety Monitoring Board die Beendigung der Studie empfohlen hatte.

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse für die relevante Teilpopulation zum finalen Datenschnitt vom 18.09.2023 vor. Dieser umfasst alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, einschließlich derer, deren Einschluss in die Studie noch während und nach der Interimsanalyse bis zum Studienende stattfand. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 18.09.2023 herangezogen.

Unsicherheiten der Studie ANNEXA I – verkürzte Beobachtungsdauer

Bei den in der Studie ANNEXA-I eingeschlossenen Patientinnen und Patienten handelt es sich überwiegend um Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung. Ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie (ca. 9 %) wies eine andere intrakranielle Blutung auf. Die Variabilität der neurologischen und funktionellen Beeinträchtigung infolge des Blutungsereignisses macht eine langfristige Beobachtung der Patientinnen und Patienten erforderlich. Dementsprechend ist in klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung in der Regel eine Beobachtungsdauer von mindestens 3 Monaten vorgesehen [13-15]. Übereinstimmend empfiehlt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Durchführung von Studien bei Patientinnen und Patienten mit akutem Schlaganfall eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten [16].

In die Studie ANNEXA-I eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden insgesamt 30 Tage nachbeobachtet. Lediglich Patientinnen und Patienten, bei denen zu Tag 30 Antikörper gegen Andexanet alfa vorlagen, wurden bis 120 Tage nach Randomisierung weiter beobachtet. Dies betrifft jedoch nur 1 Patientin oder Patienten im Interventionsarm und 3 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Eine Beobachtungsdauer von 30 Tagen erscheint im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz, um eine Verschlechterung bzw. Verbesserung der Morbidität der Patientinnen und Patienten im Anschluss an das Blutungsereignis vollumfänglich zu erfassen. Auch ist davon auszugehen, dass das Risiko zu Versterben bei den in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten über den in der Studie betrachteten Zeitraum hinaus erhöht ist. Es ist somit unklar, ob die in der Studie ANNEXA-I beobachteten Effekte auch über den Zeitraum von 30 Tagen hinaus in gleichem Ausmaß bestehen bleiben. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit stellt die Eignung der Studie ANNEXA-I nicht gänzlich infrage, wird aber bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie Charakteristikum Kategorie	Andexanet alfa N ^a = 241	Standardbehandlung N ^a = 233
ANNEXA-I		
Alter [Jahre], MW (SD)	79 (8)	79 (9)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	49 / 51
geografische Region, n (%)		
Europa	212 (88)	206 (88)
Nordamerika	29 (12)	27 (12)
systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	160,8 (26,4) ^b	158,1 (27,5) ^b
primäre Blutungslokalisierung, n (%)		
intrazerebral	215 (89)	218 (94)
intraventrikulär	2 (< 1)	1 (< 1)
subarachnoidal	10 (4)	8 (3)
subdural	13 (5)	5 (2)
fehlend	1 (< 1)	1 (< 1)
Hämatomvolumen zu Baseline [mL], MW (SD)	18,8 (22,7)	17,3 (21,8)
ICH-Score zu Baseline, MW (SD)	1,4 (1,1)	1,3 (1,1)
vorheriger FXa-Inhibitor, n (%)		
Apixaban	162 (67)	158 (68)
Rivaroxaban	79 (33)	75 (32)
Zeit von Symptombeginn bis zur Behandlung [Stunden], MW (SD)	4,4 (2,0)	4,6 (2,1)
Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung [Stunden], MW (SD)	10,0 (4,7)	10,1 (4,5)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^c	77 (32)	64 (28)
a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A und Studienbericht; dargestellt sind die Angaben aus dem Studienbericht c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): unerwünschte Ereignisse (24 % vs. 21 %), Krankheitsprogression (3 % vs. 4 %), Rücknahme der Einwilligungserklärung (2 % vs. 1 %)		
ICH: Intracerebral Hemorrhage; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ANNEXA-I weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 79 Jahre alt. In beiden Behandlungsarmen bestand mit 54 % bzw. 51 % eine leichte Mehrheit der Studienpopulation aus Männern. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies bei Einschluss in die Studie eine intrazerebrale Blutung auf. Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wiesen im Mittel ein Hämatomvolumen von 18,8 ml auf gegenüber einem mittleren Hämatomvolumen von 17,3 ml im Vergleichsarm. Etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten zuvor eine Therapie mit Apixaban erhalten. Die Anzahl der Studienabbrüche ist zwischen den Armen vergleichbar (32 % vs. 28 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ANNEXA-I	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ANNEXA-I als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie ANNEXA-I wesentliche Anforderungen für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erfülle. So schließe die Studie ANNEXA-I Patientinnen und Patienten vorrangig aus europäischen und zu mehr als einem Drittel aus Studienzentren in Deutschland ein. Aus Sicht des pU stimmen des Weiteren unter anderem die Alters- und Gewichtsverteilung der Studienpopulation, die Verteilung der Apixaban- und Rivaroxaban-behandelten Patientinnen und Patienten und die Standardbehandlung im Vergleichsarm mit dem deutschen Versorgungskontext überein. Zudem erfülle der Vergleichsarm in der Studie ANNEXA-I die Kriterien der zweckmäßigen

Vergleichstherapie und erlaube somit einen sachgerechten Vergleich mit der Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - invasive intrakranielle Eingriffe
 - neurologische Symptomatik, erhoben mittels der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)
 - funktionelle Beeinträchtigung, erhoben mittels der modifizierten Rankin-Skala (mRS)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - thrombotische Ereignisse (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Invasive intrakranielle Eingriffe ^a	Neurologische Symptomatik (NIHSS)	Funktionelle Beeinträchtigung (mRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs	Thrombotische Ereignisse ^c (SUEs)	Ischämischer Schlaganfall (PT, SUEs)	Herzkrankungen (SOC, SUEs)
ANNEXA-I	ja	ja	nein ^d	ja	nein ^d	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja

a. definiert als jegliche chirurgischen Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die zur Behandlung des Hämatoms oder seiner Komplikationen angewendet wurden, einschließlich des Anlegens von Bohrlöchern, Kraniotomien und des Legens von intraventrikulären Kathetern
 b. unklarer Anteil potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text
 c. betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von besonderem Interesse (umfasst arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte, Lungenembolien, Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken); Erläuterungen siehe nachfolgenden Text
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text
 e. relevante Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben
 mRS: modifizierte Rankin-Skala; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu den Endpunkten

Primärer Endpunkt „effektive Hämostase“

Der vom pU vorgelegte Endpunkt „effektive Hämostase“ setzt sich aus den folgenden 3 Komponenten zusammen:

- keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung
- keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung
- keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12 Stunden nach Randomisierung

Damit der Endpunkt erreicht war, mussten alle 3 Komponenten erfüllt sein. Die Beurteilung der effektiven Hämostase erfolgte in der Studie durch ein verblindetes Adjudizierungs Komitee. Der pU stellt sowohl Ergebnisse für den Endpunkt „effektive Hämostase“ als auch die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten dar. Die Ergebnisse zum

Endpunkt „effektive Hämostase“ sowie zu den Einzelkomponenten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung

Für die mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhobene Komponente „keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ ist die Patientenrelevanz unklar. Inwiefern eine Zunahme des Hämatomvolumens eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Symptomatik abbildet, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. In verschiedenen Studien hat sich bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung kein Zusammenhang zwischen einem Effekt auf die Hämatomexpansion und einer langfristigen Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten gezeigt [15,17-19]. Symptome aufgrund einer Zunahme des Hämatomvolumens sollten sich dagegen in anderen patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln. Zudem ist unklar, inwiefern der in der Studie ANNEXA-I verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. So werden in der wissenschaftlichen Literatur sowohl relative als auch absolute Schwellenwerte diskutiert [20-22]. Um den Einfluss einer Zunahme des Hämatomvolumens auf die langfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten einschätzen zu können, ist darüber hinaus die Lokalisation der Blutung zu berücksichtigen [20]. Es ist zudem anzumerken, dass die Einzelkomponente „keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ maßgeblich das Ergebnis des Endpunkts „effektive Hämostase“ beeinflusst, da eine Zunahme des Hämatomvolumens > 35 % der häufigste Grund war, weswegen der Endpunkt nicht erreicht wurde (bei 29,0 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 42,1 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm betrug die Zunahme des Hämatomvolumens zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung > 35 %). Ungeachtet der unklaren Patientenrelevanz bestehen Unsicherheiten auch dahin gehend, ob eine Erhebung zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung einen ausreichend langen Zeitraum abdeckt, der sicherstellt, dass eine Volumenzunahme des Hämatoms um den in der Studie verwendeten Schwellenwert von 35 % erfasst wird.

Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

Der primäre Endpunkt „effektive Hämostase“ galt unter anderem dann als nicht erreicht, wenn zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung eine Notfalltherapie bzw. eine (erneute) hämostatische Behandlung aufgrund einer andauernden oder erneuten Blutung notwendig wurde. Dabei konnte es sich sowohl um die Gabe prokoagulierenden Blutprodukte (z. B. Prothrombinkomplexkonzentrate), Vollblut oder eine medikamentöse hämostatische Therapie handeln, als auch um einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung des Hämatoms.

Die Unterscheidung zwischen Studienmedikation und Notfalltherapie bzw. einer nachfolgenden Behandlung allein aufgrund eines zeitlichen Kriteriums (3 bis 12 Stunden nach Randomisierung) ist nicht sachgerecht. Auch eine (wiederholte) Gabe einer hämostatischen

Behandlung später als 3 Stunden nach Randomisierung ist als Teil der Standardbehandlung im Vergleichsarm zu betrachten. Zudem ist, wie oben bereits beschrieben, unklar, ob eine Erfassung von Notfalltherapien bis 12 Stunden nach Randomisierung einen ausreichend langen Zeitraum abdeckt. So ist denkbar, dass die Behandlung mit Andexanet alfa die Blutung lediglich verzögert und eine erneute hämostatische Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt notwendig wird, diese in der Auswertung aber nicht mehr erfasst wird. Zudem ist unklar, nach welchen Kriterien die Prüfärztinnen bzw. die Prüfärzte entschieden haben, ob eine Notfalltherapie initiiert werden muss. Zwar sollte sich bei der Entscheidung für eine Notfalltherapie an einer Zunahme des Hämatomvolumens von > 35 % orientiert werden, deren Patientenrelevanz ist jedoch wie schon beschrieben unklar. Inwiefern weitere Kriterien von den Prüfärztinnen bzw. Prüfärzten zur Einleitung einer Notfalltherapie berücksichtigt wurden, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Insgesamt ist der Endpunkt „keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

„Neurologische Symptomatik“ – keine Verschlechterung 12 Stunden nach Randomisierung

Die Einzelkomponente „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12 Stunden nach Randomisierung“ war definiert als keine Zunahme des NIHSS von ≥ 7 Punkte zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung. Dabei entspricht eine Zunahme von 7 Punkten 15 % der Skalenspannweite des Instruments (0 bis 42 Punkte). Die Vermeidung einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird zwar grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden ist jedoch für das vorliegenden Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten abzubilden. Es ist zudem anzumerken, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik sowohl Ausdruck des primären Blutungsereignisses ist, als auch mögliche Nebenwirkungen der Behandlung, insbesondere das Auftreten ischämischer Schlaganfälle, abbildet. Für eine Bewertung der neurologischen Symptomatik, die auch die neurologischen Symptome infolge im Studienverlauf aufgetretener Nebenwirkungen (z. B. ischämische Schlaganfälle) umfasst, ist eine Erhebung des Endpunkts über den kompletten Studienzeitraum von 30 Tagen erforderlich.

Zusätzlich zur Auswertung der neurologischen Symptomatik im Rahmen des primären Endpunkts legt der pU Auswertungen zur Veränderung der NIHSS über den Zeitraum bis 72 Stunden nach Randomisierung vor. Wie bereits beschrieben ist unklar, inwiefern die kurzfristigen Veränderungen der neurologischen Symptome eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten widerspiegeln. Insgesamt liegen für den Endpunkt „neurologische Symptomatik“ somit keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Die Daten über den Zeitraum bis 72 Stunden nach Randomisierung werden zur Information ergänzend dargestellt, es liegt kein relevanter Effekt vor.

Invasive intrakranielle Eingriffe

Der Endpunkt invasive intrakranielle Eingriffe war definiert als jegliche chirurgische Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die zur Behandlung des Hämatoms oder seiner Komplikationen im Studienverlauf angewendet wurden. Bei den in der Studie durchgeführten invasiven intrakraniellen Eingriffen handelt es sich um das Anlegen von Bohrlöchern zur Implantation eines ventrikulären Katheters oder zur Hämatomdrainage sowie um Kraniektomien bzw. Kraniotomien zur Drainage des Hämatoms. Das Anlegen von Bohrlöchern und die Durchführung einer Kraniektomie bzw. Kraniotomie werden als patientenrelevante Ereignisse angesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 invasiven intrakraniellen Eingriff nach Randomisierung herangezogen.

Glasgow-Koma-Skala

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Veränderung der Glasgow-Koma-Skala über den Zeitraum bis 72 Stunden nach Randomisierung vor. Die Validität der Skala wurde nicht überprüft, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht für die Bewertung herangezogen werden können. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Beobachtung über 72 Stunden zu kurz ist, als das die Ergebnisse eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum zulassen. Zum anderen betragen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten nach Baseline < 70 %.

Funktionelle Beeinträchtigung (mRS)

In der Studie ANNEXA-I wurde die funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten mittel der mRS erhoben. Die Skala umfasst eine Spannweite von 0 bis 6 Punkten (0: keine Symptome; 6: Tod). Die Erhebung der funktionellen Beeinträchtigung war in der Studie zu Studienbeginn sowie zu Studienende an Tag 30 geplant. Sofern eine Erhebung während des Screenings nicht möglich war, konnte der entsprechende Wert retrospektiv erhoben werden. Dazu konnte auch eine Angehörige bzw. ein Angehöriger, die Pflegekraft oder eine gesetzliche Vertretung befragt werden. Der Wert zu Studienbeginn sollte dabei den Zustand der Patientin bzw. des Patienten vor dem akuten Blutungsereignis widerspiegeln. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie die Erhebung der mRS konkret durchgeführt wurde. Beispielsweise ist unklar, ob für die Erhebung eine strukturierte Interview-Leitlinie verwendet wurde.

Der Endpunkt „funktionelle Beeinträchtigung“ erhoben mittels mRS ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt und wird trotz der Unsicherheit bezüglich der Erhebung herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird der Wert zu Tag 30 betrachtet. Der zu Studienbeginn erhobene Wert ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da dieser den Zustand der Patientinnen und Patienten vor dem erkrankungsbezogenen Ereignis darstellt und zudem zumindest teilweise retrospektiv erhoben wurde.

Dauer der initialen Hospitalisierung

Die Dauer der initialen Hospitalisierung ist definiert über den Zeitraum in Tagen ab Beginn der initialen Hospitalisierung aufgrund des qualifizierenden Blutungsereignisses bis zur ersten Entlassung aus dem Krankenhaus. Zusätzlich zur Analyse zur Dauer der initialen Hospitalisierung legt der pU Auswertungen zur Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung sowie zur Dauer und zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit Re-Hospitalisierung vor. Die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation geht bereits in die Auswertung zur Dauer der initialen Hospitalisierung ein. Eine Re-Hospitalisierung war operationalisiert als erneute Hospitalisierung ≥ 6 Stunden nach der ersten Entlassung aus der Intensivstation bzw. aus einer stationären Einrichtung außerhalb der Intensivstation oder – unabhängig vom zeitlichen Abstand – als erneute Hospitalisierung nach Entlassung aufgrund des primären Blutungsereignisses aus einer häuslichen Pflege, einem häuslichen Hospiz, einer Langzeitpflegeeinrichtung, einer Kurzzeitpflegeeinrichtung, einer ambulanten Behandlung oder einer anderen Einrichtung. Der pU liefert keine Begründung für die zeitliche Frist von 6 Stunden zur Definition einer erneuten Hospitalisierung. Zudem begründet der pU nicht, weshalb die zeitliche Frist von 6 Stunden angewendet wurde, wenn der Entlassungsort eine Intensivstation bzw. eine stationäre Einrichtung außerhalb der Intensivstation war, nicht aber, wenn die Entlassung aus einer anderen Einrichtung erfolgte. Es ist darüber hinaus unklar, in welchen Fällen eine Entlassung aufgrund des primären Blutungsereignisses aus einer anderen, nicht stationären Einrichtung erfolgte.

Unabhängig davon bleibt unklar, ob die Dauer der initialen Hospitalisierung hinreichend adäquat abbildet, wie schwerwiegend sich die Symptomatik infolge des primären Blutungsereignisses darstellt. Des Weiteren werden patientenrelevante Ereignisse, die im Verlauf der Studie zu einer erneuten Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten führen, beispielsweise aufgrund eines thrombotischen Ereignisses, durch die Dauer der initialen Hospitalisierung nicht erfasst. Der Endpunkt „Dauer der initialen Hospitalisierung“ ist somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie ANNEXA-I wurde der Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D erhoben. Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers jedoch keine Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand vor. Er begründet dies damit, dass in der Studie keine Werte zu Studienbeginn erhoben worden seien. Eine Erhebung der VAS des EQ-5D war in der Studie lediglich an Tag 30 geplant. Im Studienbericht finden sich Auswertungen zum mittleren Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu Tag 30 ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten, die bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse in die Studie eingeschlossen wurden. Auswertungen einschließlich der Patientinnen und Patienten, die noch während bzw. nach der Interimsanalyse bis zur Beendigung der Studie eingeschlossen

wurden, liegen nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen damit keine geeigneten Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand vor.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu Nebenwirkungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Er gibt dazu an, dass die Ereignisse Hämatomexpansion, intrazerebrale Blutung sowie assoziierte neurologische Verschlechterungen, die innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung auftraten als erkrankungsbezogene Ereignisse und nicht als UE oder SUE gewertet wurden, sofern kein kausaler Zusammenhang zwischen der erhaltenen Therapie und dem Ereignis bestand. Eine neurologische Verschlechterung kann im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl ein Symptom der Blutung als auch eine Nebenwirkung der Behandlung darstellen. Aus den vorliegenden Informationen bleibt unklar, welche konkreten neurologischen Ereignisse als erkrankungsbezogen gewertet wurden und somit nicht in die Auswertungen eingingen. Zudem ist anzunehmen, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt als 12 Stunden nach Randomisierung noch erkrankungsbezogene Ereignisse auftreten konnten. So geht in die Auswertung zur Gesamtrate SUEs beispielsweise das PT Hirnblutung ein. Dabei ist wahrscheinlich, dass durch Eingehen des PT Hirnblutung (mehr Ereignisse im Kontrollarm) die negativen Effekte von Andexanet in der Kategorie Nebenwirkungen tendenziell eher unterschätzt werden. In der vorliegenden Situation, in der die Differenzierung zwischen Nebenwirkungen und erkrankungsbezogenen Ereignissen komplex ist und zudem kein geeigneter Endpunkt zur Erfassung von Blutungen erhoben wurde, wäre eine genaue Auflistung der als erkrankungsbezogen bewerteten Ereignisse unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens vonnöten.

Insgesamt wird in der vorliegenden Datensituation jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich aus dem Vorgehen des pU zur Auswahl potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse fazitrelevante Auswirkungen für die Nutzenbewertung ergeben. Dabei wird berücksichtigt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Differenzierung in eindeutig erkrankungsbezogene Ereignisse und Nebenwirkungen erschwert ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Gesamtraten SUEs und Abbruch wegen UEs herangezogen. Die Unsicherheit hinsichtlich der Auswahl potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse wird jedoch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Thrombotische Ereignisse

Thrombotische Ereignisse stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante UEs dar. Der Endpunkt thrombotische Ereignisse wurde in der Studie ANNEXA-I als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI) präspezifiziert. Eine präspezifizierte PT-Liste von Symptomen, die als thrombotische Ereignisse erfasst werden sollten, liegt nicht vor. In der Studie erfolgte jedoch eine Adjudizierung potenzieller thrombotischer Ereignisse anhand

präspezifizierter Kriterien durch ein verblindetes Adjudizierungscommittee. In den Endpunkt sollten dabei die Ereignisse arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte, Lungenembolien und transitorische ischämische Attacken eingehen. Mit Ausnahme von Myokardinfarkten wurden die in den Endpunkt eingehenden Ereignisse in der Studie anhand von Symptomen in Kombination mit bildgebenden Verfahren bzw. Lungenfunktionstests diagnostiziert. Die Diagnose eines Myokardinfarktes erfolgte durch den Nachweis kardialer Biomarker in Kombination u. a. mit Symptomen einer myokardialen Ischämie und / oder bildgebenden Verfahren. Es ist dabei unklar, ob alle aufgetretenen Myokardinfarkte mit spürbaren Symptomen einhergingen und somit ein patientenrelevantes Ereignis darstellen. In der vorliegenden Datensituation wird der Endpunkt thrombotische Ereignisse dennoch hinreichend sicher als patientenrelevant erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers Auswertungen zu jeglichen aufgetretenen thrombotischen Ereignissen, SUEs und schweren UEs vor. Für den Endpunkt thrombotische Ereignisse werden die SUEs für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie								Endpunkte				
	Studienebene	Gesamtüberleben	Invasive intrakranielle Eingriffe ^a	Neurologische Symptomatik (NIHSS)	Funktionelle Beeinträchtigung (mRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs	Thrombotische Ereignisse ^c (SUEs)	Ischämischer Schlaganfall (PT, SUEs)	Herzerkrankungen (SOC, SUEs)
ANNEXA-I	N	N	N	– ^d	H ^e	– ^d	– ^f	H ^g	H ^h	N	N	N

a. definiert als jegliche chirurgischen Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die zur Behandlung des Hämatoms oder seiner Komplikationen angewendet wurden, einschließlich des Anlegens von Bohrlöchern, Kraniotomien und des Legens von intraventrikulären Kathetern
 b. unklarer Anteil potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1
 c. Betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von besonderem Interesse (umfasst arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte, Lungenembolien, Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken). Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1
 e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 f. relevante Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben
 g. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1
 h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
 H: hoch; mRS: modifizierte Rankin-Skala; N: niedrig; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben erfolgte in der Studie ANNEXA-I 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 (siehe Abschnitt I 3.2). 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.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Andexanet alfa mit einer Standardbehandlung bei erwachsenen 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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Tabellen zu häufigen UEs und häufigen SUEs sind in I Anhang B dargestellt. Eine Kaplan-Meier-Kurve zur Ereigniszeitanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben liegt im Dossier des pU nicht vor.

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Andexanet alfa vs. Standardbehandlung
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ANNEXA-I					
Morbidity (Tag 30)					
invasive intrakranielle Eingriffe ^b	239	16 (6,7)	232	20 (8,6)	0,78 [0,41; 1,46]; 0,432
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	relevante Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben				
Nebenwirkungen (Tag 30)					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	239	205 (85,8)	232	190 (81,9)	–
SUEs ^d	239	111 (46,4)	232	86 (37,1)	1,25 [1,01; 1,55]; 0,039
Abbruch wegen UEs	239	0 (0)	232	0 (0)	n. b.
thrombotische Ereignisse ^e (SUEs)	239	24 (10,0)	232	12 (5,2)	1,94 [0,99; 3,79]; 0,047
ischämischer Schlaganfall (PT, SUEs)	239	12 (5,0)	232	1 (0,4)	11,65 [1,53; 88,87]; 0,002
Herzkrankungen (SOC, SUEs)	239	21 (8,8)	232	4 (1,7)	5,10 [1,78; 14,62]; < 0,001
a. Mantel-Haenszel-Methode b. definiert als jegliche chirurgischen Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die zur Behandlung des Hämatoms oder seiner Komplikationen angewendet wurden, einschließlich des Anlegens von Bohrlöchern, Kraniotomien und des Legens von intraventrikulären Kathetern c. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 d. unklarer Anteil potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 e. Betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von besonderem Interesse (umfasst arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte, Lungenembolien, Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken). Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Andexanet alfa vs. Standardbehandlung HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ANNEXA-I					
Mortalität (bis Tag 30)					
Gesamtüberleben	239	n. e. 67 (28,0)	232	n. e. 61 (26,3)	1,06 [0,75; 1,50]; 0,729
<p>a. Cox Proportional Hazards Modell adjustiert nach Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahrens zur Baseline (< 180 Minuten vs. ≥ 180 Minuten)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Andexanet alfa			Standardbehandlung			Andexanet alfa vs. Standard- behandlung MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf bzw. Wert zu Tag 30 MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf bzw. Wert zu Tag 30 MW (SE)	
ANNEXA-I							
Morbidity							
neurologische Symptomatik (NIHSS)	keine geeigneten Daten ^b						
<i>neurologische Symptomatik (NIHSS) bis 72 Stunden nach Randomisierung^c (ergänzend dargestellt)</i>	231	10,8 (7,10)	0,85 (0,35) ^d	229	10,0 (7,21)	1,84 (0,35) ^d	-0,98 [-1,95; -0,02]; 0,0450 ^d SMD: -0,19 [-0,37; -0,00] ^e
funktionelle Beeinträchtigung (mRS) ^c	218	–	4,2 (1,66) ^f	216	–	4,1 (1,74) ^f	0,10 [-0,22; 0,42]; 0,540 ^g
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (NIHSS: Wertebereich der Skala: 0 bis 42, mRS: Wertebereich der Skala: 0 bis 6).</p> <p>d. MWD und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit festen Faktoren Baseline-Wert, Zeit von Symptombeginn bis Untersuchung mittels bildgebenden Verfahrens zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion; Patientinnen und Patienten als zufälliger Effekt; unstrukturierte Kovarianzmatrix; betrachtet wird die durchschnittliche Veränderung über die Zeit</p> <p>e. Da das KI für die SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt, lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f. MW (SD) zu Tag 30; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>g. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; mRS: modifizierte Rankin-Skala; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

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 individualisierten Therapie, 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 individualisierten Therapie, 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 (zur Begründung siehe Abschnitt 14.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zu einer individualisierten Therapie, 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 individualisierten Therapie.

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 individualisierten Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Intracerebral Hemorrhage(ICH)-Score zu Baseline (< 3 vs. ≥ 3)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Andexanet alfa vs. individualisierte Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 1,06 [0,75; 1,50]; p = 0,729	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
invasive intrakranielle Eingriffe	6,7 % vs. 8,6 % RR: 0,78 [0,41; 1,46]; p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
neurologische Symptomatik (NIHSS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
funktionelle Beeinträchtigung (mRS)	4,2 vs. 4,1 ^c MWD: 0,10 [-0,22; 0,42]; p = 0,540	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Relevante Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.		

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Andexanet alfa vs. individualisierte Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs	46,4 % vs. 37,1 % RR: 1,25 [1,01; 1,55]; RR: 0,80 [0,65; 0,99] ^d ; p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 % RR: n. b.; p = n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
thrombotische Ereignisse ^e (SUEs)	10,0 % vs. 5,2 % RR: 1,94 [0,99; 3,79]; RR: 0,52 [0,26; 1,01] ^d ; p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^f , Ausmaß: gering ^g
ischämischer Schlaganfall (SUEs)	5,0 % vs. 0,4 % RR: 11,65 [1,53; 88,87]; RR: 0,09 [0,01; 0,65] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Herzerkrankungen (SUEs)	8,8 % vs. 1,7 % RR: 5,10 [1,78; 14,62]; RR: 0,20 [0,07; 0,56] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. MW zu Tag 30</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von besonderem Interesse (umfasst arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte, Lungenembolien, Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken). Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p>		

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Andexanet alfa vs. individualisierte Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI _u : untere Grenze des Konfidenzintervalls; mRS: modifizierte Rankin-Skala; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechnet; n. e.: nicht erreicht; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Andexanet alfa im Vergleich zur individualisierten Therapie

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ thrombotische Ereignisse (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ ischämischer Schlaganfall (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Herzerkrankungen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich
keine geeigneten Daten zu den Endpunkten neurologische Symptomatik und Gesundheitszustand sowie zu Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Es ist anzumerken, dass für den primären Endpunkt der Studie Analysen getrennt nach hoher und niedriger Andexanet alfa-Dosis präspezifiziert waren. Die Andexanet alfa-Dosis wurde dabei nicht randomisiert zugeteilt, sondern in Abhängigkeit von der Höhe der letzten FXa-Inhibitor-Dosis sowie der Zeit zwischen der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors und dem Beginn der Studienmedikation gewählt. Im Studienbericht liegen zudem Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität zu Tag 30 (Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm: hohe Dosis: 40,4 %; niedrige Dosis: 24,6 %) und thrombotische Ereignisse (jegliche UESI, Anteil Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventionsarm: hohe Dosis: 15,4 %; niedrige Dosis: 9,6 %) getrennt nach Höhe der Andexanet alfa-Dosis vor. Auf Basis dieser Daten ergibt sich die Frage, inwiefern der höhere Schaden von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise von der Höhe der Andexanet-alfa Dosis abhängig ist. So besteht auch aus Sicht des Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee der FDA eine Unsicherheit, ob die aktuell zugelassene Dosierung von Andexanet alfa hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit optimiert ist [24].

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 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Andexanet alfa [online]. 2020 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6367/2020-02-20_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation (durch Apixaban oder Rivaroxaban) bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen) [online]. 2023 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9787/2023-09-21_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation nach einer Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10617/2024-07-04_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-337 Andexanet alfa [unveröffentlicht]. 2024.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Andexanet alfa (akute schwere Blutungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-76_andexanet-alfa_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
7. AstraZeneca. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I); study 18-513; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.

8. AstraZeneca. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I); study 18-513; Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2024.
9. Alexion Pharmaceuticals. Trial of Andexanet Alfa in ICrH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03661528>.
10. Portola Pharmaceuticals. A Phase 4 Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa (Andexanet Alfa for Injection) in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor [online]. [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17.
11. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med 2024; 390(19): 1745-1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313040>.
12. AstraZeneca. Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2025 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023014/ondexxya-r-200-mg-pulver-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
13. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10175): 1021-1032. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30195-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30195-3).
14. Ma L, Hu X, Song L et al. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. Lancet 2023; 402(10395): 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00806-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00806-1).
15. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2008; 358(20): 2127-2137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707534>.
16. European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal product for the treatment of acute stroke [online]. 2001 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-acute-stroke_en.pdf.
17. Anderson CS, Huang Y, Wang JG et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet Neurol 2008; 7(5): 391-399. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70069-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70069-3).

18. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391(10135): 2107-2115.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31033-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31033-X).
19. Anderson CS, Heeley E, Huang Y et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2355-2365.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>.
20. Buka RJ. Andexanet alfa: trials just leave us with more questions. *Res Pract Thromb Haemost* 2025; 9(1): 102628. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102628>.
21. Mayer SA, Frontera JA, Jankowitz B et al. Recommended Primary Outcomes for Clinical Trials Evaluating Hemostatic Agents in Patients With Intracranial Hemorrhage: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open* 2021; 4(9): e2123629.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23629>.
22. Hauptenthal D, Schwab S, Kuramatsu JB. Hematoma expansion in intracerebral hemorrhage - the right target? *Neurol Res Pract* 2023; 5(1): 36.
<https://doi.org/10.1186/s42466-023-00256-6>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
24. U.S. Food and Drug Administration. 77th Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting; Summary Minutes [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2025]. URL:
<https://www.fda.gov/media/185461/download>.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Andexanet alfa

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
andexanet alfa OR PRT064445 OR PRT-4445 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
andexanet* OR PRT064445 OR PRT-4445 OR PRT4445 OR (PRT 4445)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
andexanet, PRT064445, PRT-4445, PRT4445 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Andexanet alfa N = 239	Standardbehandlung N = 232
ANNEXA-I		
Gesamtrate UEs^c	205 (85,8)	190 (81,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41 (17,2)	33 (14,2)
Pyrexie	21 (8,8)	19 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (18,0)	35 (15,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (4,6)	10 (4,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	68 (28,5)	57 (24,6)
Erbrechen	9 (3,8)	14 (6,0)
Übelkeit	22 (9,2)	16 (6,9)
Verstopfung	37 (15,5)	23 (9,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (5,0)	11 (4,7)
Erkrankungen des Nervensystems	88 (36,8)	80 (34,5)
Epilepsie	11 (4,6)	4 (1,7)
Hirnblutung	8 (3,3)	11 (4,7)
Hydrozephalus	10 (4,2)	5 (2,2)
Intrakranielle Blutungen	7 (2,9)	10 (4,3)
Ischämischer Schlaganfall	14 (5,9)	1 (0,4)
Kopfschmerzen	22 (9,2)	18 (7,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (12,6)	17 (7,3)
Harnretention	10 (4,2)	2 (0,9)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Andexanet alfa N = 239	Standardbehandlung N = 232
Gefäßerkrankungen	35 (14,6)	25 (10,8)
Hypertonie	18 (7,5)	12 (5,2)
Herzerkrankungen	45 (18,8)	28 (12,1)
Vorhofflimmern	10 (4,2)	5 (2,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	126 (52,7)	111 (47,8)
Aspirationspneumonie	29 (12,1)	21 (9,1)
Harnwegsinfektion	48 (20,1)	40 (17,2)
Pneumonie	37 (15,5)	32 (13,8)
Psychiatrische Erkrankungen	55 (23,0)	56 (24,1)
Delirium	20 (8,4)	27 (11,6)
Schlaflosigkeit	14 (5,9)	7 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	19 (7,9)	10 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	67 (28,0)	45 (19,4)
Hypokalämie	38 (15,9)	23 (9,9)
Untersuchungen	19 (7,9)	21 (9,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (5,4)	12 (5,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 c. unklarer Anteil potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Andexanet alfa N = 239	Standardbehandlung N = 232
SOC^b		
PT^b		
ANNEXA-I		
Gesamtrate SUEs^c	111 (46,4)	86 (37,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (6,7)	12 (5,2)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (18,8)	44 (19,0)
Hirnblutung	7 (2,9)	11 (4,7)
Ischämischer Schlaganfall	12 (5,0)	1 (0,4)
Herzerkrankungen	21 (8,8)	4 (1,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (15,5)	27 (11,6)
Aspirationspneumonie	11 (4,6)	7 (3,0)
Pneumonie	11 (4,6)	15 (6,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. unklarer Anteil potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Andexanet alfa unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung und ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt. Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals.

Eine ungeöffnete Durchstechflasche ist bei einer Lagerung bei 2–8 °C vier Jahre lang haltbar und darf nicht eingefroren werden. Nach Rekonstitution ist die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität in der Durchstechflasche bei 2–8 °C für 16 Stunden belegt und kann nach Überführung in den Infusionsbeutel bei Bedarf weitere acht Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, sollte aus mikrobiologischer Sicht aber unverzüglich nach Rekonstitution aufgebraucht werden. Alle gebrauchten Gegenstände und übrig gebliebenen Reste der rekonstituierten Lösung sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zur Aufhebung der Apixaban- oder Rivaroxaban-Dosis wird Andexanet alfa als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis). Das empfohlene Dosierungsschema richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patient:innen eingenommenen Apixaban- bzw. Rivaroxaban-Dosis sowie nach der Zeit seit der letzten Einnahme des Antikoagulans. Wenn die Höhe der letzten Dosis des Antikoagulans oder der Zeitraum zwischen der letzten Dosis und der Blutung unbekannt sind, gibt es keine Dosierungsempfehlung.

Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden (sofern der Wert innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt).

Bei älteren Patient:innen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Weder bei Nieren- noch bei Leberfunktionsstörungen wird eine Dosisanpassung von Andexanet alfa empfohlen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen von Andexanet alfa vor. Im Verlauf der klinischen Studien wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bekannte allergische Reaktionen gegen Hamsterproteine.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Andexanet alfa bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Andexanet alfa unterbrochen werden.

Andexanet alfa ist nicht zur Vorbehandlung vor einer dringenden Operation geeignet. Aufgrund fehlender Daten wird die Anwendung zur Aufhebung der Wirkung von Edoxaban oder Enoxaparin nicht empfohlen. Andexanet alfa hebt die Wirkung von anderen Antithrombotika als FXa-Inhibitoren nicht auf.

Die Überwachung der Behandlung sollte hauptsächlich auf klinischen Parametern basieren, die auf ein angemessenes Ansprechen (d. h. Erreichen einer Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (d. h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d. h. thromboembolische Ereignisse) hinweisen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind zur Reduktion des Thromboserisikos zu beachten. Nach Verabreichung von Ondexxya wird eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose dringend empfohlen, da mit FXa-Inhibitoren behandelte Patient:innen eine für TE prädisponierende Grunderkrankungen haben. Durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung werden die Patienten gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung exponiert. Zudem wurde eine davon unabhängige, durch Hemmung des tissue factor pathway inhibitor (TFPI) vermittelte, prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa nachgewiesen, die ein Risiko für das Auftreten einer Thrombose darstellen kann. Sobald ärztlich angemessen, soll nach Beendigung der schweren Blutung zur Reduktion des Thromboserisikos die antithrombotische Therapie wiederaufgenommen werden, wobei der Nutzen der Antikoagulation gegen die Risiken einer erneuten Blutung ärztlich abzuwägen ist.

Bei leichten oder mittelschweren Infusionsreaktionen ist eine sorgfältige Beobachtung eventuell ausreichend, bzw. bei mittelschweren Reaktionen eine kurze Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion zu erwägen.

Andexanet alfa kann zusammen mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung angewendet werden, die aus medizinischer Sicht geeignet sind.

Es wurden mit Andexanet alfa keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Sicherheit von Andexanet alfa wurde nicht bei Patient:innen untersucht, die innerhalb von sieben Tagen vor dem Blutungsereignis PCC, rekombinanten Faktor VIIa (rFVIIa) oder Vollblut erhalten haben, und eine kombinierte Behandlung dieser Maßnahmen (einschließlich gefrorenem Frischplasma) mit Andexanet alfa sollte vermieden werden, außer es ist unbedingt erforderlich.

Die Anwendung von Andexanet alfa vor der Heparinisierung sollte vermieden werden, da bei Gabe von Andexanet alfa ein Ansprechen auf Heparin ausbleibt. Die Anwendung von Andexanet alfa als Antidot für Heparin oder niedermolekulares Heparin wird nicht empfohlen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.16
II 4 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best supportive Care
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
FXa	Faktor Xa
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9-CM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9, Clinical Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, Klinische Modifikation)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Faktor-Xa(FXa)-inhibitorinduzierten Blutungen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Andexanet alfa [1]. Demnach wird Andexanet alfa angewendet bei erwachsenen 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.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU verweist auf schwere Blutungen, die unter der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban auftreten können und vor der Zulassung von Andexanet alfa mit den bisher zur Verfügung stehenden Maßnahmen schwer kontrollierbar waren. In Anbetracht der schwerwiegenden Konsequenzen einer lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung unter der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban bestehe laut pU ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem schnell wirkenden, spezifischen und verlässlichen Antidot.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Stichprobe erwachsener in den Jahren 2021 und 2022 durchgehend versicherter Personen in der WIG2-Datenbank	2 468 564
1	Patientinnen und Patienten mit blutungsassoziierter Hospitalisierung im Jahr 2022	9319
2	Patientinnen und Patienten mit Verschreibung von Apixaban und / oder Rivaroxaban (für obere Grenze)	1268
3	Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlicher Blutung (für untere Grenze)	378
4	Hochrechnung der Ergebnisse aus den Schritten 2 und 3 auf die GKV	9891 ^a –32 573 ^b
a. 95 %-Konfidenzintervall: [8902; 10 974] b. 95 %-Konfidenzintervall: [30 775; 34 462] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung		

Ausgangsbasis: Stichprobe erwachsener in den Jahren 2021 und 2022 durchgehend versicherter Personen in der WIG2-Datenbank

Die Grundlage für die Herleitung der GKV-Zielpopulation bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) [2,3], die in den folgenden Schritten dargestellt wird.

Zunächst wurde in der Routinedatenanalyse eine laut pU in Bezug auf Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe (n = 2 468 564) aus der WIG2-Datenbank für das Analysejahr 2022 gebildet. Diese umfasst für die vorliegende Auswertung alle Versicherten, die

- durchgehend vom 01.01.2021 bis zum 31.12.2022 versichert waren (mit Ausnahme neugeborener Versicherter im Jahr 2022 oder im Vorjahr sowie verstorbener Versicherter im Jahr 2022) sowie
- innerhalb des Jahres 2022 das 18. Lebensjahr vollendet hatten.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit blutungsassoziierter Hospitalisierung im Jahr 2022

Aus der Stichprobe wurde die Anzahl der Versicherten, bei denen im Jahr 2022 eine blutungsassoziierte Hospitalisierung vorlag, ermittelt. Zur Identifikation dieser Personen wurde ein Algorithmus von Cunningham et al. [4] in modifizierter Form angewendet, durch welchen Versicherte mit blutungsassoziierter Hospitalisierung mit Aufnahmedatum im Jahr 2022 über bestimmte Haupt- und Nebendiagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme,

9. Revision, Klinische Modifikation (ICD-9-CM) aufgegriffen wurden [5]. Anhand dessen wurden 9319 Patientinnen und Patienten in der Datenbank identifiziert, bei denen im Jahr 2022 eine blutungsassoziierte Hospitalisierung vorlag.

In der Routinedatenanalyse [2] wurde der Algorithmus insofern modifiziert angewendet, als dass auch traumainduzierte Blutungen eingeschlossen wurden. Weitere Abweichungen werden in der Bewertung des Vorgehens des pU beschrieben.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Verschreibung von Apixaban und / oder Rivaroxaban (für obere Grenze)

Um Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 auf diejenigen einzuschränken, die schwere Blutungen unter einer Therapie mit Apixaban und / oder Rivaroxaban haben, wurde in der Routinedatenanalyse [2] der Zeitraum zwischen dem 01.01.2021 und der blutungsassoziierten stationären Aufnahme auf eine Verschreibung von Apixaban und / oder Rivaroxaban mittels der Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Codes (ATC-Codes)¹ B01AF01 und B01AF02 untersucht. Lag die stationäre Aufnahme innerhalb der Reichweite der zuletzt verschriebenen Packung (bestimmt anhand der definierten Tagesdosen [DDD] und der in der jeweiligen Fachinformation empfohlenen Dosierung) zzgl. einer Auswaschperiode von 7 Tagen, so wurde die blutungsassoziierte Hospitalisierung als im Zusammenhang mit einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Behandlung stehend aufgefasst. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 1268 Patientinnen und Patienten mit Verschreibung von Apixaban und / oder Rivaroxaban an [3].

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlicher Blutung (für untere Grenze)

Hierzu wurde in der Routinedatenanalyse [2] ermittelt, wie viele der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 während der Hospitalisierung verstarben (operationalisiert über den Entlassungsgrund „Tod“ sowie über ein Ende der Versichertenzeit im Zeitraum der Hospitalisierung) oder eine intrakranielle Blutung aufwiesen. In beiden Fällen wurde vom Vorliegen einer lebensbedrohlichen Blutung ausgegangen. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 378 Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlicher Blutung an [3].

Aus den Schritten 2 und 3 bildet der pU eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb der Datenbank.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). (Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.) Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2022 [6].

Schritt 4: Hochrechnung der Ergebnisse aus den Schritten 2 und 3 auf die GKV

Gemäß Angaben des pU rechnet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 2 und 3 auf die GKV hoch. Die Grundlage dafür bildet laut pU die Mitgliederstatistik KM6 des Bundesgesundheitsministeriums zum Stichtag 01.07.2022 [7]. Als Ergebnis schätzt der pU eine Spanne von 9891 bis 32 573 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [3].

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist methodisch größtenteils nachvollziehbar. Die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt insgesamt in einer plausiblen Größenordnung. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit blutungsassoziierter Hospitalisierung im Jahr 2022

Es wurden nicht alle Diagnosecodes gemäß ICD-9-CM aus der ursprünglichen Fassung des Algorithmus von Cunningham et al. [4] über einen korrespondierenden Diagnosecode gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) in der modifizierten Form in der Routinedatenanalyse [2] berücksichtigt. So wurden beispielsweise die ICD-10-GM-Diagnosecodes, die den ICD-9-CM-Diagnosecodes 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61 und 626.6 entsprechen, als Hauptdiagnose (ohne weiteres Kriterium) nicht berücksichtigt. Eine Begründung für diese Abweichung liegt nicht vor. Darüber hinaus werden durch den Algorithmus diejenigen Fälle nicht erfasst, in denen die Blutung ausschließlich als Nebendiagnose erfasst wurde.

Der pU gibt korrekt an, dass das Anwendungsgebiet von Andexanet alfa auf lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen beschränkt ist [1], jedoch nicht alle schweren Blutungen – deren Vorliegen bei blutungsassozierten Hospitalisierungen angenommen wird – lebensbedrohlich oder nicht kontrollierbar sein müssen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlicher Blutung (für untere Grenze)

Teilweise sind auch Blutungen, die nicht intrakraniell lokalisiert sind oder zum Tod geführt haben, lebensbedrohlich. Diese Blutungen sind in der unteren Grenze nicht berücksichtigt.

Zu Schritt 4: Hochrechnung der Ergebnisse aus den Schritten 2 und 3 auf die GKV

Der pU gibt an, basierend auf der KM6-Statistik [7] nach Alter und Geschlecht die Patientenzahlen hochzurechnen. Die konkrete Berechnung legt er jedoch nicht vor.

Zudem weist der pU auf einen Anstieg der Verordnungen von Apixaban- und Rivaroxaban-DDD vom Jahr 2021 auf das Jahr 2022 hin [8], sodass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Betrachtungsjahr 2025 von der Anzahl im Jahr 2022 abweichen kann.

Gesamtschau

Es bestehen zwar Unsicherheiten in methodischen Aspekten (unberücksichtigte Diagnosecodes, potenziell abweichende Patientenzahlen im Jahr 2025, für die obere Grenze Einschluss von Personen mit kontrollierbaren oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen und für die untere Grenze Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen). Jedoch wird in Anbetracht der beiden methodisch unterschiedlichen Vorgehensweisen angenommen, dass die Spanne in der Größenordnung plausibel ist.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vom pU vorgelegten Patientenzahlen (9891 bis 32 573 Patientinnen und Patienten) liegen höher als die im letzten Verfahren zu Andexanet alfa im gleichen Anwendungsgebiet im Jahr 2020 beschlossenen Patientenzahlen von ca. 4200 bis 27 600 Patientinnen und Patienten [9].

Die Datengrundlage im vorherigen Verfahren [10] stellt eine Routinedatenanalyse basierend auf GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus dem Jahr 2017 dar. Während das methodische Vorgehen in beiden Analysen weitgehend identisch ist, basieren die Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren auf aktuelleren Daten aus dem Jahr 2022 und stellen deshalb gegenüber dem vorherigen Verfahren insgesamt eine bessere Schätzung dar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die folgenden 2 Patientengruppen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung
- alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet

In Modul 3 A liegen keine Angaben zu den Anteilen der Patientengruppen vor. Jedoch lässt sich aus der Routinedatenanalyse [3] eine Anzahl von 2966 (95 %-Konfidenzintervall: [2447; 3579]) GKV-Patientinnen und -Patienten mit blutungsbedingter Hospitalisierung ausschließlich aufgrund intrazerebraler Blutung im Jahr 2022 entnehmen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet zuerst die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2017 bis 2022 und prognostiziert anschließend anhand eines logarithmischen Modells eine Zunahme in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030. Der pU erwartet im Jahr 2030 eine Anzahl von 10 978 bis 37 631 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Andexanet alfa	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, davon	9891 ^{a, b} –32 573 ^{a, c}	Es bestehen in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten Unsicherheiten in den folgenden methodischen Aspekten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unberücksichtigte Diagnosecodes, ▪ potenziell abweichende Patientenzahlen im Jahr 2025, ▪ für die obere Grenze Einschluss von Personen mit kontrollierbaren oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen und ▪ für die untere Grenze Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen. Trotz der Unsicherheitsaspekte in einzelnen Herleitungsschritten wird in Anbetracht der methodischen Vorgehensweisen zur Ermittlung der unteren und der oberen Grenze angenommen, dass die angegebene Spanne des pU in der Größenordnung plausibel ist.
	Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung	keine Angabe in Modul 3 A	Aus der Routinedatenanalyse [3] lässt sich eine Anzahl von 2966 (95 %-Konfidenzintervall: [2447; 3579]) GKV-Patientinnen und -Patienten mit intrazerebraler Blutung im Jahr 2022 entnehmen.
	alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet	keine Angabe	-
a. Angabe des pU b. 95 %-Konfidenzintervall: [8902; 10 974] c. 95 %-Konfidenzintervall: [30 775; 34 462] FXa: Faktor Xa; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt [1].

Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- individualisierte Therapie unter Auswahl von:
 - Prothrombinkomplekonzentraten
 - Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die vom pU angegebene zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen kann) weicht zwar von der vom G-BA benannten formal ab. Hinsichtlich der Therapieoptionen liegen jedoch keine inhaltlichen Abweichungen vor, sodass die Angaben des pU auch für die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden. Der pU gibt an, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Kosten patientenindividuell sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU veranschlagt eine 1-malige Gabe von Andexanet alfa pro Jahr bestehend aus einer initialen Bolusgabe gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion.

Es ist darauf hinzuweisen, dass mehr als 1 Blutung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr auftreten kann. Es ist unklar, weshalb der pU dennoch nicht mehr als 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr veranschlagt. Der pU gibt beispielsweise 1,11 bis 1,15 Blutungsereignisse pro Patientin bzw. Patient für das Jahr 2022 an.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen der Fachinformation [1].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin bzw. Patient fällt höher aus als vom pU veranschlagt, wenn Andexanet alfa häufiger als 1-mal pro Patientin bzw. Patient pro Jahr angewendet wird (siehe Abschnitt II 2.1).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zum Klinikeinkaufspreis zuzüglich Umsatzsteuer von Andexanet alfa entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025. Nach Angabe des pU erhalten Krankenhäuser in Deutschland Andexanet alfa im Direktbezug vom Hersteller. Laut pU fallen keine gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte an. Diese Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Andexanet alfa wird über ein Zusatzentgelt (ZE2025-213) gemäß § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) vergütet [11]. Gemäß den Anlagen 4 und 6 des Fallpauschalen-Katalogs (Zusatzentgelte-Katalog) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) ist für Andexanet alfa ein krankenhausespezifisches Zusatzentgelt zu vereinbaren, welches je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen kann. Ein Zusatzentgelt ist in den Angaben des pU nicht berücksichtigt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, in der Fachinformation von Andexanet alfa [1] seien keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht worden, sodass er keine zugehörigen Kosten veranschlagt. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass regelhaft für Andexanet alfa und die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Abrechnung über die gleiche diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) erfolgt; darüber sind auch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abgegolten. Daher ist es im Sinne der Dossievorlage plausibel, keine sich zwischen Andexanet alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschiedlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Andexanet alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 11 007,50 € (bei niedriger Dosis) bzw. 19 813,50 € (bei hoher Dosis). Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten, welche bei 1 Behandlung pro Jahr auf Basis des Klinikeinkaufspreises plausibel sind. Bei einer höheren Anzahl an Behandlungen pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) sowie unter Berücksichtigung eines Zusatzentgelts (siehe Abschnitt II 2.3) ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Andexanet alfa	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	11 007,50 ^b – 19 813,50 ^c	0	0	11 007,50 ^b – 19 813,50 ^c	Die Arzneimittelkosten sind auf Basis des Klinikeinkaufspreises plausibel bei 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Bei mehreren Behandlungen aufgrund häufigerer Blutungen sowie unter Berücksichtigung eines Zusatzentgelts sind die Jahrestherapiekosten entsprechend höher als vom pU angegeben.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombin-komplex-konzentraten BSC ^e	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	patientenindividuell ^d				Die Angaben sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. bei niedriger Dosis c. bei hoher Dosis d. Die Angabe bezieht sich auf eine formal abweichende vom pU angegebene zweckmäßige Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen kann). Da hinsichtlich der Therapieoptionen keine inhaltlichen Abweichungen vorliegen, wird die Angabe des pU auch für die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. 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. BSC: Best supportive Care; FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Präferenzen von Patientinnen und Patienten bzw. Ärztinnen und Ärzten, liefert jedoch keine quantitativen Angaben. Der pU gibt korrekt gemäß Fachinformation [1] an, dass Andexanet alfa ausschließlich im stationären Versorgungsbereich eingesetzt wird. Laut pU ist aufgrund der Verfügbarkeit weiterer – nicht im Anwendungsgebiet zugelassener – Therapien davon auszugehen, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet tatsächlich mit Andexanet alfa behandelt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Der Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. W. I. G. GmbH. Studienbericht – Epidemiologie von Patient:innen unter Behandlung mit direkten Faktor-Xa-Hemmern und Ableitung der Zielpopulation für Andexanet alfa aus lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungsereignissen in Deutschland: Eine Real-World-Evidence-Studie zur Unterstützung der AMNOG-Dossiererstellung für Andexanet alfa. 2025.
3. W. I. G. GmbH. Studienbericht – Epidemiologie von Patient:innen unter Behandlung mit direkten Faktor-Xa-Hemmern und Ableitung der Zielpopulation für Andexanet alfa aus lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungsereignissen in Deutschland: Eine Real-World-Evidence-Studie zur Unterstützung der AMNOG-Dossiererstellung für Andexanet alfa. Appendix – Ergebnisse. 2025.
4. Cunningham A, Stein CM, Chung CP et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(6): 560-566. <https://doi.org/10.1002/pds.2109>.
5. Cunningham A, Stein CM, Chung CP et al. Supplemental results for an automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use [online]. 2010 [Zugriff: 28.07.2025]. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fpds.2109&file=PDS_2109_sm_Supp-Appendix1.doc.
6. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2022. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html?cms_calledFromDoc=1105762&cms_dlConfirm=true.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der GKV. KM6-Statistik. Stand: 16.08.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2022.xlsx.
8. Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R. Arzneiverordnungs-Report 2023. Berlin: Springer; 2024.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Andexanet alfa [online]. 2020 [Zugriff: 20.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4176/2020-02-20_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf.

10. Portola Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Andexanet alfa (Ondexxa). Modul 3 A [online]. 2019 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3245/2019-09_01_Modul3A_Andexanet%20alfa.pdf.

11. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz, Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz; aG-DRG-Version 2025 und Pflegeerlöskatalog 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 19.05.2025]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/14155/file/Fallpauschalenkatalog%202025_2024-09-26.pdf.