



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf:  
Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation)

Vom 22. Januar 2026

## Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>1</b>
1. Rechtsgrundlage .....	1
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	1
3. Bürokratiekostenermittlung .....	23
4. Verfahrensablauf .....	23
5. Beschluss .....	26
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>36</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	36
2. Bewertungsentscheidung .....	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	36
2.2 Nutzenbewertung .....	36
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>37</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	44
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	44
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45

5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....	45
5.2	Stellungnahme der CSL Behring GmbH .....	86
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	95
5.4	Stellungnahme der Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden .....	105
5.5	Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) .....	151
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	183
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	198

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Andexanet alfa (Ondexxya) wurde am 1. September 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. In seiner Sitzung am 20. Februar 2020 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Andexanet alfa im Anwendungsgebiet „bei erwachsenen 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“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Die Geltungsdauer des Beschlusses vom 20. Februar 2020 wurde bis zum 1. November 2023 befristet. Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Geltungsdauer des

Beschlusses jedoch mehrmals verlängert; zuletzt wurde die Geltungsdauer mit Beschluss des G-BA vom 4. Juli 2024 bis zum 1. Juli 2025 befristet.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV i. V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ondexxya am Tag des Fristablaufs erneut. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Juni 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Andexanet alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Andexanet alfa (Ondexxya) gemäß Fachinformation**

Zur Anwendung bei erwachsenen 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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Andexanet alfa:**

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Prothrombinkomplexkonzentraten
- Best Supportive Care

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Andexanet alfa ist kein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung von 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, zugelassen.
- zu 2. Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen haben, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse nach § 35a SGB V vor:
  - Andexanet alfa (Beschluss vom 20. Februar 2020)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Für die Behandlung von 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, ist ausschließlich der zu bewertende Wirkstoff Andexanet alfa zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 AM-NutzenV kommt dieser nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage, da auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen ist, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde.

Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet als limitiert einzuordnen. In die Evidenzsynopse wurde ein Systematisches Review<sup>2</sup> aufgenommen, welches die Gesamtmortalität nach Aufhebung der DOAK-Antikoagulation mit Andexanet alfa versus Prothrombinkomplexkonzentrate untersucht. Darüber hinaus wurde die deutsche S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut eingeschlossen, welche jedoch keine Empfehlungen für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen enthält. Des Weiteren wurde eine Leitlinie der *European Society of Anaesthesiology and Intensive Care*<sup>3</sup> identifiziert. Gemäß der Empfehlung R 7.1 in dieser Leitlinie werden Prothrombinkomplexkonzentrate bei Patientinnen und Patienten unter einer DOAK-Therapie mit schweren Blutungen

---

<sup>2</sup> Orso D, Fonda F, Brussa A, Comisso I, Auci E, Sartori M, et al. Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2024;28(1):221.

<sup>3</sup> Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41(5):327-350.

empfohlen. Die Empfehlung basiert auf einzelnen retrospektiven Studien<sup>4,5,6</sup> sowie anderen Consensus Statements und weist vor diesem Hintergrund einen niedrigen Empfehlungsgrad (1C – *strong recommendation, low quality evidence*) auf.

Auch in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ werden Prothrombinkomplexkonzentrate zur Aufhebung der Antikoagulation empfohlen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine großen, randomisierten Studien, die für eine Ableitung stärkerer Evidenz nötig wären. Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer schwerwiegenden, potentiell tödlich verlaufenden Behandlungssituation. 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, ist in der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sowie unter Berücksichtigung der schriftlichen Äußerung der AKdÄ und in Abhängigkeit u.a. der Lokalisation der Blutung insbesondere der zulassungsüberschreitende Einsatz von Prothrombinkomplexkonzentraten medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet können auch für eine Therapie mit „Best-Supportive-Care“ in Frage kommen. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von Best-Supportive-Care beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitutionen, 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).

In der Gesamtschau wird für Andexanet alfa zur Anwendung 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, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die konkret vorliegende Patientenpopulation kann die individualisierte Therapie jedoch auch durch Prothrombinkomplexkonzentrate als

---

<sup>4</sup> Shaw JR, Carrier M, Dowlatshahi D, et al. Activated prothrombin complex concentrates for direct oral anticoagulant-associated bleeding or urgent surgery: hemostatic and thrombotic outcomes. *Thromb Res* 2020;195:21–28.

<sup>5</sup> Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, et al. Prothrombin complex concentrate before urgent surgery in patients treated with rivaroxaban and apixaban. *Acta Haematol* 2020; 143:266–271.

<sup>6</sup> Beynon C, Olivares A, Gumbinger C, et al. Management of spinal emergencies in patients on direct oral anticoagulants. *World Neurosurg* 2019; 131:e570–e578.

alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen.

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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Andexanet alfa wie folgt bewertet:

a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

a1) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die im Rahmen der bedingten Zulassung von der EMA beauftragte multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.

In die Studie ANNEXA-I wurden Erwachsene mit akuter intrazerebraler Blutung unter Therapie mit einem oralen Faktor Xa (FXa)-Inhibitor eingeschlossen. Für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste eine Blutung innerhalb von 2 Stunden vor Randomisierung mittels Computertomografie des Kopfes oder Magnetresonanztomografie bestätigt werden. Zusätzlich mussten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein geschätztes Blutvolumen zwischen 0,5 und 60 ml aufweisen. Die letzte Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors (Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban) durfte maximal 15 Stunden vor Randomisierung zurückliegen. 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 pharmazeutische Unternehmer 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). In die Studie ANNEXA-I eingeschlossene Patientinnen und Patienten wurden insgesamt 30 Tage nachbeobachtet.

Die Behandlung mit Andexanet alfa erfolgte weitgehend gemäß den Angaben in der Fachinformation mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion.

Als primärer Endpunkt der Studie ANNEXA-I wurde das Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung beurteilt durch ein verblindetes Adjudizierungskomitee erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Morbidität

#### *Effektive Hämostase*

Der Endpunkt effektive Hämostase setzt sich aus den folgenden 3 Komponenten zusammen: keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung, keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung und keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung.

Der Endpunkt effektive Hämostase wird aufgrund der nachfolgenden Kritikpunkte an den Einzelkomponenten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung*

Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.

Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der Hämatomexpansion mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.

Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.

Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.

#### *Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung*

Der Endpunkt effektive Hämostase galt in der Studie ANNEXA-I unter anderem als nicht erreicht, wenn zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung eine Notfalltherapie bzw. eine erneute hämostatische Behandlung aufgrund einer andauernden oder erneuten Blutung notwendig wurde. Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Notfalltherapien zwischen 3 und 72 Stunden“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Eine Unterscheidung zwischen der Studienmedikation und der Notfalltherapie allein auf Basis eines zeitlichen Kriteriums ist nicht sachgerecht. Auch die wiederholte Gabe einer hämostatischen Behandlung zu einem späteren Studienzeitpunkt wird als Teil der Standardbehandlung im Vergleichsarm angesehen.

Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung für den Endpunkt Notfalltherapien adäquat abzubilden. Insgesamt wird der Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.

#### Keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik (NIHSS) 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung

Der Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung“ war in der Studie ANNEXA-I definiert als keine Zunahme des NIHSS von  $\geq 7$  Punkte zum Zeitpunkt 12, 24 und 72 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 grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik zu Stunde 72“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.

Der jeweils betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden ist jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten adäquat abzubilden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12 und 24 Stunden nach Randomisierung“ werden aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### *Invasive intrakranielle Eingriffe*

Der Endpunkt invasive intrakranielle Eingriffe wurde in der Studie ANNEXA-I 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 den Endpunkt invasive intrakranielle Eingriffe zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

In der Studie ANNEXA-I wurde der Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D zu Tag 30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Auswertungen zum Gesundheitszustand vor, da keine Werte zu Studienbeginn erhoben wurden.

Es liegen insgesamt keine geeigneten Daten für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, vor.

### *Funktionelle Beeinträchtigung (mRS)*

Die funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie ANNEXA-I mittels der modifizierten Rankin-Skala (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. 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.

Für den Endpunkt funktionelle Beeinträchtigung, erhoben mittels mRS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Neurologische Symptomatik (NIHSS) bis 72 Stunden nach Randomisierung*

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zur Veränderung der NIHSS über den Zeitraum bis 72 Stunden nach Randomisierung vor.

Es ist unklar, inwiefern die kurzfristigen Veränderungen der neurologischen Symptome eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten widerspiegeln. Der betrachtete Zeitraum von 72 Stunden wird daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zu kurz erachtet, um eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten adäquat abzubilden. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Neurologische Symptomatik (NIHSS) bis 72 Stunden nach Randomisierung“ werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.

### Nebenwirkungen

#### *SUEs*

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung.

Im Detail zeigt sich zudem für die spezifischen UEs thrombotische Ereignisse (SUEs), ischämischer Schlaganfall (PT, SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, SUEs) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde die im Rahmen der bedingten Zulassung von der EMA beauftragte multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung, erhoben mittels mRS, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie, der im Detail insbesondere thrombotische Ereignisse, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen umfasst. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie ANNEXA-I für keine Endpunktkategorie ein Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie feststellen. Es zeigt sich hingegen für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs). Für die bedeutsamen, patientenrelevanten Endpunkte thrombotische Ereignisse, ischämischer Schlaganfall und Herzerkrankungen, die sämtlich über ihre eigenständige Patientenrelevanz hinaus grundsätzlich nicht nur zum Tod, sondern auch zu bleibenden funktionalen Beeinträchtigungen führen können, findet sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Andexanet alfa.

In der vorliegenden Studie führte die Behandlung mit Andexanet nicht zu einer erhöhten Mortalität.

Inwieweit es in der vorliegenden Studie zu einer erhöhten Morbidität kam, lässt sich anhand der hier eingeschränkten Datenbasis nicht beurteilen: Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) ist nur ein grobes Maß und bildet aufgrund ihrer Skalierung patientenrelevante Unterschiede nicht hinreichend ab. Darüber hinaus ist die mRS ein Maß zur Beschreibung von Alltagseinschränkungen

nach Schlaganfall, nicht jedoch zur Messung patientenrelevanter Symptome. Verwertbare Daten, z.B. mittels NIHSS, liegen jedoch nicht vor.

Durch die höhere Rate der schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse, die sich u. a. in ischämischen Schlaganfällen, thrombotischen Ereignissen und Herzerkrankungen zeigen, ergeben sich somit ausschließlich negative Effekte für Andexanet alfa, denen keine positiven Effekte gegenüberstehen.

Der G-BA folgt dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A25-87 vom 24. September 2025 und stellt gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass aufgrund des vorliegenden relevanten Nachteils bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte auf Basis der vorliegenden Daten für Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ein geringerer Nutzen vorliegt.

#### Abgrenzung zur Zulassungsentscheidung

Im Unterschied zu den entsprechenden Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV) wird der primäre Endpunkt der Studie ANNEXA-I „effektive Hämostase zu Stunde 12“, welcher maßgeblich für die Entscheidung der Zulassungsbehörde war, vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Somit liegt aufgrund der vorliegenden Bewertungsergebnisse kein Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassungsbehörde vor. Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, einen geringeren Nutzen im Vergleich zur individualisierten Therapie aufweist.

Eine Verordnung von Andexanet alfa zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist auf Basis der Zulassung und auch unter den Voraussetzungen des § 2 Absatz 1a SGB V weiterhin möglich.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der multizentrischen, offenen RCT ANNEXA-I.

Die Beobachtungsdauer der Studie ANNEXA-I betrug 30 Tage. In die Studie ANNEXA-I wurden überwiegend Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen Blutungen eingeschlossen. Die Variabilität der neurologischen und funktionellen Beeinträchtigung infolge eines Blutungsereignisses erfordert eine langfristige Beobachtung der Patientinnen und Patienten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt daher für die Durchführung von klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit akutem Schlaganfall eine Mindestdauer von 3 Monaten<sup>7</sup>. Eine Studiendauer von 30 Tagen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht ausreichend erachtet, um eine Verschlechterung bzw. Verbesserung in patientenrelevanten Endpunkten vollumfänglich zu erfassen. Insgesamt ist daher unklar, inwiefern sich die Ergebnisse

---

<sup>7</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-acute-stroke_en.pdf).

der Studie ANNEXA-I auf Personen übertragen lassen, bei denen das Blutungsereignis > 30 Tage zurückliegt.

Zusätzlich wich für einen unklaren Anteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Dosierung von Andexanet alfa von den Vorgaben der Fachinformation ab.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt.

- a2) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegten Studie ANNEXA-I wurden lediglich Personen mit intrazerebralen Blutungen eingeschlossen.

Für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist ein Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

#### **2.1.4 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Im Rahmen der bedingten Zulassung von Andexanet alfa wurden seitens der europäischen Zulassungsbehörde weitere klinische Studien im Risk-Management-Plan vereinbart. Vor dem Hintergrund ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen, um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa berücksichtigen zu können.

Hierfür wird eine Befristung der Gültigkeit des Beschlusses bis zum 1. Juli 2027 als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Andexanet alfa erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Andexanet alfa einzureichen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Andexanet alfa aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Andexanet alfa aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 20. Februar 2020, zuletzt geändert am 4. Juli 2024.

Das Arzneimittel Ondexxya wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Andexanet alfa ist indiziert zur Anwendung bei erwachsenen 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexpräparaten und Best-Supportive-Care bestimmt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen hinsichtlich der Lokalisation der Blutungen unterschieden (intrazerebrale Blutungen, Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen)).

#### a1) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa -Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde die multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie, der im Detail insbesondere thrombotische Ereignisse, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen umfasst. Für den

Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau stellt der G-BA gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass aufgrund des vorliegenden statistisch signifikanten Nachteils bei den Gesamtraten der SUEs bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte auf Basis der vorliegenden Daten für Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ein geringerer Nutzen vorliegt.

Aufgrund der kurzen Studiendauer von 30 Tagen und einem unklaren Anteil an Patientinnen und Patienten mit abweichender Dosierung von Andexanet alfa von den Vorgaben der Fachinformation wird für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.

1. Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.

a2) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Für diese Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist nicht belegt.

2. Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne erscheint trotz der Unsicherheitsaspekte in einzelnen Herleitungsschritten (unberücksichtigte Diagnosecodes, potenziell abweichende Patientenzahlen im Jahr 2025, für die obere Grenze Einschluss von Personen mit kontrollierbaren und nicht lebensbedrohlichen Blutungen und für die untere Grenze Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen) in der Größenordnung plausibel.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ondexxya (Wirkstoff: Andexanet alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Oktober 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf)

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Nach der Gabe von Andexanet alfa ist eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome thrombotischer Ereignisse zwingend erforderlich und sollte früh nach der Behandlung begonnen werden.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Therapieoption der Prothrombinkomplexkonzentrate gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung dieser Therapieoption wird auf die referenzierte Quelle abgestellt.

- a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa	Einmalgabe	1,0	1	1,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten und Best Supportive Care				
Prothrombinkomplexkonzentrat	Einmalgabe	1,0	1	1,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Best-Supportive-Care <sup>8</sup>	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Es wird für die Abbildung der Kosten der Therapie mit Andexanet alfa angenommen, dass pro Patientin oder Patient nur einmal pro Jahr die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls mehr als eine Blutung pro Jahr auftreten kann, sodass eine mehrmalige Aufhebung der Antikoagulation erforderlich sein kann.

Andexanet alfa wird als intravenöse Bolusgabe, gefolgt von einer Dauerinfusion ausschließlich in einer stationären Behandlungseinrichtung verabreicht. Für die Abbildung der Therapiekosten bei einmaliger Aufhebung der Antikoagulation wird die Spanne abgebildet, die sich aus niedrigem und hohem Dosierungsschema ergibt.

Das empfohlene Dosierungsschema (niedrige Dosis vs. hohe Dosis) von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell eingenommenen Apixaban- bzw. Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban bzw. Rivaroxaban verstrichenen Zeit.

Die Prothrombinkomplexkonzentrate werden in Abhängigkeit des INR-Werts (International Normalized Ratio) sowie des Körpergewichts dosiert.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).<sup>9</sup>

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Andexanet alfa	Niedrige Dosierung: 400 mg (Bolus) + 460 mg	400 mg + 460 mg	5 x 200 mg	1	5 x 200 mg

<sup>8</sup> Bei einem Vergleich von Andexanet alfa gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

<sup>9</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Hohe Dosierung: 800 mg (Bolus) + 900 mg	800 mg + 900 mg	9 x 200 mg	1	9 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten und Best Supportive Care					
Prothrombin-komplex-konzentrat <sup>10</sup>	25 – 50 I.E./kg KG <sup>11</sup> 1942,5 I.E. - 3885 I.E.	1942,5 I.E. - 3885 I.E.	2 x 1000 I.E. – 4 x 1000 I.E.	1	2 x 1000 I.E. – 4 x 1000 I.E.
Best Supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich			

### Kosten:

Andexanet alfa ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe der Einkaufspreis der Klinikpackung zuzüglich des Mehrwertsteuersatzes von 19 % zu Grunde gelegt.

Zur besseren Vergleichbarkeit wird für die Arzneimittelkosten des Prothrombinkomplexkonzentrats Octaplex der Herstellerabgabepreis zuzüglich des Mehrwertsteuersatzes von 19 % herangezogen.

Für die Berechnung der Kosten eines Blutungsereignisses wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Aufschlag der Mehrwertsteuer berechnet.

Andexanet alfa wird über ein Zusatzentgelt (ZE2025-213) gemäß § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) vergütet. 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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Klinikeinkaufspreis)	Mehrwertsteuer 19 %	Kosten zzgl. Mehrwertsteuer
Andexanet alfa 200 mg	5 PIF	9 250,00 €	1 757,50 €	11 007,50 €
Andexanet alfa 200 mg	4 PIF	7 400,00 €	1 406,00 €	8 806,00 €

<sup>10</sup> Octaplex stellt die wirtschaftlichste Option der Prothrombinkomplexkonzentrate dar.

<sup>11</sup> Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. Eur J Anaesthesiol 2024;41(5):327-350

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Klinikeinkaufspreis)	Mehrwertsteuer 19 %	Kosten zzgl. Mehrwertsteuer
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis)	Mehrwertsteuer 19 %	Kosten zzgl. Mehrwertsteuer
Octaplex 1000	1 PLF	694,52 €	131,96 €	826,48 €
Abkürzungen: PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PLF = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung				

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für Andexanet alfa und die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgt eine Abrechnung über die gleiche diagnosebezogene Fallgruppe (DRG), darüber sind auch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abgegolten. Es ergeben sich keine zwischen Andexanet alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschiedlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

##### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete

Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten

Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist
  - a1) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- a2) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Juni 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo ein Dossier zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Andexanet alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. September 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. November 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. November 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. November 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in den Sitzungen des Unterausschusses am 9. Dezember 2025 und 13. Januar 2026 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. November 2025 2. Dezember 2025 6. Januar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025 13. Januar 2026	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation)**

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. Januar 2026 (BAnz AT 27.02.2026 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Andexanet alfa in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.03.2020 B4), zuletzt geändert am 4. Juli 2024, werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Andexanet alfa wie folgt ergänzt:**

## **Andexanet alfa**

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 12.03.2026 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2019):**

Zur Anwendung bei erwachsenen 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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Prothrombinkomplexkonzentraten
- Best-Supportive-Care

- a1) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber einer individualisierten Therapie:**

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

- a2) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber einer individualisierten Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a1) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil bei den Gesamtraten der SUEs. Im Detail jeweils Nachteile bei thrombotischen Ereignissen, ischämischer Schlaganfall, Herzerkrankungen.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-87) und dem Addendum (A25-141), sofern nicht anders indiziert.

**Studie ANNEXA-I:** multizentrische, offene RCT, Andexanet alfa vs. Standardbehandlung, 30 Tage

**Mortalität**

Endpunkt	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Andexanet alfa vs. Standardbehandlung
	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 (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben (bis Tag 30)	239	n.e. 67 (28,0)	232	n.e. 61 (26,3)	1,06 [0,75; 1,50]; 0,729

**Morbidität**

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
invasive intrakranielle Eingriffe <sup>a</sup>	239	16 (6,7)	232	20 (8,6)	0,78 [0,41; 1,46]; 0,432
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten				

Endpunkt	Andexanet alfa			Standardbehandlung			Andexanet alfa vs. Standardbehandlung
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bzw. Wert zu Tag 30 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf bzw. Wert zu Tag 30 MW (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert
funktionelle Beeinträchtigung (mRS) <sup>b</sup>	218	-	4,2 (1,66) <sup>c</sup>	216	-	4,1 (1,74) <sup>c</sup>	0,10 [-0,22; 0,42]; 0,540 <sup>d</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Relevante Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

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
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>e</sup></b>					
	239	205 (85,8)	232	190 (81,9)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>e</sup></b>					
	239	111 (46,4)	232	86 (37,1)	1,25 [1,01; 1,55]; 0,039
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	239	0 (0)	232	0 (0)	n.b.
<b>Thrombotische Ereignisse (SUEs)</b>					
	239	24 (10,0)	232	12 (5,2)	1,94 [0,99; 3,79]; 0,047
<b>ischämischer Schlaganfall (PT, SUEs)</b>					
	239	12 (5,0)	232	1 (0,4)	11,65 [1,53; 88,87]; 0,002

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
<b>Herzerkrankungen (SOC, SUEs)</b>					
	239	21 (8,8)	232	4 (1,7)	5,10 [1,78; 14,62]; < 0,001
<p>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.</p> <p>b) 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>c) MW (SD) zu Tag 30</p> <p>d) Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (t-Test)</p> <p>e) Unklarer Anteil potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>HR= Hazard Ratio; KI= Konfidenzintervall; mRS= modifizierte Rankin-Skala; MW= Mittelwert; MWD= Mittelwertdifferenz; n= Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N= Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.= nicht erreicht; NIHSS= National Institutes of Health Stroke Scale; RCT= randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler</p>					

a2) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Es liegen keine Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

circa 9 900 – 32 600 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ondexxya (Wirkstoff: Andexanet alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Oktober 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf)

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Nach der Gabe von Andexanet alfa ist eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome thrombotischer Ereignisse zwingend erforderlich und sollte früh nach der Behandlung begonnen werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Blutungsereignis/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Andexanet alfa	11 007,50 € – 19 813,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Prothrombinkomplexkonzentrat	1 652,96 € – 3 305,92 €
BSC <sup>2</sup>	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

- a1) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

<sup>2</sup> Bei einem Vergleich von Andexanet alfa gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

- a2) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2027 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer  
Bundesausschuss gemäß §  
91 SGB V  
Der Vorsitzende

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 12.03.2026 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Andexanet alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. November 2025 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Andexanet alfa
- **Handelsname:** Ondexxya
- **Therapeutisches Gebiet:** Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-01-D-1217

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 553,93 kB)

#### Modul 2

(PDF 416,80 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,74 MB)

#### Modul 4

(PDF 4,30 MB)

#### Anhang zu Modul 4

(PDF 2,36 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1236/>

01.10.2025 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,36 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Andexanet alfa (Ondexxya)

Zur Anwendung bei erwachsenen 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene, 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**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Andexanet alfa:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Prothrombinkomplexkonzentraten
- Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2025

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 743,37 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 238,58 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2025
  - Mündliche Anhörung: 10.11.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** **Word**

(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Andexanet alfa - 2025-07-01-D-1217*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.11.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation)

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

**Letzte Änderungen** | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. November 2025 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Andexanet alfa**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>12</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>12</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>12</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).



### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.10.2025
CSL Behring GmbH	21.10.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2025
Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden	22.10.2025
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	23.10.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Wenk-Andres	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Riemann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Heisser	ja	ja	nein	nein	nein	ja
CSL Behring GmbH						
Hr. Dr. Heinze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Jülich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden						
Hr. Prof. Dr. Beyer-Westendorf	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Hr. PD Dr. Klamroth	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Andexanet alfa (Ondexxya) Vorgangsnummer: 2025-07-01-D-1217
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB<sup>13</sup> V Stellung zu der am 01.10.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zu Andexanet alfa (1). Andexanet alfa wird angewendet bei erwachsenen 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.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Andexanet alfa durchlief 2019 erstmalig die Nutzenbewertung (2). Der G-BA Beschluss wurde aufgrund der seitens EMA beauftragten RCT ANNEXA-I befristet. ANNEXA-I wurde zwischenzeitlich durch die EMA bewertet und das insgesamt positive Nutzen-Risiko-Profil für das gesamte Anwendungsgebiet anhand der Daten der ANNEXA-I bestätigt (3). Die bedingte Zulassung wurde aufrechterhalten. Die Neubewertung von Andexanet alfa basierend auf ANNEXA-I ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens.</p> <p><b>IQWiG Nutzenbewertung</b></p> <p>Für Patient:innen mit allen anderen als intrazerebralen Blutungen ist der Zusatznutzen gemäß IQWiG Bericht nicht belegt. Für diese Teilpopulation</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

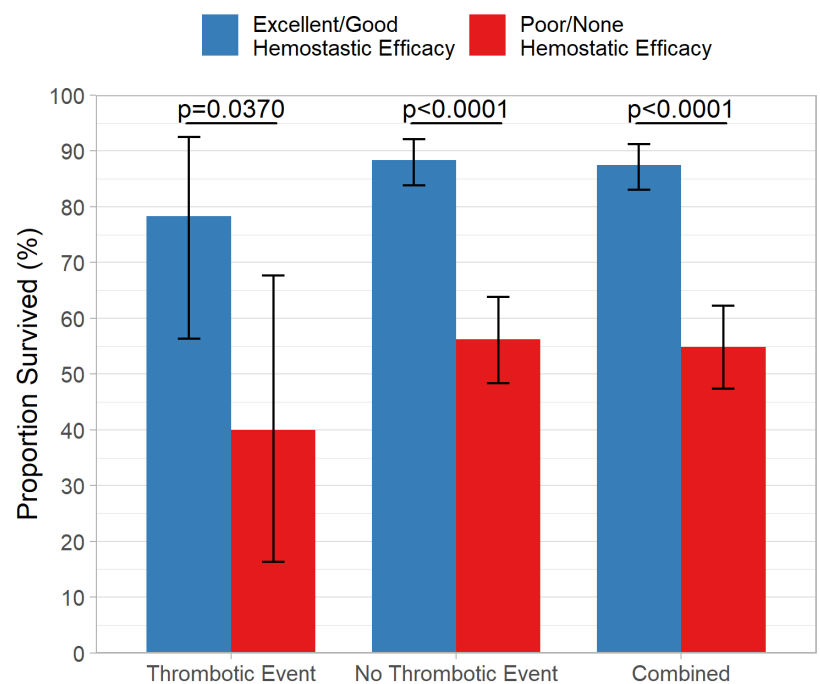
<sup>13</sup> Zur besseren Lesbarkeit werden alle Abkürzungen am Ende des Dokuments erläutert

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird von AstraZeneca kein Zusatznutzen beansprucht. Für Patient:innen mit intrazerebraler Blutung zieht das IQWiG die Endpunkte zur hämostatischen Effektivität nicht heran und leitet in der Gesamtschau einen geringeren Nutzen von Andexanet alfa ab. Gemäß IQWiG Bericht seien die Endpunkte zur hämostatischen Effektivität nicht geeignet, da sowohl die Patientenrelevanz als auch die Eignung der Operationalisierung der Endpunkte unklar sei. Basierend auf negativen Effekten in der Gesamtrate der SUE und TE ergibt sich laut IQWiG ein geringerer Nutzen.</p> <p><b>Struktur dieser Stellungnahme</b></p> <p>Die Stellungnahme adressiert ausschließlich das Teilanwendungsgebiet der Patient:innen mit intrazerebralen Blutungen, für welche AstraZeneca im eingereichten Dossier basierend auf der Studienpopulation der ANNEXA-I einen geringen Zusatznutzen beansprucht hat. Nachfolgend wird zunächst auf die Endpunkte zur hämostatischen Wirksamkeit eingegangen, gefolgt von einer Diskussion des Zusatznutzens von Andexanet alfa in der Gesamtschau.</p> <p><b><u>Endpunkte zur hämostatischen Wirksamkeit sind patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet</u></b></p> <p><i>(1) Die Wiederherstellung einer normalen Hämostase bei per Anwendungsgebiet lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Hirnblutungen ist unmittelbar patientenrelevant.</i></p> <p>Intrazerebrale Blutungen sind ein akut lebensbedrohlicher Notfall mit schlechter Prognose. Die 30-Tage-Mortalitätsrate beträgt 30-40% (4-7),</p>	<p><i>Effektive Hämostase</i></p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase setzt sich aus den folgenden 3 Komponenten zusammen: keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung, keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung und keine</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>75% der Patient:innen versterben nach einem Jahr oder sind nicht mehr in der Lage, ein selbständiges Leben zu führen (8, 9). Das primäre und im akuten Notfall alles überwiegende Therapieziel ist die möglichst schnelle Prävention der Hämatomexpansion („time is brain“), die in einem starken Zusammenhang mit Morbidität und Mortalität steht (10-17) (siehe auch im Folgenden). Hirnblutungen führen zu direkter und irreversibler Beschädigung von Hirngewebe und haben unmittelbare Konsequenzen auf Mortalität und Morbidität. Blutungen unter Antikoagulation stellen aufgrund der eingeschränkten Koagulation eine besonders herausfordernde klinische Situation dar (18). Es ist klinischer Konsens und steht für AstraZeneca außer Frage, dass die Wiederherstellung der normalen Hämostase in der Notfallsituation einer ICB unmittelbar patientenrelevant ist.</p> <p><i>(2) Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Erreichen der Effektiven Hämostase und besseren klinischen Outcomes.</i></p> <p>Studien zum Effekt einer Intervention auf das Hämatomvolumen und klinische Outcomes, wie seitens IQWiG herangezogen, sind nicht unmittelbar geeignet, den Zusammenhang von Effektiver Hämostase auf klinische Outcomes zu untersuchen. Einerseits agiert die Intervention als Effektmodifikator, andererseits liegen die Analysen nicht stratifiziert nach Erreichen/Nichterreichen der Hämostase vor. In Analysen zum Überleben in Abhängigkeit des Erreichens der Effektiven Hämostase unabhängig vom Behandlungsarm in ANNEXA-I war der Anteilswert der Überlebenden mit guter/exzellenter Hämostase &gt; 30 Prozentpunkte höher als bei Patient:Innen mit schlechter/ keiner Hämostase (<b>Abbildung 1</b>). Zudem hatten Patient:Innen mit effektiver Hämostase und Auftreten eines TE</p>	<p>Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung.</p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase wird aufgrund der nachfolgenden Kritikpunkte an den Einzelkomponenten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung</u></p> <p>Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.</p> <p>Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der Hämatomexpansion mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.</p> <p>Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.</p>

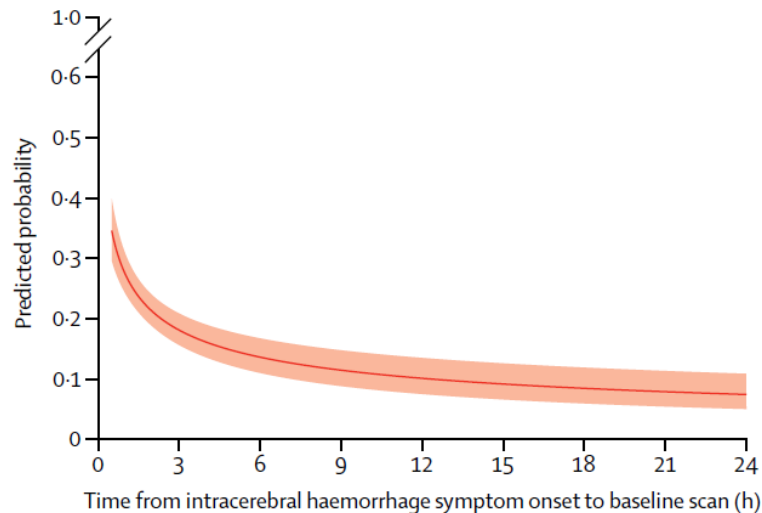
<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																
<p>bessere Outcomes als Patient:Innen ohne effektive Hämostase und ohne TE. Unter den spezifischen Anmerkungen werden relevante Literaturstellen zusammengefasst sowie weitere Ergebnisse zum Zusammenhang der effektiven Hämostase und klinischen Outcomes in ANNEXA-I präsentiert.</p>  <table border="1" data-bbox="224 590 1041 1276"> <caption>Data for Abbildung 1: Überleben in ANNEXA-I</caption> <thead> <tr> <th>Thrombotic Event</th> <th>Excellent/Good Hemostatic Efficacy (%)</th> <th>Poor/None Hemostatic Efficacy (%)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thrombotic Event</td> <td>~78</td> <td>~40</td> <td>p=0.0370</td> </tr> <tr> <td>No Thrombotic Event</td> <td>~88</td> <td>~56</td> <td>p&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>Combined</td> <td>~87</td> <td>~55</td> <td>p&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Abbildung 1. Überleben in ANNEXA-I in Abhängigkeit des Erreichens der effektiven Hämostase, stratifiziert nach Auftreten eines thrombotischen</b></p>	Thrombotic Event	Excellent/Good Hemostatic Efficacy (%)	Poor/None Hemostatic Efficacy (%)	p-value	Thrombotic Event	~78	~40	p=0.0370	No Thrombotic Event	~88	~56	p<0.0001	Combined	~87	~55	p<0.0001	<p>Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p><u>Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung</u></p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase galt in der Studie ANNEXA-I unter anderem als nicht erreicht, wenn zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung eine Notfalltherapie bzw. eine erneute hämostatische Behandlung aufgrund einer andauernden oder erneuten Blutung notwendig wurde. Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Notfalltherapien zwischen 3 und 72 Stunden“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Eine Unterscheidung zwischen der Studienmedikation und der Notfalltherapie allein auf Basis eines zeitlichen Kriteriums ist nicht sachgerecht. Auch die wiederholte Gabe einer hämostatischen Behandlung zu einem späteren Studienzeitpunkt wird als Teil der Standardbehandlung im Vergleichsarm angesehen.</p> <p>Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung für den Endpunkt Notfalltherapien adäquat abzubilden. Insgesamt wird der Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach</p>
Thrombotic Event	Excellent/Good Hemostatic Efficacy (%)	Poor/None Hemostatic Efficacy (%)	p-value														
Thrombotic Event	~78	~40	p=0.0370														
No Thrombotic Event	~88	~56	p<0.0001														
Combined	~87	~55	p<0.0001														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ereignisses sowie kombiniert. MITT, Gesamte Studienpopulation (beide Behandlungsarme kombiniert).</b> Quelle: (19)</p> <p><i>(3) Die Operationalisierung der Endpunkte zur hämostatischen Wirksamkeit steht im Einklang mit Evidenz, konsentierter Expertenempfehlung und regulatorischer Guidance, und ist robust gegenüber konservativeren Annahmen.</i></p> <p>In ANNEXA-I wurde die Prävention der Hämatomexpansion operationalisiert als Vergrößerung des Hämatomvolumens um <math>\leq 35\%</math> basierend auf CT/MRT bis 12 Stunden nach Randomisierung. Für den primären Endpunkt der effektiven Hämostase musste zusätzlich eine Veränderung im NIHSS <math>&lt; 7</math> Punkte sowie keine Notfalltherapie zwischen 3-12h vorliegen.</p> <p>a. Die Verwendung eines <u>Grenzwerts von <math>\leq 35\%</math> für das Hämatomvolumen</u> entspricht der für die Studienplanung maßgeblichen konsentierten Expertenempfehlung der ISTH (20). Die maßgebliche Arbeit zur Entwicklung erfolgte in Abstimmung mit der FDA (21). Der Grenzwert wurde in der aktualisierten Leitlinie aus 2021 bestätigt (22). Die konsentierten Expertenempfehlung der NHLBI, veröffentlicht nach Studienstart, empfiehlt gleichwertig absolute (6-12,5 mL) und relative Grenzwerte (20-33%) (23). Die empfohlene obere Grenze der NHLBI weicht folglich um 2 Prozentpunkte von der in ANNEXA-I ab, die Ergebnisse der Studie sind hinsichtlich des Grenzwerts jedoch robust. Absolute und relative Vorteile von Andexanet alfa sind</p>	<p>Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p><u>Keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik (NIHSS) 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung</u></p> <p>Der Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung“ war in der Studie ANNEXA-I definiert als keine Zunahme des NIHSS von <math>\geq 7</math> Punkte zum Zeitpunkt 12, 24 und 72 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 grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik zu Stunde 72“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.</p> <p>Der jeweils betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden ist jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten adäquat abzubilden.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12 und 24 Stunden nach</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																															
<p>konsistent bei Verwendung des deutlich konservativen Grenzwertes von 20%, entsprechend einer exzellenten hämostatischen Wirksamkeit (<b>Tabelle 1</b>).</p> <p><b>1.</b></p> <p><b>Tabelle 1. Sensitivitätsanalysen zur relativen Hämatomexpansion</b></p> <table border="1" data-bbox="168 587 1108 1008"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Arm</th> <th colspan="3">Behandlungseffekt</th> </tr> <tr> <th>AA (%)</th> <th>UC (%)</th> <th>RR (95% KI)</th> <th>RD (95% KI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Effektive Hämostase</td> </tr> <tr> <td>Keine Hämatomexpansion &gt;35%, NIHSS &lt;7, Keine Notfallmedikation</td> <td>63</td> <td>52</td> <td>1,19 (1,02; 1,39)</td> <td>10,08 (1,35; 18,82)</td> <td>0,0244</td> </tr> <tr> <td>Keine Hämatomexpansion &gt;20%, NIHSS &lt;7, Keine Notfallmedikation</td> <td>56</td> <td>46</td> <td>1,24 (1,04; 1,48)</td> <td>10,76 (1,90; 19,62)</td> <td>0,0181</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Hämatomexpansion</td> </tr> <tr> <td>Keine Hämatomexpansion &gt;35%</td> <td>71</td> <td>58</td> <td>1,22 (1,07; 1,39)</td> <td>12,78 (4,39; 21,18)</td> <td>0,0031</td> </tr> <tr> <td>Keine Hämatomexpansion &gt;20%</td> <td>63</td> <td>49</td> <td>1,27 (1,08; 1,49)</td> <td>13,11 (4,35; 21,88)</td> <td>0,0037</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (19, 24)</p> <p>b. Der verwendete <u>Zeitpunkt bis 12 h nach Randomisierung</u> weicht von der Empfehlung der NHLBI ab (24 h), steht jedoch im Einklang mit der Empfehlung der ISTH (Zeitfenster von 6-24 h). Die Evidenz für eine Bewertung bis 24 h basiert überwiegend auf Studien mit spontanen intraparenchymalen Blutungen anhand von Beobachtungsdaten von klinischen Scans 24-72 h nach erstem CT (12, 25, 26). Die meisten aktiven Blutungen treten jedoch in der</p>	Endpunkt	Arm		Behandlungseffekt			AA (%)	UC (%)	RR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert	Effektive Hämostase						Keine Hämatomexpansion >35%, NIHSS <7, Keine Notfallmedikation	63	52	1,19 (1,02; 1,39)	10,08 (1,35; 18,82)	0,0244	Keine Hämatomexpansion >20%, NIHSS <7, Keine Notfallmedikation	56	46	1,24 (1,04; 1,48)	10,76 (1,90; 19,62)	0,0181	Hämatomexpansion						Keine Hämatomexpansion >35%	71	58	1,22 (1,07; 1,39)	12,78 (4,39; 21,18)	0,0031	Keine Hämatomexpansion >20%	63	49	1,27 (1,08; 1,49)	13,11 (4,35; 21,88)	0,0037	<p>Randomisierung“ werden aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
Endpunkt		Arm		Behandlungseffekt																																												
	AA (%)	UC (%)	RR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert																																											
Effektive Hämostase																																																
Keine Hämatomexpansion >35%, NIHSS <7, Keine Notfallmedikation	63	52	1,19 (1,02; 1,39)	10,08 (1,35; 18,82)	0,0244																																											
Keine Hämatomexpansion >20%, NIHSS <7, Keine Notfallmedikation	56	46	1,24 (1,04; 1,48)	10,76 (1,90; 19,62)	0,0181																																											
Hämatomexpansion																																																
Keine Hämatomexpansion >35%	71	58	1,22 (1,07; 1,39)	12,78 (4,39; 21,18)	0,0031																																											
Keine Hämatomexpansion >20%	63	49	1,27 (1,08; 1,49)	13,11 (4,35; 21,88)	0,0037																																											

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hyperakuten Phase (&lt;3h) auf (23), und die Hämatomexpansion erfolgt nicht proportional über einen 24 h Zeitraum. Die Wahrscheinlichkeit, eine Hämatomexpansion zu erleiden, ist in den ersten 12 h am höchsten (<b>Abbildung 2</b>). In ANNEXA-4 hatten 83% (106/127) der Patient:innen mit spontanen intrazerebralen Blutungen keine Hämatomexpansion (<math>\geq 35\%</math> Grenzwert) 1 h nach Behandlung; davon hatten 94% (100/106) keine Hämatomexpansion 12 h nach Behandlung (27; Abschnitt 11.1.4.5). Insgesamt ergibt sich in der Verwendung des Zeitpunkts bis 12 h nur eine geringe Unsicherheit. Die Hämatomexpansion findet größtenteils in den ersten Stunden statt. Es ist davon auszugehen, dass eine Beurteilung nach 12 h alle relevanten Effekte einer Intervention erfasst hat.</p>	



**Abbildung 2. Wahrscheinlichkeit für ein Hämatomwachstum der intrazerebralen Blutung >6 ml in Abhängigkeit der Zeit**

Quelle: (15)

- c. Abschließend wurde eine Veränderung im NIHSS  $\geq 7$  Punkte gewählt, um die klinische Robustheit des Endpunkts zur effektiven Hämostase sicherzustellen. Dadurch werden Patient:innen abgegrenzt, die zwar ein Wachstum <35% haben, aber bspw. aufgrund einer ungünstigen Blutungslokalisierung schlechte klinische Outcomes haben. Die Aufnahme eines neurologischen Instruments steht im Einklang mit der konsentierten Expertenempfehlungen (20, 22, 23), die Wahl des NIHSS erfolgte jedoch vor Veröffentlichung der NHLBI Empfehlung (22, 23). Grundsätzlich ist der NIHSS ein umfangreicheres und damit aussagekräftigeres Instrument als bspw. der GOS-E, und gängig in ICB-Studien (28-34). Bei Wahl konservativerer Schwellenwerte (4

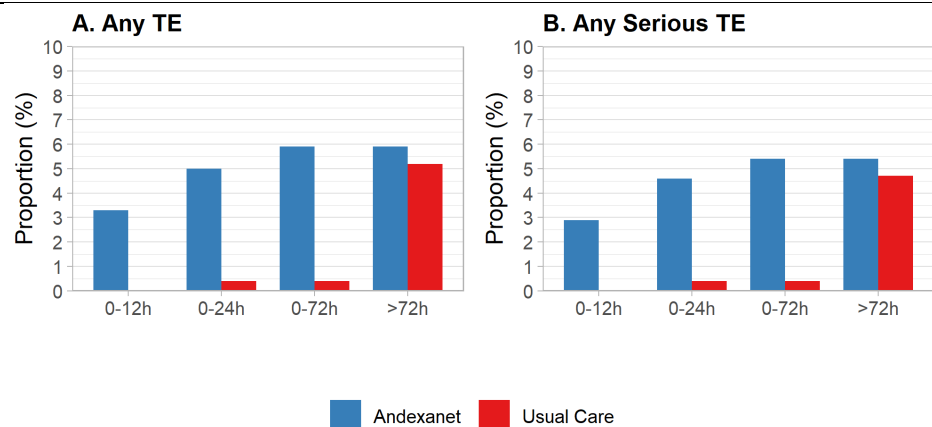
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Punkte) und Zeitpunkte (72 h) beim NIHSS sind die Vorteile von Andexanet konsistent (<b>Tabelle 2</b>).</p> <p><b>2.</b> Die Aufnahme eines Kriteriums für keine Notfalltherapie erfolgte im Übrigen analog zur Sicherstellung der Robustheit. Dadurch werden Patient:innen abgegrenzt, die eine effektive Hämostase nicht durch die Primärintervention erreichen. In ANNEXA-I benötigten weniger Patient:innen unter Andexanet alfa eine Notfalltherapie als unter der Standardbehandlung (2,5% v 6,4%, p=0,0384).</p> <p><b>In der Gesamtschau sind die Endpunkte zur hämostatischen Wirksamkeit patientenrelevant. Die Operationalisierung ist im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets sachgerecht und robust. Die Endpunkte sind entsprechend zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.</b></p> <p><b>Tabelle 2. Sensitivitätsanalyse der effektiven Hämostase unter Variation der NIHSS Kriterien (MITT)</b></p> <table border="1" data-bbox="163 1054 1093 1326"> <thead> <tr> <th></th> <th>AA (N=241)</th> <th>UC (N=233)</th> <th>Behandlungseffekt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Kriterien für den NIHSS-Score</b></td> <td><b>Effektive Hämostase n (%)</b></td> <td></td> <td><b>RR [95%-KI], p-Wert</b></td> </tr> <tr> <td><b>ANNEXA-I Hauptanalyse</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Keine Veränderung <math>\geq 7</math> Skalenpunkte nach 12 h</td> <td>151 (63)</td> <td>122 (53)</td> <td>1,19 (1,02; 1,39), p=0,0244</td> </tr> <tr> <td><b>Sensitivitätsanalysen</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		AA (N=241)	UC (N=233)	Behandlungseffekt	<b>Kriterien für den NIHSS-Score</b>	<b>Effektive Hämostase n (%)</b>		<b>RR [95%-KI], p-Wert</b>	<b>ANNEXA-I Hauptanalyse</b>				Keine Veränderung $\geq 7$ Skalenpunkte nach 12 h	151 (63)	122 (53)	1,19 (1,02; 1,39), p=0,0244	<b>Sensitivitätsanalysen</b>				<p>Im Unterschied zu den entsprechenden Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV) wird der primäre Endpunkt der Studie ANNEXA-I „effektive Hämostase zu Stunde 12“, welcher maßgeblich für die Entscheidung der Zulassungsbehörde war, vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>
	AA (N=241)	UC (N=233)	Behandlungseffekt																		
<b>Kriterien für den NIHSS-Score</b>	<b>Effektive Hämostase n (%)</b>		<b>RR [95%-KI], p-Wert</b>																		
<b>ANNEXA-I Hauptanalyse</b>																					
Keine Veränderung $\geq 7$ Skalenpunkte nach 12 h	151 (63)	122 (53)	1,19 (1,02; 1,39), p=0,0244																		
<b>Sensitivitätsanalysen</b>																					

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Keine Veränderung $\geq 7$ Skalenpunkte nach 24 h	161 (67)	128 (55)	1,21 (1,05; 1,40), $p=0,0082$
Keine Veränderung $\geq 4$ Skalenpunkte nach 24 h	155 (64)	123 (53)	1,21 (1,04; 1,41), $p=0,0111$
Keine Veränderung $\geq 4$ Skalenpunkte nach 72 h	160 (66)	127 (55)	1,21 (1,05; 1,40), $p=0,0082$
<p>Primäre Endpunktdefinition unter Variation der NIHSS Kriterien. Andere Kriterien unverändert.            RR, OR, RD basierend auf der MH-Methode, stratifiziert nach der Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Baseline-Bildgebung (&lt;180 Minuten vs. <math>\geq 180</math> Minuten). P-Wert basierend auf stratifiziertem CMH-Test            Quelle: (19, 24)</p>			
<p><b><u>Gesamtschau: geringer Zusatznutzen von Andexanet gegenüber der zVT</u></b></p> <p>(1) <i>Andexanet ist eine akute Notfallmedikation und muss anhand der Effekte in der akuten Phase bewertet werden</i></p> <p>Um eine lebensbedrohliche Blutung zu stoppen und eine weitere Hämatomexpansion mit potenziell gravierenden Folgeschäden oder tödlichem Ausgang zu verhindern, muss die Aufhebung der Antikoagulation schnell, spezifisch, und hochwirksam erfolgen. Das primäre und alles überwiegende Ziel der Behandlung ist, die Patient:innen so weit zu stabilisieren, dass sie die akute Notfallsituation ohne weitere irreversible Hirnschäden überleben. Andexanet alfa ist per Anwendungsgebiet eine akute Intervention zur Wiederherstellung der</p>			
<p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde die im Rahmen der bedingten Zulassung von der EMA beauftragte multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.</p>			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>normalen Hämostase und stoppt Blutungen in einer Notfallsituation. Andexanet alfa zielt nicht darauf ab, bereits entstandene Läsionen sowie dadurch verursachte Folgeschäden rückgängig zu machen.</p> <p>Die Beurteilung von Andexanet alfa muss folglich primär anhand der Effekte in der akuten Phase erfolgen. Entsprechend wurde die Hämatomexpansion in ANNEXA-I nach 12 h gemessen, die Erhebung des NIHSS zur Sicherstellung der klinischen Robustheit der effektiven Hämostase erfolgte nach 12 h, 24 h, und 72 h. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage erhoben.</p> <p><i>(2) Statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der hämostatischen Wirksamkeit</i></p> <p>Andexanet alfa zeigte statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in den Endpunkten der hämostatischen Wirksamkeit, einschließlich bei Modifikation des Endpunkts zur effektiven Hämostase mit Messung des NIHSS bei 24 h bzw. 72 h und Berücksichtigung der Notfallmedikation bis 24 h bzw. bis 72 h (<b>Tabelle 3</b>).</p> <p><b>Tabelle 3. Überblick über nutzenbewertungsrelevante Wirksamkeitsergebnisse der hämostatischen Endpunkte, ANNEXA-I, MITT</b></p> <table border="1" data-bbox="163 1181 1108 1391"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Arm</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt</th> <th rowspan="2">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>AA (%)</th> <th>UC (%)</th> <th>RR (95% KI)</th> <th>RD (95% KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Effektive Hämostase (12h)</td> <td>63</td> <td>52</td> <td>1,19 (1,02; 1,39)</td> <td>10,08 (1,35; 18,82)</td> <td>0,0244</td> </tr> <tr> <td>Keine Hämatomexpansion &gt;35%</td> <td>71</td> <td>58</td> <td>1,22 (1,07; 1,39)</td> <td>12,78 (4,39; 21,18)</td> <td>0,0031</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Arm		Behandlungseffekt		p-Wert	AA (%)	UC (%)	RR (95% KI)	RD (95% KI)	Effektive Hämostase (12h)	63	52	1,19 (1,02; 1,39)	10,08 (1,35; 18,82)	0,0244	Keine Hämatomexpansion >35%	71	58	1,22 (1,07; 1,39)	12,78 (4,39; 21,18)	0,0031	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung, erhoben mittels mRS, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie, der im Detail insbesondere thrombotische Ereignisse, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen umfasst. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie ANNEXA-I für keine Endpunktkategorie ein Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie feststellen. Es zeigt sich hingegen für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</p>
Endpunkt		Arm		Behandlungseffekt			p-Wert																
	AA (%)	UC (%)	RR (95% KI)	RD (95% KI)																			
Effektive Hämostase (12h)	63	52	1,19 (1,02; 1,39)	10,08 (1,35; 18,82)	0,0244																		
Keine Hämatomexpansion >35%	71	58	1,22 (1,07; 1,39)	12,78 (4,39; 21,18)	0,0031																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Hämatomexpansion >20% 63 49 1,27 (1,08; 1,49) 13,11 (4,35; 21,88) 0,0037	<p>(SUEs). Für die bedeutsamen, patientenrelevanten Endpunkte thrombotische Ereignisse, ischämischer Schlaganfall und Herzerkrankungen, die sämtlich über ihre eigenständige Patientenrelevanz hinaus grundsätzlich nicht nur zum Tod, sondern auch zu bleibenden funktionalen Beeinträchtigungen führen können, findet sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Andexanet alfa.</p> <p>In der vorliegenden Studie führte die Behandlung mit Andexanet nicht zu einer erhöhten Mortalität.</p> <p>Inwieweit es in der vorliegenden Studie zu einer erhöhten Morbidität kam, lässt sich anhand der hier eingeschränkten Datenbasis nicht beurteilen: Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) ist nur ein grobes Maß und bildet aufgrund ihrer Skalierung patientenrelevante Unterschiede nicht hinreichend ab. Darüber hinaus ist die mRS ein Maß zur Beschreibung von Alltagseinschränkungen nach Schlaganfall, nicht jedoch zur Messung patientenrelevanter Symptome. Verwertbare Daten, z.B. mittels NIHSS, liegen jedoch nicht vor.</p> <p>Durch die höhere Rate der schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse, die sich u. a. in ischämischen Schlaganfällen, thrombotischen Ereignissen und Herzerkrankungen zeigen, ergeben sich somit ausschließlich negative Effekte für Andexanet alfa, denen keine positiven Effekte gegenüberstehen.</p> <p>Der G-BA folgt dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A25-87 vom 24. September 2025 und stellt gemäß</p>
Effektive Hämostase (24h) 67 54 1,23 (1,06; 1,42) 12,48 (3,92; 21,04) 0,0046	
Effektive Hämostase (72h) 66 55 1,21 (1,04; 1,39) 11,22 (2,64; 19,79) 0,0109	
<p>Effektive Hämostase zu 24h bzw. 72h unter Verwendung des NIHSS zu 24h bzw. 72h und Notfallmedikation bis 24h bzw. 72h, Prävention der Hämatomexpansion analog zur primären Definition (&gt;35% zu 12h). Quelle:(19, 24)</p> <p><i>(3) Nachteile bei spezifischen thrombotischen Ereignissen in der akuten Phase ohne Re-Antikoagulation</i></p> <p>Die Ergebnisse zur Sicherheit bestätigten das bekannte Sicherheitsprofil von Andexanet alfa (2, 27, 35-37). Durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung werden die Patient:innen gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung exponiert. Zudem besteht eine davon unabhängige, durch Hemmung des TFPI-vermittelte, prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa (38).</p> <p>Unter der Behandlung mit Andexanet alfa kam es in der akuten Phase zu einer erhöhten Inzidenz an TE jeglicher und schwerwiegender Ausprägung, insbesondere während der ersten 24 h. Nach 72 h war die Inzidenz an TE zwischen beiden Armen vergleichbar (<b>Abbildung 3</b>).</p>	



**Abbildung 3. Inzidenz jeglicher und schwerwiegender thrombotischer Ereignisse von 0-12h, 0-24h, 0-72h, und >72h. ANNEXA-I, mSAF**

Legende: Die Abbildung zeigt die Anteilswerte an Patient:innen mit mindestens einem TE im jeweiligem Zeitraum. Quelle: (19)

Ein Überblick der nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse zur Sicherheit ist in **Tabelle 4** dargestellt. Unter Andexanet alfa traten insbesondere ischämische Schlaganfälle und Myokardinfarkte mit höherer Inzidenz auf (**Tabelle 5**). Ohne Berücksichtigung der TE besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der SUE. Unter Verwendung eines exakten Testverfahrens, wie regelhaft seitens IQWiG bevorzugt, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der schwerwiegenden TE. Ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa im Rahmen der Analysen zur frühen Nutzenbewertung liegt somit lediglich für die TE ischämische Schlaganfälle und Myokardinfarkte vor.

**Tabelle 4. Übersicht der nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse zur Sicherheit, ANNEXA-I, mSAF**

§ 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass aufgrund des vorliegenden relevanten Nachteils bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte auf Basis der vorliegenden Daten für Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ein geringerer Nutzen vorliegt.

Abgrenzung zur Zulassungsentscheidung

Im Unterschied zu den entsprechenden Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV) wird der primäre Endpunkt der Studie ANNEXA-I „effektive Hämostase zu Stunde 12“, welcher maßgeblich für die Entscheidung der Zulassungsbehörde war, vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Somit liegt aufgrund der vorliegenden Bewertungsergebnisse kein Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassungsbehörde vor. Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, einen geringeren Nutzen im Vergleich zur individualisierten Therapie aufweist.

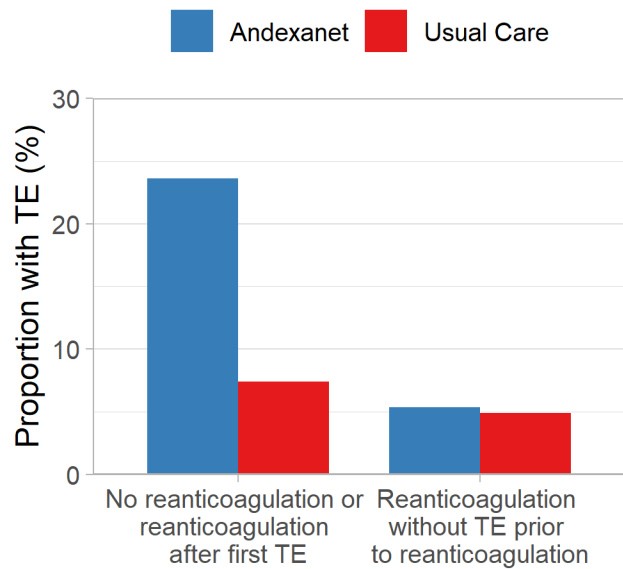
Eine Verordnung von Andexanet alfa zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist auf Basis der Zulassung und auch unter den Voraussetzungen des § 2 Absatz 1a SGB V weiterhin möglich.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt	Arm		Behandlungseffekt			
	AA (%)	UC (%)	RR (95% KI)	RD (95% KI)	p-Wert	
Gesamtrate SUE	46,4	37,1	1,25 (1,01; 1,55)	9,37 (0,51; 18,24)	0,041	
Gesamtrate SUE ohne TE	42,3	35,3	1,20 (0,95; 1,50)	6,91 (-1,86; 15,69)	0,131	
Gesamtrate schwerwiegende TE	10,0	5,2	1,94 (0,99; 3,79)	4,87 (0,11; 9,63)	0,056	
ischämische Schlaganfälle (SUE)	5,0	0,4	11,65 (1,53; 88,87)	4,59 (1,70; 7,48)	<b>0,003</b>	
Myokardinfarkte (SUE)	3,3	0,4	7,77 (0,98; 61,60)	2,92 (0,49; 5,35)	<b>0,038</b>	
RR, RD samt 95% KI basierend auf Mantel-Haenszel. P-Werte abweichend von Darstellung im Dossier berechnet auf Fisher's Exact Test. PT: Myokardinfarkte (SUE) wurde nicht im Dossier dargestellt, da unterhalb der geforderten Darstellungsgrenze gemäß Modulvorlage. Quelle: (19)						
<b>Tabelle 5. Überblick über adjudizierte* thrombotische Ereignisse in ANNEXA-I, mSAF</b>						
Endpunkt	Arm					
	AA N=239 n (%)	UC N=232 n (%)				
Gesamt	26 (10,9)	13 (5,6)				
Ischämischer Schlaganfall	16 (6,7)	3 (1,3)				
Myokardinfarkt	11 (4,6)	3 (1,3)				
Lungenembolie	1 (0,4)	6 (2,6)				
Arterielle Embolie	3 (1,3)	1 (0,4)				

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
<table border="1"> <tr> <td>Tiefe Venenthrombose</td> <td>1 (0,4)</td> <td>2 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Transitorische ischämische Attacke</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	Tiefe Venenthrombose	1 (0,4)	2 (0,9)	Transitorische ischämische Attacke	0	0		
Tiefe Venenthrombose	1 (0,4)	2 (0,9)						
Transitorische ischämische Attacke	0	0						
<p>n= Patient:innen mit mindestens einem Ereignis            *Ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board überprüfte alle Verträglichkeitsdaten während der Studie.            Zusätzlich wurden Todesfälle und TE durch ein verblindetes Endpoint Adjudication Committee adjudiziert.            Quelle: (19)</p>								
<p>Nach Anwendung von Andexanet alfa kann die antithrombotische Therapie wiederaufgenommen werden, sobald dies nach der Behandlung ärztlich angezeigt ist (38). Die Inzidenz an TE war bei Patient:innen unter Andexanet alfa, bei denen die antithrombotische Therapie wiederaufgenommen wurde, vergleichbar zur Inzidenz im Kontrollarm (9 /167 (5,4%) unter Andexanet alfa versus 8/164 (4,9%) unter Standardbehandlung, Fisher's exact Test, p-Wert=1,000, <b>Abbildung 4</b>).</p>								



**Abbildung 4. Thrombotische Ereignisse bei Patient:innen mit/ohne prophylaktischer Re-Antikoagulation. ANNEXA-I, mSAF**

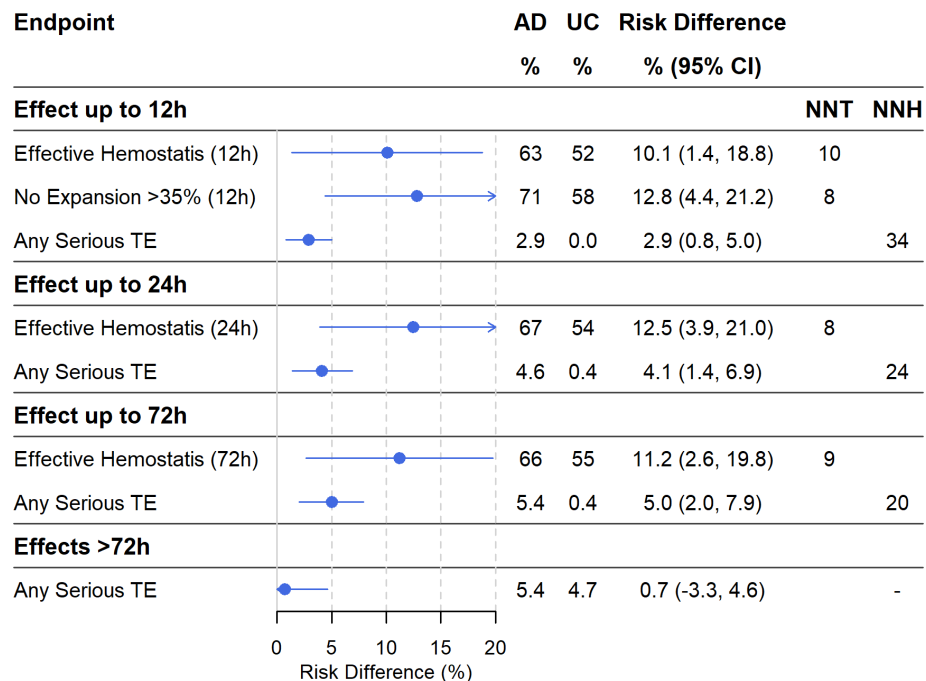
Legende: Die Abbildung zeigt die Anteilswerte an Patient:innen mit mindestens einem TE in Abhängigkeit einer zuvor erfolgten bzw. nicht erfolgten Re-Antikoagulation. Links: keine Re-Antikoagulation oder Re-Antikoagulation erst nach Eintreten eines ersten TE. Rechts: Re-Antikoagulation ohne vorheriges TE. Quelle: (19)

*(4) Zusatznutzen von Andexanet alfa in der Gesamtschau*

Eine äquivalente Abwägung des Zusatznutzens basierend auf der raschen Stillung lebensbedrohlicher Blutungen und der Verhinderung einer Hämatomexpansion in der akuten Notfallphase gegenüber dem Risiko des möglichen Auftretens nachfolgender TE ist mit Schwierigkeiten behaftet. Das Risiko eines TE wird klinisch erst relevant, wenn ein:e Patient:in die akute Notfallsituation überlebt hat. In einer akuten Situation hat das Ziel,

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine lebensbedrohliche Blutung zu stoppen, Vorrang vor dem Risiko möglicher späterer TE.</p> <p><i>a. Betrachtung der NNT versus NNH</i></p> <p>Bei Betrachtung der durchschnittlichen Anzahl an Patient:innen, die mit Andexanet zusätzlich behandelt werden müssen, um einen Vorteil (<i>number needed to treat</i>, NNT) bzw. Nachteil (<i>number needed to harm</i>, NNH) aus der Behandlung zu ziehen, überwiegen die positiven Effekte deutlich (<b>Abbildung 5</b>):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bei Behandlung von 100 Patient:innen mit Andexanet anstelle der Standardbehandlung kann angenommen werden, dass im Schnitt bei 10 zusätzlichen Patient:innen lebensbedrohliche Blutungen gestoppt werden können. Bis 12 h ist bei 3, bis 24 h bei 4, und bis 72 h bei 5 Patient:innen ein schwerwiegendes TE zu erwarten.</li><li>- Die NNH für das Auftreten eines TE ist bis 72 h nach Behandlung <b>konsistent mindestens als doppelt so hoch</b> wie die NNT für das Stoppen einer lebensbedrohlichen Blutung.</li></ul> <p>Somit kommt auf 2 Patient:innen, bei denen die Blutung durch Andexanet alfa zusätzlich gestoppt werden kann, lediglich 1 Patient:in mit zusätzlichem TE.</p> <p>Aufgrund der 1:1 Gewichtung wertet diese Betrachtung die Wirksamkeitseffekte von Andexanet alfa konservativ, da in der Realität die klinischen Konsequenzen aus dem Nicht-Erreichen der effektiven Hämostase und dem Auftreten eines TE nicht gleichzusetzen sind.</p>	



**Abbildung 5. Forestplot der Risikodifferenzen bei Endpunkten der hämostatischen Wirksamkeit und Schwerwiegenden Thrombotischen Ereignisse, ANNEXA-I, mITT/mSAF**

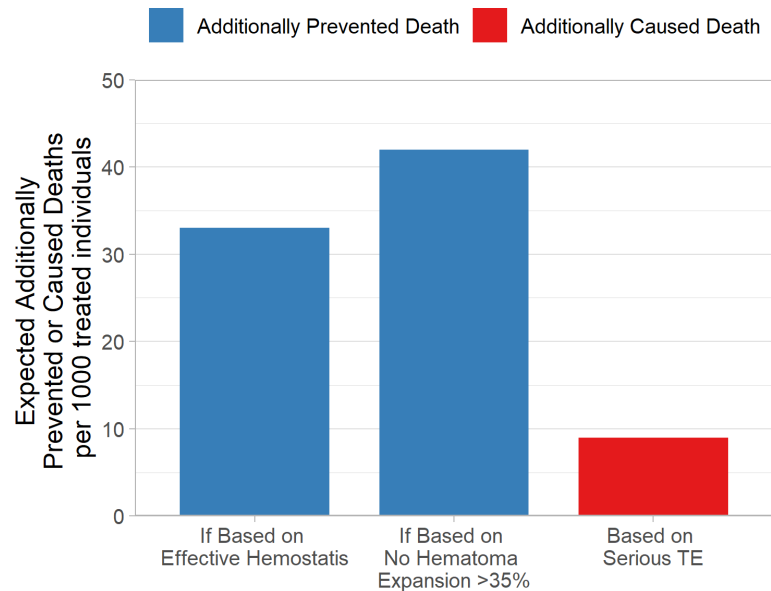
Legende: Effektive Hämostase zu 24h bzw. 72h unter Verwendung des NIHSS zu 24h bzw. 72h und Notfallmedikation bis 24h bzw. 72h, Prävention der Hämatomexpansion analog zur primären Definition (>35% zu 12h). Schwerwiegende TE jeweils Patient:innen mit mindestens einem Ereignis im jeweils angegebenen Zeitraum. Siehe auch **Tabelle 3** und **Tabelle 4**. Quelle: (19, 24)

*b. Betrachtung attributabler Risiken*

Bei Betrachtung attributabler Risiken wird berücksichtigt, dass sich die klinischen Konsequenzen aus dem Nicht-Erreichen der effektiven

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämostase und dem Auftreten eines TE unterscheiden. Unter Verwendung von konservativen Annahmen ist diese Betrachtung plausibler, um den Zusatznutzen von Andexanet in der Gesamtschau zu bewerten.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Unter Annahme von attributablen Risiken für das Versterben von 33% für das Nicht-Erreichen versus Erreichen der effektiven Hämostase sowie von 19% für das Auftreten versus nicht-Auftreten eines TE (siehe <b>Tabelle 6</b> zur Erläuterung der Annahmen) überleben von 1000 mit Andexanet alfa anstelle der Standardbehandlung behandelte Patient:innen 33 bzw. 42 Patient:innen zusätzlich, wobei zusätzliche 9 Patient:innen aufgrund von schwerwiegenden TE zusätzlich versterben (<b>Abbildung 6</b>).</li><li>- Unter Andexanet alfa werden folglich approximativ <b>3,7-4,6 mal so viele Todesfälle durch das Stoppen einer lebensbedrohlichen Blutung verhindert als durch nachfolgend verursachte TE entstehen</b>, wobei die Rate an Todesfällen durch TE sehr konservativ (im Sinne einer Überschätzung) gewählt wurde, und nicht berücksichtigt wurde, dass TE durch rechtzeitige Re-Antikoagulation verhindert werden können; im Gegensatz dazu erfordert die lebensbedrohliche Blutung bei Behandlungsentscheidung in jedem Fall eine akute Intervention.</li></ul>	



**Abbildung 6. Erwartete Anzahl an durch die Behandlung mit Andexanet alfa zusätzlich verhinderte und verursachte Todesfälle basierend auf attributablen Risiken, je 1000 behandelte Patient:innen**

**Tabelle 6. Annahmen und Berechnung der attributablen Risiken**

<i>Erreichen versus nicht Erreichen der effektiven Hämostase</i>	<i>Auftreten versus nicht Auftreten von TE</i>
Die 30-Tage-Mortalität aufgrund von ICH in der Literatur beträgt 30-40% (4-7), unter Antikoagulation sind die Outcomes besonders schlecht (18). In ANNEXA-I überlebten 88% versus 55% der Patient:innen mit exzellenter/guter versus schlechter/keiner Hämostase ( <b>Abbildung 1</b> ) (Absolute Differenz, 33%). Darauf basierend wird vereinfacht angenommen, dass das Erreichen versus nicht Erreichen der effektiven Hämostase	Die 30-Tage-Mortalitätsraten für die beiden häufigsten TE unter Andexanet alfa, ischämischer Schlaganfall und Myokardinfarkt, liegen in Deutschland bei 6,6% bzw. 8,6% (Überlebensraten entsprechend 93,4% bzw. 91,4%) (40); bei Auftreten nach akuter ICH unter Antikoagulation ist jedoch von höheren Raten auszugehen. In der ANNEXA-I Gesamtpopulation gab es 8 TE-bedingte Todesfälle bei 42 Patient:innen mit TE (8/42 = 19%)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer attributablen Risikodifferenz für Tod von 33% einhergeht. Von je 100 Patient:innen, die anstelle einer exzellenten/guten Hämostase nur eine schlechte/keine effektive Hämostase erreichen, versterben 33%.</p> <p>(41; Tabelle 34). Darauf basierend wird vereinfacht angenommen, dass das Auftreten versus nicht Auftreten eines TE mit einer attributablen Risikodifferenz für Tod von 19% einhergeht. Von je 100 Patient:innen, bei denen anstelle keines TE ein TE auftritt, versterben 19%. Diese Annahme ist konservativ, da sie ignoriert, dass Patient:innen auch ohne Auftreten eines TE versterben. Es wird auch vernachlässigt, dass TE durch Re-Antikoagulation verhindert werden können.</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen hinsichtlich der Lokalisation der Blutungen unterschieden (intrazerebrale Blutungen, Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen)).</p> <p>a1) <u>Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p>
<p><b>Berechnung der erwarteten verhinderten bzw. zusätzlich verursachten Todesfälle:</b></p>	
<p>Unter Berücksichtigung der ausgeführten attributablen Risiken und basierend auf einer Risikodifferenz von 10,08% bzw. 12,78% zum Vorteil von Andexanet alfa in der effektiven Hämostase bzw. der Prävention der Hämatomexpansion &gt;35% (s. <b>Tabelle 3</b>) überleben von 1000 mit Andexanet alfa anstelle der Standardbehandlung behandelte Patient:innen 33 bzw. 42 Patient:innen zusätzlich. Basierend auf einer Risikodifferenz von 4,87% zum Nachteil von Andexanet alfa in der Gesamtrate der schwerwiegenden TE versterben auf je 1000 mit Andexanet alfa anstelle der Standardbehandlung behandelte Patient:innen 9 Patient:innen zusätzlich.</p>	
<p><i>c. Fazit</i></p> <p>Unter Berücksichtigung der Schwere akuter Blutungsereignisse im Hirngewebe und der daraus resultierenden lebensbedrohlichen Notfallsituation ergibt sich ein deutlicher patientenrelevanter Vorteil einer spezifischen, schnellen und verlässlichen Aufhebung der Antikoagulation von Andexanet alfa gegenüber der zVT.</p> <p>Durch Wiederherstellung der effektiven Hämostase und Prävention der Hämatomexpansion bedient Andexanet alfa den therapeutischen Bedarf einer Therapie in der akuten Phase der Hirnblutung und reduziert das Risiko blutungsbedingter Mortalität und schwerer Folgeschäden. Aufgrund des thrombotischen Risikos bedarf es einer individuellen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder thrombotischer Ereignisse. Vor dem Hintergrund dieser Therapiesituation hat sich Andexanet alfa seit 2019 in der Versorgung etabliert.</p> <p><b>In der Gesamtschau lässt sich für Andexanet alfa ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableiten.</b></p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa -Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde die multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie, der im Detail insbesondere thrombotische Ereignisse, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen umfasst. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellt der G-BA gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass aufgrund des vorliegenden statistisch signifikanten Nachteils bei den Gesamtraten der SUEs bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte auf Basis der vorliegenden Daten für Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ein geringerer Nutzen vorliegt.</p> <p>Aufgrund der kurzen Studiendauer von 30 Tagen und einem unklaren Anteil an Patientinnen und Patienten mit abweichender Dosierung von Andexanet alfa von den Vorgaben der Fachinformation wird für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p> <p>Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.</p> <p>a2) <u>Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist nicht belegt.</p> <p>Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.27	<p><b><u>Endpunkte zur hämostatischen Wirksamkeit sind Patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet – Weitere Ausführungen</u></b></p> <p>In seinem Bericht zur Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Endpunkte zur hämostatischen Effektivität nicht heran. Einerseits sei die Patientenrelevanz unklar, andererseits sei unklar, ob der Schwellenwert von 35% zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist und der Erhebungszeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung einen ausreichend langen Zeitpunkt abdeckt.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Position von AstraZeneca wird auf die Ausführungen zu allgemeinen Aspekten verwiesen:</p> <p><i>(1) Die Wiederherstellung einer normalen Hämostase bei per Anwendungsgebiet lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Hirnblutungen ist unmittelbar patientenrelevant.</i></p>	<p><i>Effektive Hämostase</i></p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase setzt sich aus den folgenden 3 Komponenten zusammen: keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung, keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung und keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung.</p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase wird aufgrund der nachfolgenden Kritikpunkte an den Einzelkomponenten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><b><u>Keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung</u></b></p> <p>Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(2) <i>Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Erreichen der effektiven Hämostase und besseren klinischen Outcomes.</i></p> <p>(3) <i>Die Operationalisierung der Endpunkte zur hämostatischen Wirksamkeit steht im Einklang mit Evidenz, konsentierter Expertenempfehlung und regulatorischer Guidance, und ist robust gegenüber konservativeren Annahmen.</i></p> <p>Wie auf Seite 4-5 dieser Stellungnahme ausgeführt, werden bezüglich (2) an dieser Stelle weitere relevante Literaturstellen zusammengefasst sowie weitere Ergebnisse zum Zusammenhang der effektiven Hämostase und klinischen Outcomes in ANNEXA-I präsentiert.</p> <p><u>Zusammenhang zwischen Erreichen der effektiven Hämostase und besseren klinischen Outcomes – Weitere Literaturstellen</u></p> <p>Es wurde bereits 1993 gezeigt, dass das Hämatomvolumen der stärkste Prädiktor für das 30-Tage Outcome für alle ICH-Lokalisationen ist (4). Der Zusammenhang zwischen einer Zunahme des intrakraniellen Hämatomvolumens und für Patient:innen spürbare Outcomes, erfasst anhand von validierten neurologischen Scores, sowie die Assoziation zwischen der Zunahme des</p>	<p>Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der Hämatomexpansion mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.</p> <p>Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.</p> <p>Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p><u>Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

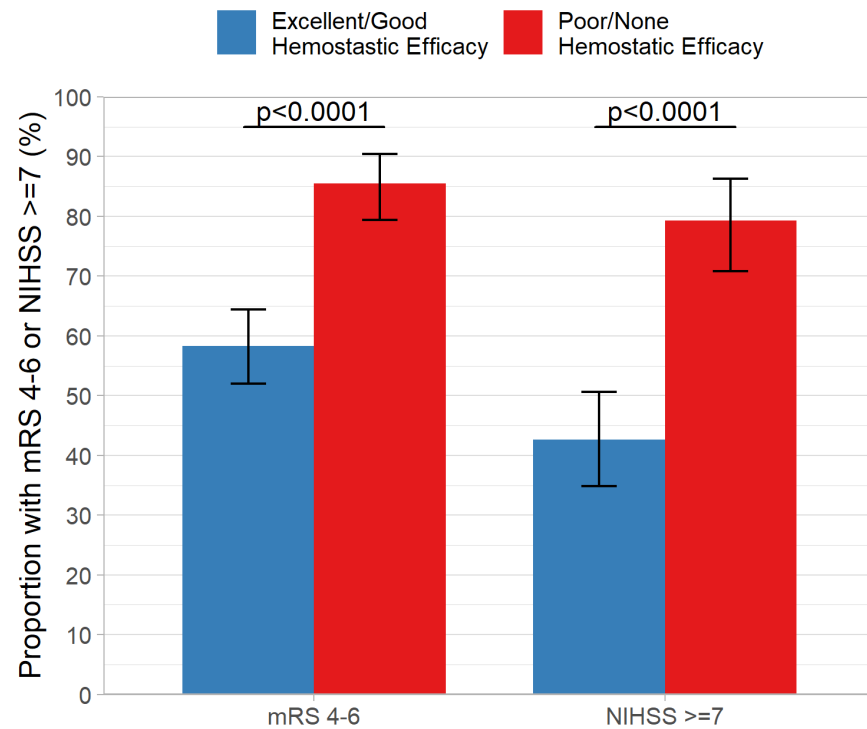
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hämatomvolumens und Mortalität wurde seitdem in zahlreichen Studien belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Hämatomexpansion ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und schlechten neurologischen Outcomes (10), und zwar unabhängig davon, ob die absolute oder die relative Hämatomexpansion betrachtet wird (12), und selbst 3-24 Stunden nach Symptombeginn (13).</li> <li>- Bereits eine Hämatomexpansion von 1 ml ist mit einer um 5% höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, nach 90 Tagen pflegebedürftig zu sein oder zu versterben (11).</li> <li>- Bei einer längeren Beobachtungsdauer von 12 Monaten konnten Fletcher-Sandersjö et al. (2022) ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Hämatomexpansion um 1 ml und einem um 6% erhöhten Risiko für ein schlechteres neurologisches Outcome, erfasst mittels der Glasgow outcome scale, nachweisen (14).</li> <li>- Abschließend ist die Einnahme von Antikoagulanzen ein unabhängiger Prädiktor für eine stärkere Zunahme des intrazerebralen Hämatomvolumens bei ICH (15, 16). Purrucker et al. (2016) untersuchten die Hämatomexpansion</li> </ul>	<p>Der Endpunkt effektive Hämostase galt in der Studie ANNEXA-I unter anderem als nicht erreicht, wenn zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung eine Notfalltherapie bzw. eine erneute hämostatische Behandlung aufgrund einer andauernden oder erneuten Blutung notwendig wurde. Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Notfalltherapien zwischen 3 und 72 Stunden“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Eine Unterscheidung zwischen der Studienmedikation und der Notfalltherapie allein auf Basis eines zeitlichen Kriteriums ist nicht sachgerecht. Auch die wiederholte Gabe einer hämostatischen Behandlung zu einem späteren Studienzeitpunkt wird als Teil der Standardbehandlung im Vergleichsarm angesehen.</p> <p>Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung für den Endpunkt Notfalltherapien adäquat abzubilden. Insgesamt wird der Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und das klinische Outcome bei Patient:innen unter NOAK. Nach 3 Monaten waren 28% der Patient:innen verstorben und 65% der Überlebenden hatten ein schlechtes neurologisches Outcome (mRS score 3-6) (42).</p> <p><u>Zusammenhang zwischen Erreichen der effektiven Hämostase und besseren klinischen Outcomes – Weitere Ergebnisse aus ANNEXA-I</u></p> <p>Wie bereits im allgemeinen Teil ausgeführt, war der Anteilswert der Überlebenden mit guter/exzellenter Hämostase &gt; 30 Prozentpunkte höher als bei Patient:Innen mit schlechter/ keiner Hämostase (<b>Abbildung 1</b>). Zudem hatten Patient:Innen mit effektiver Hämostase und Auftreten eines TE bessere Outcomes als Patient:Innen ohne Effektive Hämostase und ohne TE. In einer Regressionsanalyse mit dem Überleben als abhängige Variable und der effektiven Hämostase als unabhängige Variable sowie adjustiert für weitere Kovariaten ist der Zusammenhang statistisch signifikant (<b>Tabelle 7</b>). In ANNEXA-I ist das Erreichen der effektiven Hämostase ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben, konsistent mit der Literatur.</p>	<p><u>Keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik (NIHSS) 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung</u></p> <p>Der Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung“ war in der Studie ANNEXA-I definiert als keine Zunahme des NIHSS von <math>\geq 7</math> Punkte zum Zeitpunkt 12, 24 und 72 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 grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik zu Stunde 72“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.</p> <p>Der jeweils betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden ist jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten adäquat abzubilden.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12 und 24 Stunden nach</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p><b>Tabelle 7. Regressionsmodelle zum Zusammenhang der effektiven Hämostase und dem Überleben, adjustiert für Kovariaten. ANNEXA-I, MITT, Gesamte Studienpopulation</b></p> <table border="1" data-bbox="286 726 1171 1037"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Überlebt</th> <th colspan="3">Odds Ratio (95% Konfidenzintervall, p-Wert)</th> </tr> <tr> <th>Effektive Hämostase</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>Model 1</th> <th>Model 2</th> <th>Modul 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erreicht</td> <td>273</td> <td>239</td> <td>88%</td> <td>6.10 (3.86, 9.65) p&lt;0.0001</td> <td>6.40 (4.00, 10.24) p&lt;0.0001</td> <td>6.47 (4.00, 10.44) p&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>Nicht Erreicht</td> <td>201</td> <td>106</td> <td>53%</td> <td>1.00 (Ref.)</td> <td>1.00 (Ref.)</td> <td>1.00 (Ref.)</td> </tr> </tbody> </table> <p>                     Model 1: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(&lt;180 / &gt;=180 minutes)                      Model 2: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(&lt;180 / &gt;=180 minutes), Alter und Geschlecht                      Model 3: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(&lt;180 / &gt;=180 minutes), Alter, Geschlecht, ICH score (&lt;3 / &gt;=3) und FXa-Inhibitor Indikation (Vorhofflimmern ja / nein)                      OR (95% KI) und p-Wert basierend auf logistischem Regressionsmodell. Patient:innen mit fehlenden Angaben zur effektiven Hämostase wurden als „Nicht Erreicht“ klassifiziert.                      Quelle: (19)                 </p> <p>Trotz der vorhandenen Limitationen bei der Betrachtung der mRS Scores zu Tag 30 in ANNEXA-I bestätigen analoge Analysen einen</p>			Überlebt		Odds Ratio (95% Konfidenzintervall, p-Wert)			Effektive Hämostase	N	n	%	Model 1	Model 2	Modul 3	Erreicht	273	239	88%	6.10 (3.86, 9.65) p<0.0001	6.40 (4.00, 10.24) p<0.0001	6.47 (4.00, 10.44) p<0.0001	Nicht Erreicht	201	106	53%	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	Randomisierung“ werden aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.
		Überlebt		Odds Ratio (95% Konfidenzintervall, p-Wert)																										
Effektive Hämostase	N	n	%	Model 1	Model 2	Modul 3																								
Erreicht	273	239	88%	6.10 (3.86, 9.65) p<0.0001	6.40 (4.00, 10.24) p<0.0001	6.47 (4.00, 10.44) p<0.0001																								
Nicht Erreicht	201	106	53%	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)																								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenhang zwischen effektiver Hämostase und neurologischen Outcomes. In ANNEXA-I hatten statistisch signifikant mehr Patient:innen mit schlechter/keiner effektiven Hämostase schlechte neurologische Outcomes (mRS 4-6, NIHSS <math>\geq 7</math>), als dies bei Patient:innen mit exzellenter/guter Hämostase der Fall war (<b>Abbildung 7</b>). Basierend auf Regressionsanalysen ist das Erreichen der Effektiven Hämostase ein unabhängiger Prädiktor für die Abwesenheit schlechter neurologische Outcomes (<b>Tabelle 8, Tabelle 9</b>), konsistent mit der Literatur.</p>	



**Abbildung 7. Vorliegen schlechter neurologischer Outcomes (mRS 4-6, Tag 30 (links) bzw. NIHSS >=7, nach 72 Stunden (rechts)) in ANNEXA-I in Abhängigkeit des Erreichens der effektiven Hämostase. mITT, Gesamte Studienpopulation (beide Behandlungsarme kombiniert).**

**Tabelle 8. Regressionsmodelle zum Zusammenhang der effektiven Hämostase und dem Nicht-Vorliegen eines mRS 4-6 an Tag 30, adjustiert für Kovariaten. ANNEXA-I, MITT, Gesamte Studienpopulation**

	N	Kein mRS 4-6		Odds Ratio (95% Konfidenzintervall, p-Wert)		
		n	%	Model 1	Model 2	Modul 3
Effektive Hämostase						
Erreicht	256	105	41	4.24 (2.61, 6.91) p<0.0001	4.42 (2.66, 7.36) p<0.0001	4.36 (2.61, 7.27) p<0.0001
Nicht Erreicht	189	25	13	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)

Model 1: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(<180 / >=180 minutes)  
 Model 2: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(<180 / >=180 minutes), Alter, Geschlecht und mRS Baselinewert  
 Model 3: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(<180 / >=180 minutes), Alter, Geschlecht, ICH score (<3 / >=3), FXa-Inhibitor Indikation (Vorhofflimmern ja / nein) und mRS Baselinewert  
 OR (95% KI) und p-Wert basierend auf logistischem Regressionsmodell. Patient:innen mit fehlenden Angaben zur effektiven Hämostase wurden als „Nicht Erreicht“ klassifiziert. Todesfälle wurden als mRS 4-6 (d.h. dem Vorliegen schlechter Outcomes) imputiert.  
 Patient:Innen mit fehlendem mRS und ohne Todesdatum wurden nicht imputiert. Dazu kommt es im Vergleich zu anderen Analysen zu Abweichungen in der Anzahl an Patient:innen mit Effektiver Hämostase.  
 Quelle: (19)

**Tabelle 9. Regressionsmodelle zum Zusammenhang der effektiven Hämostase und dem Nicht-Vorliegen eines NIHSS  $\geq 7$  zu 72 Stunden, adjustiert für Kovariaten. ANNEXA-I, MITT, Gesamte Studienpopulation**

		Kein NIHSS $\geq 7$		Odds Ratio (95% Konfidenzintervall, p-Wert)		
Effektive Hämostase	N	n	%	Model 1	Model 2	Modul 3
Erreicht	160	92	58	4.72 (2.75, 8.09) p<0.0001	4.54 (2.60, 7.92) p<0.0001	4.64 (2.65, 8.12) p<0.0001
Nicht Erreicht	122	26	21	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)

Model 1: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(<180 /  $\geq$ 180 minutes)  
 Model 2: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(<180 /  $\geq$ 180 minutes), Alter, Geschlecht und NIHSS Baselinewert  
 Model 3: Adjustiert für Zeit von Symptombeginn bis Baseline-Scan(<180 /  $\geq$ 180 minutes), Alter, Geschlecht, ICH score (<3 /  $\geq$ 3), FXa-Inhibitor Indikation (Vorhofflimmern ja / nein) und NIHSS Baselinewert  
 OR (95% KI) und p-Wert basierend auf logistischem Regressionsmodell. Patient:innen mit fehlenden Angaben zur effektiven Hämostase wurden als „Nicht Erreicht“ klassifiziert. Todesfälle wurden als NIHSS  $\geq 7$  (d.h. dem Vorliegen schlechter Outcomes) imputiert. Patient:Innen mit fehlendem NIHSS und ohne Todesdatum wurden nicht imputiert. Dazu kommt es im Vergleich zu anderen Analysen zu Abweichungen in der Anzahl an Patient:innen mit Effektiver Hämostase.  
 Quelle: (19)

**Vorgeschlagene Änderung:**

Wie bereits im allgemeinen Teil ausgeführt, sind die Endpunkte zur hämostatischen Wirksamkeit unmittelbar patientenrelevant. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Erreichen der effektiven Hämostase und besseren klinischen Outcomes. Die Operationalisierung ist im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets sachgerecht und robust. Die Endpunkte sind

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechend zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung heranzuziehen.	
S.I.8 und S. I.31, Z. 5 ff.	<p><b><u>Erkrankungsbezogene Ereignisse</u></b></p> <p>Das IQWiG merkt an, es sei unklar, welche Ereignisse bei der Darstellung der UE und der SUE als erkrankungsbezogen gewertet wurden.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der ANNEXA-I-Studie wurden ausschließlich eine Hämatomexpansion und eine ICB, die innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung auftraten, als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert. Diese erkrankungsbezogenen Ereignisse wurden nur als UE oder SUE gewertet, sofern ein kausaler Zusammenhang zwischen der erhaltenen Therapie und dem Ereignis bestand.</p>	<p><b><u>Nebenwirkungen</u></b></p> <p><i>SUEs</i></p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung. Im Detail zeigt sich zudem für die spezifischen UEs thrombotische Ereignisse (SUEs), ischämischer Schlaganfall (PT, SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, SUEs) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung:  Die Abgrenzung der genannten erkrankungsbezogenen Ereignisse im Rahmen der Analysen ist sachgerecht.	

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Andexanet alfa
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CT	Computertomographie
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde ( <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FXa	Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOS-E	<i>Glasgow Outcome Scale Extended</i>
ICB	Intrazerebrale Blutung ( <i>intracerebral hemorrhage</i> )
ISTH	Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase ( <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> )
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MH	Mantel-Haenszel
mITT	<i>Intention-to-treat</i> modifiziert
mRS	Modifizierte Rankin-Skala ( <i>modified Rankin Scale</i> )
MRT	Magnetresonanztomographie
mSAF	Modifiziertes <i>Safety Analysis Set</i> (entspricht mSAS im Dossier)
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien ( <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulants</i> )
OR	<i>Odds Ratio</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TE	Thrombotische Ereignisse
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
UC	<i>Usual Care</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Andexanet alfa (akute schwere Blutungen). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Projekt: A25-87, Version: 1.0, Stand: 24.09.2025. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8926/2025-10-01\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Andexanet-alfa\\_D-1217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8926/2025-10-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Andexanet-alfa_D-1217.pdf). Zugriff am: 20.10.2025
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (BANz AT 27.03.2020 B4). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4176/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Andexanet-alfa\\_D-487\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4176/2020-02-20_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf). Zugriff am: 10.10.2025
3. European Medicines Agency (EMA). Ondexxya (andexanet alfa). 2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>. Zugriff am: 20.10.2025
4. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. Stroke. 1993;24(7):987-93.
5. Zia E, Engstrom G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. Stroke. 2009;40(11):3567-73.
6. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. Stroke. 2017;48(5):1432-7.
7. Sennfält S, Norrving B, Petersson J, Ullberg T. Long-Term Survival and Function After Stroke: A Longitudinal Observational Study From the Swedish Stroke Register. Stroke. 2019;50(1):53-61.
8. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2010;9(2):167-76.
9. Salman A-SR, Frantziar J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2018;17(10):885-94.
10. Davis S, Broderick J, Hennerici M, Brun N, Diringer M, Mayer S, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006;66(8):1175-81.
11. Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. Neurology. 2012;79(4):314-9.
12. Dowlatshahi D, Demchuk A, Flaherty M, Ali M, Lyden P, Smith E. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. Neurology. 2011;76(14):1238-44.

13. Abou Karam G, Chen M-C, Zeevi D, Harms BC, Torres-Lopez VM, Rivier CA, et al. Time-Dependent Changes in Hematoma Expansion Rate after Supratentorial Intracerebral Hemorrhage and Its Relationship with Neurological Deterioration and Functional Outcome. *Diagnostics*. 2024;14(3):308.
14. Fletcher-Sandersjoo A, Tatter C, Tjerkaski J, Bartek J, Jr., Maegele M, Nelson DW, et al. Time Course and Clinical Significance of Hematoma Expansion in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury: An Observational Cohort Study. *Neurocrit Care*. 2023;38(1):60-70.
15. Al-Shahi Salman R, Frantzias J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):885-94.
16. Morotti A, Boulouis G, Dowlathshahi D, Li Q, Shamy M, Al-Shahi Salman R, et al. Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention. *Lancet Neurol*. 2023;22(2):159-71.
17. Mutimer CA, Wu TY, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Cheung A, et al. Ultra-Early Hematoma Expansion Is Associated With Ongoing Hematoma Growth and Poor Functional Outcome. *Stroke*. 2025;56(4):838-47.
18. Fernando SM, Qureshi D, Talarico R, Tanuseputro P, Dowlathshahi D, Sood MM, et al. Intracerebral Hemorrhage Incidence, Mortality, and Association With Oral Anticoagulation Use: A Population Study. *Stroke*. 2021;52(5):1673-81.
19. AstraZeneca. Zusatzanalysen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zu Ondexxya. 2025.
20. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, Beyer-Westendorf J, Schulman S, Meijer K, et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(1):211-4.
21. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43.
22. Khorsand N, Beyer-Westendorf J, Sarode R, Schulman S, Meijer K. Definition of haemostatic effectiveness in interventions used to treat major bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1112-5.
23. Mayer SA, Frontera JA, Jankowitz B, Kellner CP, Kuppermann N, Naik BI, et al. Recommended Primary Outcomes for Clinical Trials Evaluating Hemostatic Agents in Patients With Intracranial Hemorrhage: A Consensus Statement. *JAMA Network Open*. 2021;4(9):e2123629-e.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation). Dossier Modul 4. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8924/2025\\_06\\_30\\_Modul4A\\_Andexanet\\_alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8924/2025_06_30_Modul4A_Andexanet_alfa.pdf). Zugriff am: 21.10.2025

25. National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.
26. Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(3):195-201.
27. Portola Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Report. Study Number 14-505. Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). 2020.
28. Law ZK, Dineen R, England TJ, Cala L, Mistri AK, Appleton JP, et al. Predictors and Outcomes of Neurological Deterioration in Intracerebral Hemorrhage: Results from the TICH-2 Randomized Controlled Trial. *Transl Stroke Res.* 2021;12(2):275-83.
29. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2015;46(3):647-52.
30. Okazaki S, Yamamoto H, Foster LD, Fukuda-Doi M, Koga M, Ihara M, et al. Late Neurological Deterioration after Acute Intracerebral Hemorrhage: A post hoc Analysis of the ATACH-2 Trial. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(1):26-31.
31. Polymeris AA, Karwacki GM, Siepen BM, Schaedelin S, Tsakiris DA, Stippich C, et al. Tranexamic Acid for Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (TICH-NOAC): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Stroke.* 2023;54(9):2223-34.
32. Selim M, Foster LD, Moy CS, Xi G, Hill MD, Morgenstern LB, et al. Deferoxamine mesylate in patients with intracerebral haemorrhage (i-DEF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):428-38.
33. Tsivgoulis G, Wilson D, Katsanos AH, Sargento-Freitas J, Marques-Matos C, Azevedo E, et al. Neuroimaging and clinical outcomes of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2018;84(5):694-704.
34. You S, Zheng D, Delcourt C, Sato S, Cao Y, Zhang S, et al. Determinants of Early Versus Delayed Neurological Deterioration in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(6):1409-14.
35. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41.
36. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1326-35.
37. Milling TJ, Jr., Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation.* 2023;147(13):1026-38.
38. AstraZeneca AB. Fachinformation Ondexxya® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014>. Zugriff am: 10.10.2025
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation). Dossier Anhang zu Modul 4. 2025. Verfügbar unter: <https://www.g->

[ba.de/downloads/92-975-8925/2025\\_06\\_30\\_Modul4A\\_Andexanet\\_alfa\\_Anhang\\_4\\_G.pdf](https://www.ba.de/downloads/92-975-8925/2025_06_30_Modul4A_Andexanet_alfa_Anhang_4_G.pdf).

Zugriff am: 20.10.2025

40. OECD. Health at a Glance 2023: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. 2023. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1787/7a7afb35-en>. Zugriff am: 15.10.2025

41. AstraZeneca. Clinical Study Report. Study Code 18-513. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I). 2023.

42. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. JAMA Neurol. 2016;73(2):169-77.

## 5.2 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	21. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Andexanet alfa (Ondexxya®)
Stellungnahme von	CSL Behring GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CSL Behring vertreibt das Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC) Beriplex®, welches Teil der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten oder Best-Supportive-Care“ ist.</p> <p>In Modul 3 des Nutzendossiers führt der pharmazeutische Hersteller aus, dass PCC seit Zulassung von Andexanet alfa nur nachrangig für eine Behandlung im Anwendungsgebiet empfohlen werden. Die nachrangigen Empfehlungen von PCC werden dabei mit einer begrenzt verfügbaren Evidenz basierend auf Beobachtungsstudien und der fehlenden Zulassung im Anwendungsgebiet sowie der fehlenden Spezifität begründet. Zudem können PCC nicht als spezifischen Antidot für direkte orale Antikoagulantien (DOAK) fungieren.</p> <p>CSL Behring führt hierzu aus:</p> <p>Es ist korrekt, dass PCC, wie das vertriebene Beriplex®, keine dezidierte Zulassung im Anwendungsgebiet aufweisen und nicht spezifisch als Antidot für DOAK fungieren. In Leitlinien werden PCC jedoch mitunter als Alternative zum bewerteten Arzneimittel empfohlen. In den aktuellen Leitlinien von Grottke et al. können, basierend auf der aktuell verfügbaren Evidenz, sowohl Andexanet alfa als auch PCC als Erstlinien-Therapien für die Behandlungen von schweren, mit FXa assoziierten</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Andexanet alfa ist kein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung von 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, zugelassen.</p> <p>zu 2. Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen haben, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse nach § 35a SGB V vor:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blutungen in Betracht gezogen werden (Grottke, Afshari, Ahmed, Arnaoutoglou, &amp; Bolliger, 2024).</p> <p>Ein kürzlich aktualisiertes systematisches Review und Meta-Analyse kam nach Auswertung einer großen Anzahl von sowohl retrospektiver als auch kontrollierter Studien zu der Schlussfolgerung, dass Andexanet alpha keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber PCC hinsichtlich der Mortalität zeigte. In der Analyse der kontrollierten Studien allein ist Andexanet alpha mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse verbunden (Orso, Fonda, Brussa, Comisso, &amp; Auci, 2024).</p>	<p>– Andexanet alfa (Beschluss vom 20. Februar 2020)</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Für die Behandlung von 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, ist ausschließlich der zu bewertende Wirkstoff Andexanet alfa zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 AM-NutzenV kommt dieser nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage, da auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen ist, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet als limitiert einzuordnen. In die Evidenzsynopse wurde ein Systematisches Review<sup>14</sup> aufgenommen, welches die Gesamtmortalität nach Aufhebung der DOAK-Antikoagulation mit Andexanet alfa versus Prothrombinkomplexkonzentrate untersucht. Darüber hinaus wurde die deutsche S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut eingeschlossen, welche jedoch keine Empfehlungen für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen enthält. Des Weiteren wurde eine Leitlinie der <i>European Society of Anaesthesiology and Intensive Care</i><sup>15</sup> identifiziert. Gemäß der Empfehlung R 7.1 in dieser Leitlinie werden Prothrombinkomplexkonzentrate bei Patientinnen und Patienten unter einer DOAK-Therapie mit schweren Blutungen empfohlen. Die Empfehlung basiert auf einzelnen retrospektiven Studien<sup>16,17,18</sup> sowie anderen Consensus Statements und weist</p>

<sup>14</sup> Orso D, Fonda F, Brussa A, Comisso I, Auci E, Sartori M, et al. Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2024;28(1):221.

<sup>15</sup> Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41(5):327-350.

<sup>16</sup> Shaw JR, Carrier M, Dowlathshahi D, et al. Activated prothrombin complex concentrates for direct oral anticoagulant-associated bleeding or urgent surgery: hemostatic and thrombotic outcomes. *Thromb Res* 2020;195:21–28.

<sup>17</sup> Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, et al. Prothrombin complex concentrate before urgent surgery in patients treated with rivaroxaban and apixaban. *Acta Haematol* 2020; 143:266–271.

<sup>18</sup> Beynon C, Olivares A, Gumbinger C, et al. Management of spinal emergencies in patients on direct oral anticoagulants. *World Neurosurg* 2019; 131:e570–e578.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor diesem Hintergrund einen niedrigen Empfehlungsgrad (1C – <i>strong recommendation, low quality evidence</i>) auf.</p> <p>Auch in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ werden Prothrombinkomplexkonzentrate zur Aufhebung der Antikoagulation empfohlen.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine großen, randomisierten Studien, die für eine Ableitung stärkerer Evidenz nötig wären. Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer schwerwiegenden, potentiell tödlich verlaufenden Behandlungssituation. 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, ist in der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sowie unter Berücksichtigung der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und in Abhängigkeit u.a. der Lokalisation der Blutung insbesondere der zulassungsüberschreitende Einsatz von Prothrombinkomplexkonzentraten medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet können auch für eine Therapie mit „Best-Supportive-Care“ in Frage kommen. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von Best-Supportive-Care beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitutionen, 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>In der Gesamtschau wird für Andexanet alfa zur Anwendung 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, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieentscheidung ermöglicht. Für die konkret vorliegende Patientenpopulation kann die individualisierte Therapie jedoch auch durch Prothrombinkomplexe als alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen.</p> <p>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>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

Grottke, O., Afshari, A., Ahmed, A., Arnaoutoglou, E., & Bolliger, D. (2024). Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol*, 41: 327-350.

Orso, D., Fonda, F., Brussa, A., Comisso, I., & Auci, E. (2024). Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 28:221.

### 5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Andexanet alfa (Ondexxya)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2025 eine Nutzenbewertung zu Andexanet alfa (Ondexxya) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Andexanet alfa ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten und BSC fest. Das IQWiG sieht für Patient:innen mit intrazerebraler Blutung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Dies begründet das Institut unter anderem mit negativen Effekten im Endpunkt Herzerkrankungen. Für alle anderen Patient:innen im Anwendungsgebiet sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Andexanet alfa ist kein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung von 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, zugelassen.</p> <p>zu 2. Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen haben, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Andexanet alfa (Beschluss vom 20. Februar 2020)</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Für die Behandlung von 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, ist ausschließlich der zu bewertende Wirkstoff Andexanet alfa zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 AM-NutzenV kommt dieser nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage, da auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen ist, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet als limitiert einzuordnen. In die Evidenzsynopse wurde ein Systematisches Review<sup>19</sup> aufgenommen, welches die Gesamtmortalität nach Aufhebung der DOAK-Antikoagulation mit Andexanet alfa versus Prothrombinkomplekonzentrate untersucht. Darüber hinaus wurde die deutsche S3-Leitlinie zum</p>

<sup>19</sup> Orso D, Fonda F, Brussa A, Comisso I, Auci E, Sartori M, et al. Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care 2024;28(1):221.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut eingeschlossen, welche jedoch keine Empfehlungen für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen enthält. Des Weiteren wurde eine Leitlinie der <i>European Society of Anaesthesiology and Intensive Care</i><sup>20</sup> identifiziert. Gemäß der Empfehlung R 7.1 in dieser Leitlinie werden Prothrombinkomplexe bei Patientinnen und Patienten unter einer DOAK-Therapie mit schweren Blutungen empfohlen. Die Empfehlung basiert auf einzelnen retrospektiven Studien<sup>21,22,23</sup> sowie anderen Consensus Statements und weist vor diesem Hintergrund einen niedrigen Empfehlungsgrad (1C – <i>strong recommendation, low quality evidence</i>) auf.</p> <p>Auch in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ werden Prothrombinkomplexe zur Aufhebung der Antikoagulation empfohlen.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine großen, randomisierten Studien, die für eine Ableitung stärkerer Evidenz nötig wären. Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden</p>

<sup>20</sup> Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41(5):327-350.

<sup>21</sup> Shaw JR, Carrier M, Dowlathshahi D, et al. Activated prothrombin complex concentrates for direct oral anticoagulant-associated bleeding or urgent surgery: hemostatic and thrombotic outcomes. *Thromb Res* 2020;195:21–28.

<sup>22</sup> Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, et al. Prothrombin complex concentrate before urgent surgery in patients treated with rivaroxaban and apixaban. *Acta Haematol* 2020; 143:266–271.

<sup>23</sup> Beynon C, Olivares A, Gumbinger C, et al. Management of spinal emergencies in patients on direct oral anticoagulants. *World Neurosurg* 2019; 131:e570–e578.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet befinden sich in einer schwerwiegenden, potentiell tödlich verlaufenden Behandlungssituation. 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, ist in der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sowie unter Berücksichtigung der schriftlichen Äußerung der AkdÄ und in Abhängigkeit u.a. der Lokalisation der Blutung insbesondere der zulassungsüberschreitende Einsatz von Prothrombinkomplexkonzentraten medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet können auch für eine Therapie mit „Best-Supportive-Care“ in Frage kommen. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von Best-Supportive-Care beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitutionen, die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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>In der Gesamtschau wird für Andexanet alfa zur Anwendung 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, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die konkret vorliegende Patientenpopulation kann die individualisierte Therapie jedoch auch durch Prothrombinkomplexkonzentrate als alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen.</p> <p>Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>
<p><b>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</b></p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der</p>	<p><u>Abgrenzung zur Zulassungsentscheidung</u></p> <p>Im Unterschied zu den entsprechenden Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels (vgl. § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV) wird der primäre Endpunkt der Studie ANNEXA-I „effektive Hämostase zu Stunde 12“, welcher maßgeblich für die Entscheidung der Zulassungsbehörde war, vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p>Somit liegt aufgrund der vorliegenden Bewertungsergebnisse kein Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassungsbehörde vor. Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“	Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, einen geringeren Nutzen im Vergleich zur individualisierten Therapie aufweist.  Eine Verordnung von Andexanet alfa zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung ist auf Basis der Zulassung und auch unter den Voraussetzungen des § 2 Absatz 1a SGB V weiterhin möglich.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

**5.4 Stellungnahme der Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, Bereichsleiter  
„Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden**

Datum	22.10.2025
Stellungnahme zu	Andexanet alfa (Ondexxya®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“ Dresden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht eines täglich in die Notfallversorgung von Patienten mit schweren bzw. lebensbedrohlichen Blutungen eingebundenen Hämostaseologen und Intensivmediziners möchte ich eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung der Notfallsubstanz „Andexanet Alfa“ abgeben, da ich in der Nutzenbewertung des IQWiG eklatante methodische Fehler und Fehlinterpretationen des klinischen Einsatzgebietes erkenne.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.27- I.28	<p><b><u>Fehlerhafte Kritik am Wirksamkeitsendpunkt</u></b></p> <p>Zentraler Punkt in der fehlerhaften Nutzenbewertung sind die Zweifel des IQWiG am kombinierten Wirksamkeitsendpunkt der in die Nutzenbewertung einbezogene Phase IIIb-Studie „ANNEXA-I“, welcher grundsätzlich aus drei Elementen besteht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Verhinderung einer Zunahme der Hirnblutung um &gt;35% im Kontroll-CT 12h im Vergleich zum initialen CT (Ausgangs-Bildgebung bei stationärer Aufnahme)</li> <li>ii) Verhinderung einer erheblichen neurologischen Verschlechterung (NIHSS-score Veränderung &lt;7 Punkte) = kein schwerer Progress der Symptome einer Hirnblutung in den ersten 12h</li> <li>iii) Kein Einsatz einer Rescue-Therapie in den ersten 12h bei klinisch vermutetem Therapieversagen</li> </ul> <p>Dieser Studienendpunkt ist aus klinischer, hämostaseologischer und notfallmedizinischer Sicht völlig adäquat gewählt. Die Ablehnung durch das IQWiG erscheint willkürlich und ist in der Nutzenbewertung völlig inadäquat begründet.</p>	<p><i>Effektive Hämostase</i></p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase setzt sich aus den folgenden 3 Komponenten zusammen: keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung, keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung und keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung.</p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase wird aufgrund der nachfolgenden Kritikpunkte an den Einzelkomponenten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung</u></p> <p>Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.</p> <p>Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Erstens</b> ist zu beachten, dass dieser klinische Studienendpunkt bei der Konzeption der ANNEXA-I-Studie mit den zulassungsrelevanten Behörden (EMA; FDA) detailliert abgestimmt wurde. Eine Nicht-Anerkennung durch das IQWiG widerspricht somit der Sicht der internationalen Zulassungsbehörden. Das ist aus meiner Sicht grundsätzlich akzeptabel, sollte aber evidenzbasiert gut begründet sein. Das ist aus meiner Sicht nicht der Fall (s.u.)</p> <p><b>Zweitens</b> ist zu beachten, dass dieser klinische Studienendpunkt durch die Empfehlungen der Internationalen Fachgesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) als Standard für die Bewertung der Wirksamkeit von sogenannten <i>Reversal</i>-Strategien bei Blutungen angesetzt wird. In zwei Guidance-Dokumenten hat die ISTH für genau diese klinische Situation „Notfall-Blutung unter blutverdünnender Medikation und Bewertung der Wirksamkeit entsprechender Gegenmittel“ für verschiedene Blutungssituationen Vorgaben gemacht, wie die Wirksamkeit der Gegenmittel bewertet werden soll (1, 2). Zwischen beiden Versionen erfolgte eine wissenschaftliche Evaluierung der Erstversion hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit und der Anwender-Übereinstimmung der Bewertungen (3).</p>	<p>Unternehmens wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der Hämatomexpansion mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.</p> <p>Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.</p> <p>Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p><u>Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung</u></p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase galt in der Studie ANNEXA-I unter anderem als nicht erreicht, wenn zwischen 3 und 12, 24 und 72</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die aus dem Guidance -Dokument 2021 kopierte Definition zur Bewertung bei Hirnblutungen findet sich nachstehend:</p> <div data-bbox="302 718 1164 981" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>Intracranial bleed</b></p> <p>Good effectiveness is achieved when all criteria below are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The hematoma volume is stable, or increased by &lt;35% as compared to baseline volume, as assessed by a computed tomography (CT) scan within 12 hours (time window of 6–24 hours after the index CT).</li> <li>• No deterioration of the Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E) or any validated scoring system as assessed at 24 hours compared to that at presentation.</li> <li>• By 48 hours from the end of the initial management, there is no need for further treatment with hemostatic agents or coagulation factors, or transfusion of other blood products.</li> <li>• Invasive interventions are either avoided or carried out with blood loss not exceeding the expected amount in a patient with normal hemostasis.</li> <li>• No unscheduled (re-)interventions are needed for bleeding management within 48 hours from initial management.</li> </ul> <p>Annotation of effective hemostasis with excellent clinical outcome when also:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No neurologic deterioration/dysfunction is present at discharge from the acute hospitalization (at discharge can be replaced by "at day = 30," whenever applicable) as assessed with any validated scoring system (e.g., GOS-E) compared to that at presentation.</li> </ul> </div> <p><i>Abbildung 8: Definition zur Bewertung bei Hirnblutungen aus (2)</i></p> <p>Es ist unschwer erkennbar, dass die Kernpunkte „kein Hämatomwachstum &gt;35% im CT nach 12h“ sowie „keine substanzielle neurologische Verschlechterung anhand akzeptierter Scores in den ersten 24h“ und „keine Notwendigkeit einer Rescue-Therapie in den ersten 48h“ zwischen der zur Nutzenbewertung relevanten ANNEXA-I-Studie und der ISTH Empfehlung große Kongruenz aufweisen.</p>	<p>Stunden nach Randomisierung eine Notfalltherapie bzw. eine erneute hämostatische Behandlung aufgrund einer andauernden oder erneuten Blutung notwendig wurde. Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Notfalltherapien zwischen 3 und 72 Stunden“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Eine Unterscheidung zwischen der Studienmedikation und der Notfalltherapie allein auf Basis eines zeitlichen Kriteriums ist nicht sachgerecht. Auch die wiederholte Gabe einer hämostatischen Behandlung zu einem späteren Studienzeitpunkt wird als Teil der Standardbehandlung im Vergleichsarm angesehen.</p> <p>Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung für den Endpunkt Notfalltherapien adäquat abzubilden. Insgesamt wird der Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Es muss argumentiert werden, dass diese von der internationalen Fachgesellschaft aufgestellte und validierte Definition in der ANNEXA-I-Studie eingesetzt wurde, weil sie als validierter und medizinisch breit konsentierter Standard anzusehen ist. Eine Nicht-Anerkennung durch das IQWiG widerspricht somit der Sicht der internationalen Fachexperten und der Evidenzlage. Das ist aus meiner Sicht inakzeptabel, zumal wenn die Ablehnung weder evidenzbasiert noch gut begründet ist. Im Folgenden sollen die wesentlichen Kritikpunkte des IQWiG evidenzbasiert widerlegt werden.</b></p>	
I.27-28	<p>Die IQWiG Nutzenbewertung enthält konkret die folgenden Formulierungen (Seite I.27):</p> <p><i>„Für die mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhobene Komponente „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ ist die Patientenrelevanz unklar. Inwiefern eine Zunahme des Hämatomvolumens eine [...] spürbare Symptomatik abbildet, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. In verschiedenen Studien hat sich bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung kein</i></p>	<p><u><i>Keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung</i></u></p> <p>Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.</p> <p>Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“</i></p> <p>Diese Stellungnahme muss einen Fachexperten sprachlos machen!</p> <p>KEINE (!!!) der vier zitierten Studien untersuchte das <i>Reversal</i> antikoagulierter Patienten. KEINE der in den vier Studien untersuchten Interventionen sollte daher die blutverdünnende Wirkung einer Antikoagulation aufheben und so den Hämatomprogress verhindern. Folglich kann das Fehlen eines Zusammenhanges zwischen Notfalltherapie, CT-Hämatomgröße und klinischen Outcome in diesen Studien KEINESFALLS als Argument angeführt werden, dass es diesen Zusammenhang nicht gibt. Gerade bei antikoagulierten Patienten ist durch die Gerinnungshemmung ein beschleunigter Hämatomprogress zu beobachten. So konnte eine große Meta-Analyse (36 Studien, 5435 Patienten) belegen, dass im Vergleich zu spontanen (nicht unter Antikoagulation aufgetretenen Hirnblutungen) das Vorhandensein einer Antikoagulation ein starker und unabhängiger Prädiktor für eine Hämatomzunahme ist (<b>Odds Ratio 3,48</b>, 95%-KI: [1,96 – 6,16]; p&lt;0,0001; (4)).</p> <p><b>Folglich hätte das IQWiG nur Studien heranziehen dürfen, welche auch die entsprechende Indikation abbilden und antikoagulierte Patienten</b></p>	<p>Hämatomexpansion mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.</p> <p>Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.</p> <p>Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>und eine entsprechende <i>Reversal</i>-Therapie untersucht haben. Keine der vier vom IQWiG zitierten Studien entspricht diesen Minimal Kriterien.</b>	
I.27	Selbst wenn es adäquat gewesen wäre, auch Studienpopulationen ohne Antikoagulation heranzuziehen, hat das IQWiG eine völlig unbalancierte Selektion vorgenommen und es vermieden, auch Studien einzubeziehen, bei denen der Zusammenhang zwischen Hämatomprogress und klinischem Outcome nachweisbar war: Dowlatschahi et al. (5), Kuwashiro et al. (6), Morotti et al. (7), Gulati et al. (8), Delcourt et al. (9), Gerner et al. 2019 (10), uvm.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
I.27- I.28	Zudem werden zumindest drei der vier vom IQWiG genutzten Studien einseitig bewertet oder fehlerhaft zitiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Studie von Mayer et al. (11) zeigt sich zunächst ein signifikanter Benefit in der Verhinderung einer Hämatomprogression der Hirnblutung. In der Kaplan–Meier Survival Curve (Abb. 2) zeigte sich sehr wohl auch ein korrelierender klinischer Nutzen durch eine Verringerung der Sterblichkeit gegenüber Placebo in der Frühphase, was von den</li> </ul>	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Autoren auch explizit erwähnt wird: „A possible small benefit of early treatment with recombinant activated factor VII (rFVIIa) was evident at 15 days. This benefit disappeared beyond 1 month after treatment.“(11)

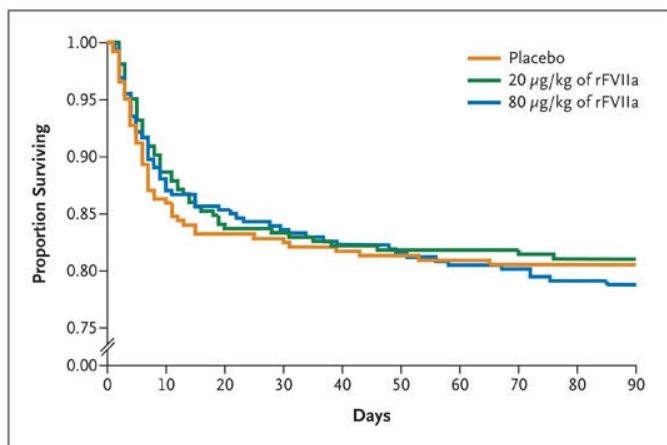


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurven aus (11)

- In der Studie von Sprigg et al. (12) findet sich schon im Abstract die folgende Konklusion: „Functional status 90 days after intracerebral haemorrhage did not differ significantly between patients who received tranexamic acid and those who received placebo, despite a reduction in early deaths and serious adverse events“ und im Detail „The primary outcome, functional status at day 90, did not differ significantly between the groups (adjusted odds ratio [aOR] **0.88**, 95% CI 0.76–1.03,  $p=0.11$ ). Although **there were fewer deaths by day 7 in the tranexamic acid group (101 [9%] deaths in the tranexamic acid group vs 123 [11%] deaths in the placebo group; aOR 0.73**, 0.53–0.99,  $p=0.0406$ ), there was no difference in case fatality at 90 days (250 [22%] vs 249 [21%]; adjusted hazard ratio **0.92**, 95% CI 0.77–1.10,  $p=0.37$ ).“ (12). Zu

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Tag 7 war die Sterblichkeit also signifikant um 2% absolut (NNT 50) und relativ um 27% gesenkt – eine Tatsache, die das IQWiG völlig ignoriert!</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Studie von Anderson et al. (13) hat das Protokoll gar keine verpflichtende CT-Verlaufskontrolle vorgesehen – nur etwa ein Drittel der Patienten erhielten überhaupt eine solche auswertbare Verlaufsbildgebung. Wie kann das IQWiG dann diese Studie als Evidenz anführen, dass der Hämatomprogress nicht zum klinischen Outcome korreliert?</li> </ul> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Zusammengefasst sind die vier vom IQWiG zitierten Studien völlig ungeeignet, eine klinisch und wissenschaftlich seit vielen Jahren klar belegte Bedeutung einer Hämatomprogression für schlechtes funktionellen Outcome und erhöhte Sterblichkeit bei Hirnblutungen von antikoagulierten Patienten auch nur ansatzweise zu widerlegen. Die hochgradig selektive Auswahl der vom IQWiG zitierten Studien ist wegen der falschen Indikation ebenso inakzeptabel wie die unbalancierte Interpretation dieser Studien. Die Bedeutung einer Hämatomprogression für schlechtes funktionellen Outcome und erhöhte Sterblichkeit bei Hirnblutungen von antikoagulierten Patienten ist durch zahlreiche Studien hinreichend gut belegt, weshalb die Kritik des IQWiG am</b></p>	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>primären Wirksamkeitsendpunkt der ANNEXA-I-Studie erheblich zu relativieren ist.</b>	
I.27- I.28	Zudem bleibt das IQWiG eine plausible Erklärung schuldig, warum ein Hämatomprogress KEINE Patientenrelevanz haben soll. Seit über 30 Jahren gehört es zum medizinischen Basiswissen, dass das Outcome von Patienten mit Hirnblutung entscheidend von der Größe der Blutung abhängt. So zeigte eine Studie bereits 1993, dass die Hämatomgröße einer Hirnblutung entscheidend das neurologische Outcome und das Überleben bestimmt (14). Das nachfolgende aus der Originalpublikation herauskopierte Diagramm zeigt unwiderlegbar diesen starken statistischen Zusammenhang.	<u><i>Keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung</i></u>  Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.  Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der Hämatomexpansion mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.  Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren

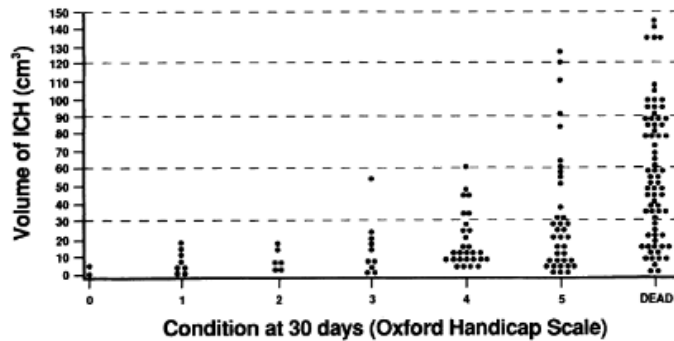


Abbildung 10: Outcome nach 30 Tagen aus (14)

Seitdem haben zahlreiche Studien diese Ergebnisse untermauert. Wenn aber die Größe einer Hirnblutung derartig zum funktionellen Outcome und zum Überleben korreliert: Wie kann dann ohne jeden wissenschaftlichen Beleg behauptet werden, dass die schnellstmögliche effektive Verhinderung einer Hämatomgrößenzunahme keine Patientenrelevanz hat?

Dabei zeigen alle Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes in der ANNEXA-I-Studie ein konsistentes und klinisch plausibles Muster: Die Verringerung der Hämatomexpansion, die Verringerung einer relevanten NIHSS-Verschlechterung und die reduzierte Notwendigkeit einer Rescue-Therapie (lt. Protokoll indiziert, wenn sich bildgebend oder klinisch der Verdacht auf einen Hämatomprogress ergab) durch Andexanet ergeben ein konsistentes Bild und zeigen den klinisch etablierten Zusammenhang zwischen Hämatomprogress auch in der ANNEXA-I-Studie auf.

Sowohl das Muster als auch das Ausmaß der Therapieeffekte haben aus klinischer Sicht eine substantielle Patientenrelevanz. Dieses wird insbesondere deutlich, wenn man sich in einer Landmark Analyse zu Tag 5 die Schwere der neurologischen Defizite anschaut bei ANNEXA-I-Patienten (jedweder Therapie) mit und ohne Hämatomprogress  
*Anmerkung: die folgenden Abbildungen entstammen der Plenary Highlight*

ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.

Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Session auf der European Stroke Organisation Conference und wurden am 15.Mai 2024 präsentiert. Der oral abstract ist online verfügbar (15), allerdings ist die Vollpublikation noch nicht erschienen. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Analysen für die Nutzenbewertung müssen diese referenzierbaren Daten aber in der Bewertung des G-BA Anerkennung finden.</i></p> <p>In der präsentierten Landmark-Analyse konnten Seiffge et al. (15) zeigen, dass Patienten ohne Hämatomexpansion zu 39% einen mRS 0-3 aufwiesen, während dieser Anteil in der Kohorte mit Hämatomexpansion auf 17% absank (15). Auch in dieser post hoc Analyse der ANNEXA-I-Studie ist die klinische Relevanz einer frühzeitigen Hämatomprogression daher unstrittig zu belegen.</p>	

### Hematoma Expansion and mRS Scores at Day 30<sup>a</sup>

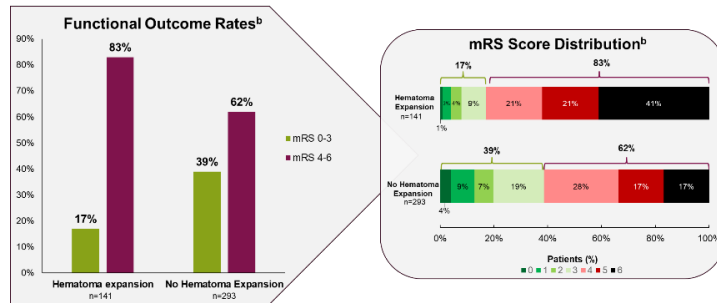


Abbildung 11: Neurologisches Outcome von Patienten mit und ohne Hämatomexpansion in der ANNEXA-I-Studie aus (15)

In der dazugehörigen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutungszunahme und einem schlechten neurologischen Outcome (definiert als mRS score 4-6 zu Tag 30):

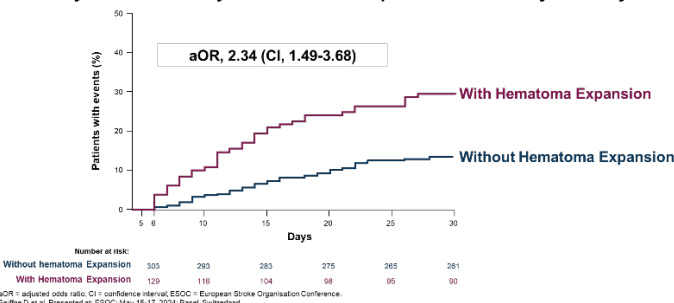
#### mRS Scores of 4 to 6 at Day 30: 5-Day Landmark Analysis<sup>b</sup>

Variable	OR (95% CI)	p-value
TE <sup>c</sup>	1.22 (0.33-4.45)	0.767
Hematoma expansion	1.93 (1.07-3.47)	0.029
Age (years)	1.08 (1.05-1.12)	0.767
Female	0.62 (0.38-1.03)	0.068
Pre-scan hematoma growth rate (mL/hr)	1.26 (1.17-1.35)	<0.001
Prior stroke	1.18 (0.66-2.13)	0.577
Prior CHF	0.80 (0.41-1.56)	0.510
Prior MI	0.69 (0.28-1.66)	0.402

<sup>a</sup>Defined as mRS scores 4 to 6. <sup>b</sup>Logistic regression model used to adjust for covariates. <sup>c</sup>A total of 13 TEs occurred within 5 days and 24 TEs after Day 5. CI = confidence interval; CHF = congestive heart failure; ESOC = European Stroke Organisation Conference; hr = hour; MI = myocardial infarction; mRS = modified Rankin Scale; OR = odds ratio; TE = thrombotic event. Seiffge D et al. Presented at: ESOC, May 15-17, 2024, Basel, Switzerland.

Abbildung 12: Prädiktoren für ein schlechtes neurologisches Outcome mRS scores 4-6) aus (15)

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Die gleiche Landmark-Analyse ab Tag 5 zeigte zudem einen erheblichen Überlebensvorteil von Patienten ohne Hämatomprogression:</p>  <table border="1" data-bbox="414 901 1086 965"> <thead> <tr> <th></th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Without Hematoma Expansion</td> <td>305</td> <td>283</td> <td>283</td> <td>275</td> <td>265</td> <td>261</td> </tr> <tr> <td>With Hematoma Expansion</td> <td>129</td> <td>118</td> <td>104</td> <td>98</td> <td>95</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Abbildung 13: 30-Tages-Sterblichkeit von Patienten mit und ohne Hämatomexpansion in der ANNEXA-I-Studie aus (15)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Die Bedeutung einer Hämatomprogression für schlechtes funktionellen Outcome und erhöhte Sterblichkeit bei Hirnblutungen von antikoagulierten Patienten ist daher auch in der ANNEXA-I-Studie selbst belegt, weshalb die Kritik des IQWiG am primären Wirksamkeitsendpunkt der ANNEXA-I-Studie erheblich zu relativieren ist.</b></p>		5	10	15	20	25	30	Without Hematoma Expansion	305	283	283	275	265	261	With Hematoma Expansion	129	118	104	98	95	90	
	5	10	15	20	25	30																	
Without Hematoma Expansion	305	283	283	275	265	261																	
With Hematoma Expansion	129	118	104	98	95	90																	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.27- I.28	<p>Weiterhin hinterfragt das IQWiG kritisch den gewählten Cut-off einer Hämatomexpansion von 35% sowie den gewählten Auswertungszeitpunkt von 12h: <i>„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].“</i>(...) <i>„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.“</i></p> <p>Wie oben ausgeführt deckt sich der gewählte Cut-off von &gt;35% sowie der Beurteilungszeitpunkt nach 12h mit der Fachliteratur: Sowohl die ISTH-Definition als auch zahlreiche Studien in diesem Gebiet haben diese Systematik genutzt, welche folglich derzeit als Goldstandard in der Wirksamkeitsbewertung von Therapien in der zu bewertenden Indikation darstellt. In der Literatur sind tatsächlich auch andere Cut-off-Werte (&gt;20%; &gt; 6ml; &gt;12,5 ml) angewendet worden, wobei sich eine starke Korrelation zum klinischen Outcome vor allem für den absoluten Cut-off von &gt;12,5 ml gezeigt hat. Mir sind keine publizierten Daten aus der ANNEXA-I-Studie bekannt, welche als Sensitivitätsanalyse einen anderen Cut-off verwendet haben.</p>	<p><u><i>Keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung</i></u></p> <p>Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.</p> <p>Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der Hämatomexpansion mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.</p> <p>Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings gibt es eine sehr gute Auswertung der Hirnblutungen in der ANNEXA-4-Studie (in dieser einarmigen Studie wurden alle Patienten mit Andexanet alfa therapiert), die die Verteilungsmuster und Prädiktoren der Hämatomprogression untersucht hat ((16); s. nachfolgende Abbildung). Hier zeigt sich, dass ein Hämatomprogress &gt; 6 ml oder &gt; 12,5 ml nach Therapie mit Andexanet alfa quasi nie vorkam, weshalb es auch nicht sinnvoll ist, dass das IQWiG bei diesen alternativen Studienendpunkten einen möglicherweise besseren diskriminierenden Effekt für Andexanet alfa in der ANNEXA-I Studie erwartet.</p>	<p>Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p>

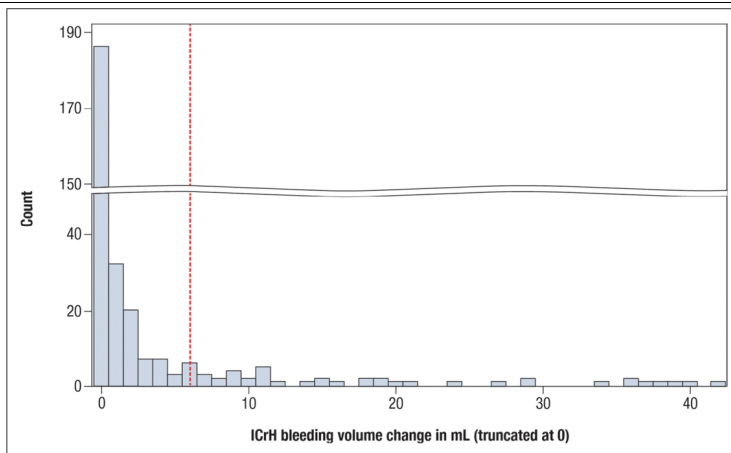


Figure 1. Histogram of truncated intracranial hemorrhage (ICrH) volume change from baseline to 12 hours.

Abbildung 14: Histogramm aus (16)

Angesichts der eindeutigen Linksverschiebung mit ausgeprägter Signalhäufung  $<6$  ml Hämatomprogression macht ein relativer Schwellenwert erheblich mehr Sinn als die Frage nach absoluten Progressionen um 6 oder 12,5 ml, um das therapeutische Ansprechen auf eine Notfalltherapie bewerten zu können. Daher ist der im primären Endpunkt gewählte Cut-off von  $>35\%$  nicht nur den Empfehlungen und der Evidenz entsprechend, sondern auch adäquat auf die unter Andexanet alfa zu erwartenden Therapieeffekte abgestimmt.

Im Übrigen darf auch auf die Tabelle 1-7 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung; Modul 1 verwiesen werden (17), in der sich auch ein Therapievergleich für einen Hämatomprogress  $>20\%$  als alternativer Cut-off findet:

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	
<b>Morbidität</b> (statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse)						
Effektive Hämostase	151/241 (62,7)	-	122/233 (52,4)	-	RR: 1,19 [1,02; 1,39] 0,0244	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Keine Hämatomexpansion >35%	171/241 (71,0)	-	135/233 (57,9)	-	RR: 1,22 [1,07; 1,39] 0,0031	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Keine Hämatomexpansion >20% (ergänzend dargestellt)	151/241 (62,7)	-	115/223 (49,4)	-	RR: 1,27 [1,08; 1,49] 0,0037	
Keine Notfalltherapie zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung	235/241 (97,5)	-	218/233 (93,6)	-	RR: 1,04 [>1,00; 1,08] 0,0384	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Abbildung 15: Tabelle aus (17)

Auch für diesen alternativen Cut-off >20% Hämatomprogress zeigt sich demnach eine völlig konsistente Risikoreduktion mit identischer statistischer Signifikanz, was vom IQWiG in seiner Stellungnahme völlig unberücksichtigt blieb.

Gleichermaßen adäquat ist der für den primären Wirksamkeitsendpunkt gewählte Analysezeitraum von 12h:

Erstens ist dieser Zeitraum hinsichtlich der pharmakologischen Situation adäquat gewählt:

- Halbwertszeit des zu therapierenden DOAK ca. 10h (natürliches „Abklingen“ über Stunden somit parallel zum

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieeffekt der zu bewertenden Intervention; folglich „Verwaschen“ von Therapieeffekten bei längeren Auswertungsintervallen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rascher Wirkeintritt von Andexanet alfa und PPSB (innerhalb Minuten; rascher Therapieeffekt der Intervention zu erwarten)</li> </ul> <p>Zweitens ist es seit vielen Jahren und durch zahlreiche Studien gut belegt, dass der größte Anteil von Größenzunahmen in den ersten 3-6h auftritt und dass sich mit fortschreitender Zeit (durch die Kombination therapeutischer Maßnahmen, endogener Gerinnungsaktivierung und zunehmenden Hirndruck) eine Verlangsamung bis hin zum Stillstand der Blutungszunahme einstellt (s. nachfolgend Abbildung aus Al-Shahi Salman et al. (4)). Es ist unschwer zu erkennen, dass sich die Kurve nach 3-6h stark abflacht und jenseits von 12h kein relevantes zusätzliches Signal mehr entsteht.</p>	

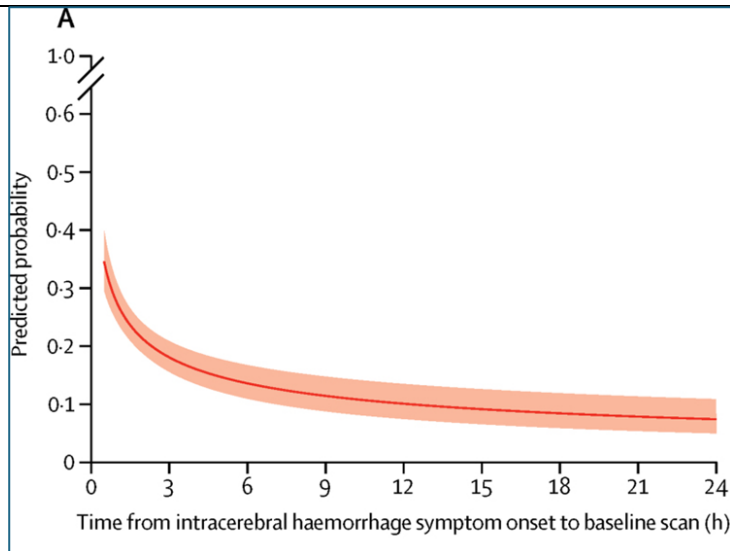


Abbildung 16: Zeitverlaufskurve aus (4)

Vorgeschlagene Änderung:

**Zusammenfassend ist die Kritik des IQWiG am primären Studienendpunkt auch bezgl. des cut-offs > 35% und der 12h-Auswertung unbalanciert und erscheint eher willkürlich als durch eine sorgfältige Beschäftigung mit der Literatur oder mit Expertenempfehlungen und der klinischen Situation begründet.**

Und völlig egal, ob es zu den Komponenten des primären Studienendpunktes „primäre Hämostase“ Detailfragen gibt: es kann nicht bezweifelt werden, dass dieser Studienendpunkt (erhoben 12-24h nach Notfallhospitalisierung!!!) in der hier zu bewertenden ANNEXA-I-Studie völlig unabhängig vom Therapiearm eine beeindruckende Diskriminierung der 30-Tages-Sterblichkeit zeigte: Patient:innen mit guter oder exzellenter Hämostase überlebten in ANNEXA-I statistisch signifikant häufiger als Patient:innen mit keiner oder schlechter

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hämostase. Konkret lag das Überleben der Subgruppe mit guter oder exzellenter Hämostase etwa 30% (!!!) höher als das Überleben der Patienten ohne Erreichen des primären Wirksamkeitsendpunktes. Wenn das IQWiG also behauptet, der primäre Studienendpunkt der ANNEXA-I-Studie habe keine ausreichende Patientenrelevanz ist das gleichbedeutend mit einer Aussage, eine Senkung der 30-d-Sterblichkeit um 30% habe keine Patientenrelevanz.</p> <p>Eine solche irrationale Kritik an einem völlig adäquaten primären Studienendpunkt im Rahmen einer Nutzenbewertung muss Ärzte, Patienten und Familien sprachlos machen...</p>	
I.9 (Zeilen 24-30)  I.31 - I.32	<p><b><u>Fehlerhafte Wichtung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte</u></b></p> <p>Wie oben ausgeführt wird vom IQWiG der medizinisch korrekt gewählte und durch breite Evidenz belegte primäre Studienendpunkt in seine Bestandteile zerlegt und trotz Robustheit in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen eine klinische Bedeutung negiert.</p> <p>Gleichzeitig werden die in der ANNEXA-I-Studie unstrittig ungleich verteilten und im Andexanet-Alfa-Arm gehäuft aufgetretenen</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Andexanet alfa aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 20. Februar 2020, zuletzt geändert am 4. Juli 2024.</p> <p>Das Arzneimittel Ondexxya wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.</p> <p>Andexanet alfa ist indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thromboembolien in ihrer klinischen Bedeutung überbewertet, so dass am Ende einer eindeutig wirksamen Notfallmedikation ein „geringerer Nutzen“ – also ein Schaden – attestiert wird.</p> <p>An dieser Stelle soll nicht der Tatsache widersprochen werden, dass Andexanet Alfa ganz offensichtlich prothrombotische Eigenschaften hat, die im Vergleich mit der Vergleichstherapie zu einer verbesserten Wirkung, aber auch mehr Thromboembolien führt. Die Tabelle 12 der Nutzenbewertung listet 24 Thromboembolien für den Andexanet-Arm auf (10,0%) sowie 12 im Vergleichsarm (5,2%) RR 1,94 [0,99; 3,79]; p= 0,047. Eine Ungleichverteilung ist damit zunächst nicht zu bestreiten.</p> <p>Gleichwohl muss eine sorgfältige Nutzenbewertung die Art, Schwere und Patientenrelevanz der Ereignisse balanciert bewerten. Dieses ist im vorliegenden Verfahren eindeutig nicht erfolgt:</p> <p><i>IQWiG Nutzenbewertung, Seite I.31- I.32:</i></p> <p><i>„In der Studie erfolgte [...] eine Adjudizierung potenzieller thrombotischer Ereignisse anhand präspezifizierter Kriterien durch ein verblindetes Adjudizierungscommittee. <b>In den Endpunkt sollten dabei die Ereignisse arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte,</b></i></p>	<p>lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexpräparaten und Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen hinsichtlich der Lokalisation der Blutungen unterschieden (intrazerebrale Blutungen, Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen)).</p> <p>a1) <u>Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa -Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Lungenembolien und transitorische ischämische Attacken eingehen.“</b></p> <p>1.) Ist kritisch zu hinterfragen, ob venöse Thromboembolien (inkl. distaler Venenthrombosen von fraglicher Relevanz), myokardiale Ischämien (mit fraglicher Symptomatik und fraglichem Gefährdungsgrad) und ischämische Schlaganfälle sowie TIA (per definitionem Ereignisse ohne bleibendes neurologisches Defizit) für eine Risikobewertung nach den Kriterien des IQWiG gepoolt betrachtet werden dürfen. Da das IQWiG besonders auf die Patientenrelevanz des primären Wirksamkeitsendpunktes abhebt muss die Frage gestattet sein: Welche Patientenrelevanz haben passagere TIA-Symptome, eine passagere Troponinerhöhung oder eine Wadenvenenthrombose bei einem Patienten, der soeben eine potenziell lebensbedrohliche Hirnblutung überlebt hat und der sich mit substanziellen neurologischen Defiziten und in 7% der Fälle mit stattgehabten neurochirurgischen Interventionen konfrontiert sieht – einer Situation, die bei ca. 25% aller Patienten zum Tod innerhalb der nächsten 30 Tage</p>	<p>lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde die multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie, der im Detail insbesondere thrombotische Ereignisse, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen umfasst. Für den Endpunkt Abbruch wegen</p>

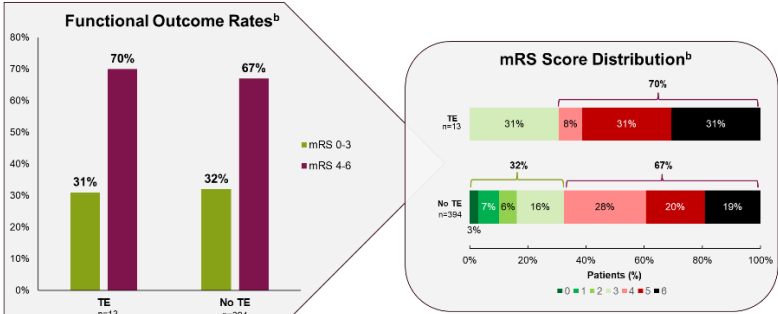
**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>führt? Sicher sind in der ANNEXA-I-Studie auch relevante Lungenarterienembolien, schwere Myokardischämien oder schwere Schlaganfälle aufgetreten, aber die Nutzenbewertung hat diese Differenzierung zwischen „relevant“ vs. „irrelevant“ nicht vorgenommen. Es entzieht sich meiner Kenntnis, ob entsprechende Details im eingereichten Dossier oder in den ANNEXA-I-Studiendaten verfügbar waren aber der Mangel an Details rechtfertigt noch lange kein Postulat, dass jedes der 36 berichteten thromboembolischen Ereignisse eine substantielle Patientenrelevanz hatte und damit zu einem „beträchtlicher Schaden“ geführt haben, der den eindeutig nachweisbaren therapeutischen Nutzen aufwiegt.</p> <p>2.) Betont das IQWiG sogar selbst, dass die Patientenrelevanz der Myokardischämien nicht als gesichert angesehen werden kann: <i>„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</i></p>	<p>UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellt der G-BA gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass aufgrund des vorliegenden statistisch signifikanten Nachteils bei den Gesamtraten der SUEs bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte auf Basis der vorliegenden Daten für Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ein geringerer Nutzen vorliegt.</p> <p>Aufgrund der kurzen Studiendauer von 30 Tagen und einem unklaren Anteil an Patientinnen und Patienten mit abweichender Dosierung von Andexanet alfa von den Vorgaben der Fachinformation wird für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p> <p>Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>aufgetretenen Myokardinfarkte mit spürbaren Symptomen einhergingen und somit ein patientenrelevantes Ereignis darstellen.“</i></p> <p>Wenn aber völlig unklar ist, welche klinische Relevanz die berichteten Ereignisse hatten (wobei dem IQWiG und dem GBA bekannt sein sollte, dass Troponinerhöhungen in der Notfallmedizin häufig und unspezifisch sind) sollte eine sorgfältige Nutzen- und Risikobewertung diesen Umstand auch in der Risikobewertung einbeziehen.</p> <p>3.) Beachtet das IQWiG nicht, dass die absolute Eintrittswahrscheinlichkeit einer mortalitäts- und morbiditätserhöhenden Hämatomprogression in diesem Hochrisikokollektiv erheblich häufiger war als das Risiko einer thromboembolischen Komplikation.</p> <p>4.) Ignoriert das IQWiG wichtige verfügbare Daten zur Relevanz ischämischer Schlaganfälle als Komplikationen in der ANNEXA-I-Studie. Der größte Teil der ischämischen Schlaganfälle ereignete sich in den ersten 5 Tagen. In der</p>	<p>a2) <u>Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist nicht belegt.</p> <p>Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>bereits oben zitierten 5-Tages-Landmark-Analyse von Seiffge et al. ((15); präsentiert auf dem ESCO 2024; <i>der oral abstract ist online verfügbar (15), allerdings ist die Vollpublikation noch nicht erschienen</i>) wurden die mRS scores dieser Patienten mit den mRS scores von Patienten ohne ischämischen Schlaganfall verglichen (s. nachfolgende Abbildung).</p> <p style="text-align: center;"><b>Thromboembolic events and mRS Scores at Day 30<sup>a</sup></b></p>  <p><b>Functional Outcome Rates<sup>b</sup></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>mRS 0-3 (%)</th> <th>mRS 4-6 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TE (n=13)</td> <td>31%</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>No TE (n=394)</td> <td>32%</td> <td>67%</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>mRS Score Distribution<sup>b</sup></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>mRS 0 (%)</th> <th>mRS 1 (%)</th> <th>mRS 2 (%)</th> <th>mRS 3 (%)</th> <th>mRS 4 (%)</th> <th>mRS 5 (%)</th> <th>mRS 6 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TE (n=13)</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>31%</td> <td>8%</td> <td>31%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>No TE (n=394)</td> <td>3%</td> <td>7%</td> <td>6%</td> <td>16%</td> <td>28%</td> <td>20%</td> <td>19%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>a</sup>Landmark analysis with TEs occurring up to Day 5. <sup>b</sup>mRS scores at Day 30 were available in 407 patients. ESCO = European Stroke Organisation Conference; mRS = modified Rankin Scale. Seiffge et al. Presented at ESCO, May 14-17, 2024, Basel, Switzerland.</small></p> <p>Abbildung 17: Neurologisches Outcome von Patienten mit und ohne ischämische Schlaganfälle in der ANNEXA-I-Studie aus (15)</p>	Group	mRS 0-3 (%)	mRS 4-6 (%)	TE (n=13)	31%	70%	No TE (n=394)	32%	67%	Group	mRS 0 (%)	mRS 1 (%)	mRS 2 (%)	mRS 3 (%)	mRS 4 (%)	mRS 5 (%)	mRS 6 (%)	TE (n=13)	0%	0%	0%	31%	8%	31%	31%	No TE (n=394)	3%	7%	6%	16%	28%	20%	19%	
Group	mRS 0-3 (%)	mRS 4-6 (%)																																	
TE (n=13)	31%	70%																																	
No TE (n=394)	32%	67%																																	
Group	mRS 0 (%)	mRS 1 (%)	mRS 2 (%)	mRS 3 (%)	mRS 4 (%)	mRS 5 (%)	mRS 6 (%)																												
TE (n=13)	0%	0%	0%	31%	8%	31%	31%																												
No TE (n=394)	3%	7%	6%	16%	28%	20%	19%																												

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist unschwer erkennbar, dass die aufgetretenen ischämischen Schlaganfälle zu einer Verschiebung <b>innerhalb</b> der beiden mRS score-Kategorien 0-3 (geringe-moderate neurologische Ausfälle) vs 4-6 (schwere bis schwerste neurologische Ausfälle) geführt haben. Die Schlaganfälle haben aber <b>NICHT</b> zu einer Verschiebung von mRS 0-3 zu mRS 4-6 geführt. In einfachen Worten: die durch die Hirnblutung bereits eingetretenen neurologischen Defizite werden durch die bei etwa 5% der Fälle auftretenden Schlaganfälle nur gering bis moderat verschlechtert. Die klinische Relevanz der ischämischen Schlaganfälle ist daher vom IQWiG völlig überschätzt (s. Tabelle 16 der Nutzenbewertung).</p> <p>Gleichzeitig ignoriert das IQWiG aber wie oben beschrieben die Relevanz der Hämatomprogression. Mit der gleichen methodischen Herangehensweise konnten Seiffge et al. (15) in der Landmark-Analyse zeigen, dass Patienten ohne Hämatomexpansion zu 39% einen mRS 0-3 aufwiesen, während dieser Anteil in der Kohorte mit</p>	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Hämatomexpansion auf 17% absank. Auch in dieser post hoc Analyse der ANNEXA-I--Studie ist die klinische Relevanz einer frühzeitigen Hämatomprogression unstrittig zu belegen.

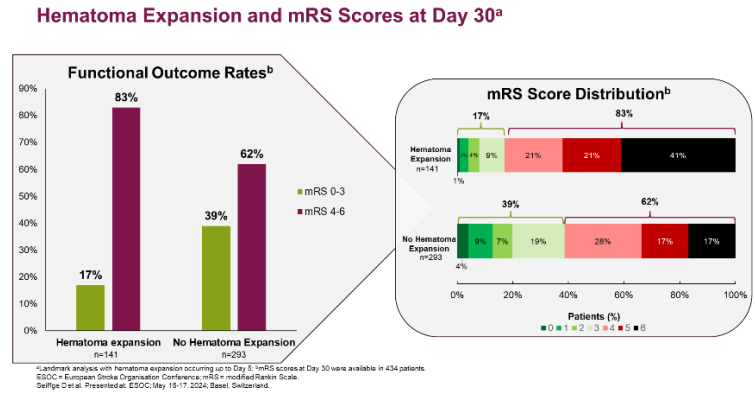


Abbildung 18: Neurologisches Outcome von Patienten mit und ohne Hämatomexpansion in der ANNEXA-I-Studie aus (15)

5.) Ignoriert das IQWiG den völlig unterschiedlichen Beitrag von Hämatomprogress oder Thromboembolien auf die Sterblichkeit. Angesichts der hohen Akutsterblichkeit in der Frühphase nach einer Hirnblutung (welche nahezu vollständig durch die Blutungssituation bestimmt wird und

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>nicht durch die Thromboembolien) scheint das durch Thromboembolien verursachte Mortalitätsrisiko sehr untergeordnet zu sein. Mir sind keine publizierten Daten zu diesem Aspekt bekannt, weshalb ich auf die Tabelle 1-7 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung; Modul 1 (17) verweise. Diese listet die Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung auf und berichtet unter der Zwischenüberschrift „<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>“:</p> <table border="1" data-bbox="398 1015 1173 1114"> <tr> <td><b>UE, die zum Tod führen</b></td> <td>59/239 (24,7)</td> <td>-</td> <td>49/232 (21,1)</td> <td>-</td> <td>RR: 1,17 [0,84; 1,63] 0,3579</td> </tr> </table> <p>Abbildung 19: Tabelle aus (17)</p> <p>Im Andexanet-Arm sind demnach 59 Patienten (24,7%) an einem unerwünschten Ereignis (UE) verstorben, im Vergleichsarm 49 Patienten (21,1%; absolute Differenz 3,6%; Unterschied nicht statistisch signifikant).</p>	<b>UE, die zum Tod führen</b>	59/239 (24,7)	-	49/232 (21,1)	-	RR: 1,17 [0,84; 1,63] 0,3579	
<b>UE, die zum Tod führen</b>	59/239 (24,7)	-	49/232 (21,1)	-	RR: 1,17 [0,84; 1,63] 0,3579			

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Die gleiche Tabelle listet weiter unten unter der Zwischenüberschrift „weitere Verträglichkeitsendpunkte“:</p> <table border="1" data-bbox="405 715 1160 834"> <thead> <tr> <th colspan="7">Weitere Verträglichkeitsendpunkte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30-Tage-Mortalität</td> <td>67/239 (28,0)</td> <td>-</td> <td>61/232 (26,3)</td> <td>-</td> <td>RR: 1,07 [0,79; 1,43]</td> <td>0,6716</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 20: Tabelle aus (17)</p> <p>Selbst wenn als innerhalb der UEs ein größerer Anteil schwerwiegender oder gar tödlicher Thromboembolien unter Andexanet Alfa aufgetreten ist, hat dieser Unterschied nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität (28,0 vs 26,3%) oder in der allgemeinen UE-assoziierten Sterblichkeit (24,7% vs. 21,1%) geführt.</p> <p>Trotz all dieser Daten kommt das IQWiG zu einer völlig unbalancierten Zusammenfassung und attestiert einen Schaden, keinen Nutzen und ein für mich nicht begründbares „erhebliches Ausmaß“ eines Schadens durch ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen.</p>	Weitere Verträglichkeitsendpunkte							30-Tage-Mortalität	67/239 (28,0)	-	61/232 (26,3)	-	RR: 1,07 [0,79; 1,43]	0,6716	
Weitere Verträglichkeitsendpunkte																
30-Tage-Mortalität	67/239 (28,0)	-	61/232 (26,3)	-	RR: 1,07 [0,79; 1,43]	0,6716										

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><i>„In der Gesamtschau zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung unter Therapie mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) <b>ausschließlich negative Effekte</b> von Andexanet alfa im Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“</i></p> <p>Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Andexanet alfa im Vergleich zur individualisierten Therapie</p> <table border="1" data-bbox="360 834 1155 1142"> <thead> <tr> <th data-bbox="360 834 584 863">Positive Effekte</th> <th data-bbox="584 834 1155 863">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="360 863 584 1059">–</td> <td data-bbox="584 863 1155 1059">           schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen            ▪ 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         </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="360 1059 1155 1114">keine geeigneten Daten zu den Endpunkten neurologische Symptomatik und Gesundheitszustand sowie zu Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="360 1114 1155 1142">SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 21: Tabelle 16 aus (18)</p> <p>Gleichzeitig wird dem Kriterium „thrombotische Ereignisse“ ein höherer Schaden von geringem Ausmaß attestiert, obwohl die Tabelle 1-7 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung;</p>	Positive Effekte	Negative Effekte	–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ 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		
Positive Effekte	Negative Effekte									
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ 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										

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modul 1 ein etwa 6-fach höheres Risiko für <b>schwerwiegende Lungenembolien unter der Vergleichstherapie, nicht aber unter Andexanet alfa</b> listet:</p>	

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	2/239 (0,8)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 1,94 [0,18, 21,27] 0,5804	

Andexanet alfa (Ondexxya®)

Seite 21 von 36

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 1

Stand: 30.06.2025

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Tiefe Venenthrombose	1/239 (0,4)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 0,49 [0,04, 5,32] 0,5455	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	6/232 (2,6)	-	RR: 0,16 [0,02; 1,33] 0,0522	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	

Abbildung 22: Tabelle aus (17)

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass das IQWiG das eindeutige positive Signal im primären Endpunkt (Reduktion der Hämatomprogression) und die in post-hoc und Subgruppenanalysen sichtbaren Effekte und konsistenten statistischen Trends in Frage stellt oder komplett ignoriert, während die deutlich seltener aufgetretenen Thromboembolien (welche zudem überwiegend von fraglicher Patientenrelevanz sind) überbewertet werden, wenn sie unter Andexanet Alfa auftraten. Demgegenüber werden die unter der Vergleichstherapie 6fach häufiger auftretenden schwerwiegenden Lungenembolien ohne nähere Begründung unbewertet. Diese unbalancierte Risikobewertung ist aus medizinischer und wissenschaftlicher Sicht inakzeptabel.</p>	
I.9	<p><b><u>Keine Bewertung der potenziellen Verhinderbarkeit thromboembolischer Komplikationen</u></b></p> <p>Neben der substanziellen Fehlgewichtung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte (s. Tabelle 16 der Nutzenbewertung) ignoriert das IQWiG leider auch die verfügbaren Daten, dass das Risiko einer Thromboembolie durch eine leitliniengerechte frühzeitige Heparinisierung zwar sicher nicht gänzlich verhindert, aber gesenkt</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden kann. Auch wenn hierzu Daten aus der ANNEXA-I Studie noch nicht voll publiziert sind, hat eine post hoc Analyse der ANNEXA-4-Studie hierfür bereits eine valide Datenbasis geschaffen (19): <i>„In a posthoc analysis of a prospective, 352-patient anticoagulant reversal trial, no thrombotic events occurred after restarting anticoagulation, but bleeding increased, and restarting was associated with a decrease in a composite of thrombotic events, rebleeding, and death, suggesting a net benefit.“</i></p> <p><b>Zusammenfassend hat das IQWiG über der Detailkritik am primären Studienendpunkt versäumt, die aufgetretenen Thromboembolien nicht nur hinsichtlich der deutlich geringeren Eintrittswahrscheinlichkeit und der fraglichen Patientenrelevanz zu bewerten, sondern die Daten zur möglichen Risikoreduktion durch eine indizierte und klinisch etablierte Heparinisierung balanciert unbewertet gelassen. Dieses ist aus medizinischer und wissenschaftlicher Sicht inakzeptabel.</b></p>	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.8 (letzter Absatz)  I.21 (Absatz 3 und 4)	<p><b><u>Fehlinterpretationen des klinischen Einsatzgebietes und der Notfallsituation</u></b></p> <p>In der gesamten Nutzenbewertung werden Langzeitdaten gefordert bzw. deren Fehlen bemängelt. Aus Sicht eines Notfallmediziners geht diese einseitige Betrachtung an der klinischen Situation völlig vorbei. <b>Kein ethisch handelnder Arzt wird in einer akut lebensbedrohlichen Situation eine nachweislich unmittelbar wirksame Behandlung nicht einsetzen, weil 90 Tage später statistisch vielleicht keinen Nutzen für diese Intervention mehr nachweisbar sein wird.</b> In der Akutsituation ist der weitere Verlauf mit Stabilisation und Heilung einerseits, Komplikationen und Sterblichkeit andererseits fast nie einschätzbar. Insofern mag es für eine epidemiologische Betrachtung sinnvoll sein, Langzeitdaten in die Nutzenbewertung von Notfallversorgungen einzubeziehen. Gleichwohl dürfen diese nicht überbewertet werden. Zunächst muss der notfallmedizinische Kontext „<i>treat first what kills first</i>“ und die Wirksamkeit in der unmittelbaren Notfalltherapie bewertet werden.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der multizentrischen, offenen RCT ANNEXA-I.</p> <p>Die Beobachtungsdauer der Studie ANNEXA-I betrug 30 Tage. In die Studie ANNEXA-I wurden überwiegend Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen Blutungen eingeschlossen. Die Variabilität der neurologischen und funktionellen Beeinträchtigung infolge eines Blutungsereignisses erfordert eine langfristige Beobachtung der Patientinnen und Patienten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt daher für die Durchführung von klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit akutem Schlaganfall eine Mindestdauer von 3 Monaten<sup>24</sup>. Eine Studiendauer von 30 Tagen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht ausreichend erachtet, um eine Verschlechterung bzw. Verbesserung in patientenrelevanten Endpunkten vollumfänglich zu erfassen. Insgesamt ist daher unklar, inwiefern sich die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I auf Personen übertragen lassen, bei denen das Blutungsereignis &gt; 30 Tage zurückliegt.</p>

<sup>24</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-acute-stroke_en.pdf).

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dafür haben Therapieeffekte in den ersten Stunden und Tagen eine weitaus größere Aussagekraft als Langzeitdaten.</p> <p>Dass das IQWiG diesen notfallmedizinischen Kontext nicht oder zumindest nicht vollständig verstanden hat, zeigt sich an Formulierungen wie <i>„Inwieweit sich die in der Studie ANNEXA-I beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten übertragen lassen, bei denen das Blutungsereignis &gt; 30 Tage zurückliegt, bleibt unklar...“</i> (Nutzenbewertung, Seite I.8; letzter Absatz).</p> <p>Andexanet Alfa ist grundsätzlich nur in der akuten Blutungssituation und nur bei Patienten mit einer Faktor-X-Hemmer-Einnahme in den letzten Stunden vor Blutungseintritt indiziert, weshalb dieser Satz in der Nutzenbewertung völlig unsinnig ist und vom fehlenden Verständnis für die zu bewertende medizinische Notfallsituation zeugt.</p> <p>Anhand des primären Endpunktes und seiner einzelnen Komponenten ist dieses Ziel eines unmittelbaren Benefits in den ersten Stunden der Notfalltherapie durch Andexanet Alfa statistisch signifikant und konsistent verbessert worden.</p> <p>Selbst bei Verfehlen der statistischen Signifikanz für einzelne Komponenten des kombinierten Endpunktes handelt es sich in der</p>	<p>Zusätzlich wick für einen unklaren Anteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Dosierung von Andexanet alfa von den Vorgaben der Fachinformation ab.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt.</p>

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtheit des Nutzens um ein Signal, welches ein Notfallmediziner in seine Therapieentscheidungen unbedingt einbeziehen muss. Es wäre daher im Patienteninteresse, wenn auch eine Nutzenbewertung diese Daten einbeziehen würde.</p> <p>Das IQWiG dagegen bemängelt, dass der Beobachtungszeitpunkt zu kurz gewählt wurde und bis Tag 90 hätte ausgedehnt werden müssen: Auch die Argumentation des IQWiG für eine mindestens 3-monatige Nachbeobachtungsdauer ist unbalanciert: <i>„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].“</i> (Nutzenbewertung, Seite I.21; Absatz 3 und 4)</p> <p>Erneut nimmt das IQWiG eine sehr selektive Studienauswahl vor (zahlreiche andere Studien mit 30-d-Nachbeobachtung werden nicht zitiert) und erneut entsprechen die ausgewählten Referenzen nicht der zu bewertenden Indikation, sondern untersuchten völlig andere Settings:</p>	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurochirurgische Hämatomentlastung prognostisch schlechter großer Hirnblutungen mit Ausgangsvolumina &gt; 30 ml (20)</li> <li>- Blutdrucksenkung bei Hirnblutungen ohne Antikoagulation (99% der Patienten waren nicht antikoaguliert) (21)</li> <li>- Spontane Hirnblutung ohne Antikoagulation (jedwede Antikoagulation war sogar ein Ausschlusskriterium der Studienteilnahme!) (11)</li> <li>- Die zitierte EMA-Empfehlung bezieht sich überwiegend auf ischämischen Schlaganfall und verweist bereits in der Einleitung darauf hin, dass weniger als 20% aller Schlaganfälle durch Hirnblutungen entstehen und dass es sich dabei um völlig unterschiedliche Entitäten handelt, mit unterschiedlicher Pathophysiologie und demzufolge unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen.</li> <li>- Unter 2.1 führt die EMA-Empfehlung zudem wörtlich auf „The primary efficacy variable should be prespecified a priori, depending on the effect expected from the study drug“ (22)</li> </ul>	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit sind diese vier IQWiG-Referenzen völlig ungeeignet, in der vorliegend zu bewertenden klinischen Notfallsituation einen Langzeit-Endpunkt über die Akuteffekte der Behandlung (12/24h) und die präsentierte 30-d-Nachbeobachtungszeit zu favourisieren.</p> <p>Aus Expertensicht muss dem IQWiG entgeggehalten werden, dass es sich in der zu untersuchenden Indikation um eine hyperakute Notfallsituation handelt: Die blutenden Patienten präsentieren sich mit einer DOAC- Blutung (Halbwertszeit ca. 10h), gegen die eine wenige Stunden wirkende Gegenmaßnahme eingeleitet wird. Die unmittelbaren Therapieeffekte setzen also innerhalb von Minuten ein, halten pharmakologisch für wenige Stunden an und sollten so im Idealfall die Akut-Morbidität und Akut-Mortalität beeinflussen. Beides kann Andexanet-Alfa unstrittig erreichen. Somit sind bei der Festlegung der Auswertungszeitpunkte auch die EMA-Empfehlungen korrekt umgesetzt worden: weil pathophysiologische Ursache (DOAK mit kurzer Halbwertszeit) und Therapieeffekt (unmittelbar einsetzend und wenige Stunden wirkend) auf die ersten Stunden nach Eintritt des Notfalls zeitlich begrenzt sind, muss auch die Wirksamkeitsbetrachtung nach den EMA-Empfehlungen vor allem die Kurzzeiteffekte betrachten.</p>	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anschließend setzt die Post-Akutphase ein, welche je nach Schwere der verbleibenden neurologischen Defizite durch Infektionen, Ernährungskomplika-tionen, Inkontinenz, motorische Behinderungen u.v.a. charakterisiert werden. Folglich unterliegen unmittelbare Vorteile einer Therapie, die zu einer reduzierten Akutsterblichkeit in den ersten drei Tagen führen zu einem survivorship-bias und je länger eine Nachbeobachtung erfolgt, desto verwaschener werden die eigentlichen Akut-Effekte einer Therapie, weil die Spätmortalität dieses Patienten-klientels unvermeidbar hoch ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Zusammenfassend ist zu sagen, dass für eine Bewertung des therapeutischen Nutzens eines kurz wirksamen Notfallmedikaments zur Therapie einer potenziell lebensbedrohlichen Situation zunächst die Kurzzeitdaten essenziell sind, die auf ein Ansprechen und die Verträglichkeit in der Akutphase fokussieren nach dem notfallmedizinischem Konzept „treat first what kills first“. Dieses ist im gewählten primären Endpunkt adäquat abgebildet und zeigte in der ANNEXA-I-Studie</b></p>	

**Stellungnehmer:** Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, FA für Innere Medizin/Angiologie/Hämostaseologie/Intensivmedizin  
 Bereichsleiter „Hämostaseologie“; Universitätsklinikum „Carl-Gustav Carus“, Dresden

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen klaren Vorteil, zzgl. starker und konsistenter statistischer Trends in der 5-Tages-Landmark-Analyse von Seiffge et al. (15).</p> <p>Die Fokussierung des IQWiG auf Langzeitdaten (90 Tage) wird einer Notfallsituation in keiner Weise gerecht. Langzeitdaten von Notfalltherapien können natürlich in epidemiologische und gesundheitsökonomische Betrachtungen einbezogen werden, aber sie dürfen in einer Nutzenbewertung des GBA keinesfalls einen höheren Stellenwert (oder einen alleinigen) erhalten als die pharmakologisch möglichen und notfallmedizinisch erforderlichen Akut-Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Notfalltherapie.</p>	

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aOR	<i>Adjusted Odds Ratio</i>
CHF	Herzinsuffizienz ( <i>congestive heart failure</i> )
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
CT	Computertomographie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde ( <i>European Medicines Agency</i> )
ESOC	European Stroke Organisation Conference
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GOS-E	<i>Glasgow Outcome Scale Extended</i>
ICB/ICH	Intrazerebrale Blutung ( <i>intracerebral hemorrhage</i> )
ICHr	Intrakranielle Blutung ( <i>intracranial hemorrhage</i> )
ISTH	Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase ( <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MI	Myokardinfarkt ( <i>myocardial infarction</i> )
mRS	Modifizierte Rankin-Skala ( <i>modified Rankin Scale</i> )
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat (bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX, FX; Synonym: 4F-PCC)
rFVIIa	<i>Recombinant activated factor VII</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TE	Thrombotische Ereignisse
UE	Unerwünschtes Ereignis

## Literaturverzeichnis

1. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, Beyer-Westendorf J, Schulman S, Meijer K, et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(1):211-4.
2. Khorsand N, Beyer-Westendorf J, Sarode R, Schulman S, Meijer K. Definition of haemostatic effectiveness in interventions used to treat major bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1112-5.
3. Abdoellakhan RA, Beyer-Westendorf J, Schulman S, Sarode R, Meijer K, Khorsand N. Method agreement analysis and interobserver reliability of the ISTH proposed definitions for effective hemostasis in management of major bleeding. *J Thromb Haemost*. 2019;17(3):499-506.
4. Al-Shahi Salman R, Frantzias J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):885-94.
5. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaum ML, Giulivi A, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012;43(7):1812-7.
6. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(2):170-6.
7. Morotti A, Boulouis G, Nawabi J, Li Q, Charidimou A, Pasi M, et al. Association Between Hematoma Expansion Severity and Outcome and Its Interaction With Baseline Intracerebral Hemorrhage Volume. *Neurology*. 2023;101(16):e1606-e13.
8. Gulati AK, Ma T, Rolle I, Peterson R, Pirlog B, Chen J, et al. Predictors and Outcomes of Hematoma Expansion and Neurological Decline in Intracerebral Hemorrhage: A Multisite Mobile Stroke Unit Study. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2025;5(1):e001546.
9. Delcourt C, Huang Y, Arima H, Chalmers J, Davis SM, Heeley EL, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 2012;79(4):314-9.
10. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprugel MI, Hagen M, Knappe RU, et al. Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(6):1392-402.
11. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2127-37.
12. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391(10135):2107-15.

13. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2355-65.
14. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke.* 1993;24(7):987-93.
15. Seiffge D, Sandset EC, Shoamanesh A, Sharma M, Xu L, Andersson M, et al. Abstract N°:4248: CLINICAL CONSEQUENCES OF HAEMATOMA EXPANSION AND THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH FACTOR XA-INHIBITOR ASSOCIATED ICH IN ANNEXA-I. 2024. Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/23969873241253112>. Zugriff am: 21.10.2025
16. Concha M, Xu L, Horn M, Ohara T, Nakamya J, Beyer-Westendorf J, et al. Predictors of Intracranial Hemorrhage Volume Expansion in Patients Receiving Factor Xa Inhibitors in ANNEXA-4: Time and Severity Matter Most. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology.* 2024;4(1):e000997.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation). Dossier Modul 1. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8921/2025\\_06\\_30\\_Modul1\\_Andexanet\\_alfa.pdf#page=19](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8921/2025_06_30_Modul1_Andexanet_alfa.pdf#page=19). Zugriff am: 22.10.2025
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Andexanet alfa (akute schwere Blutungen). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Projekt: A25-87, Version: 1.0, Stand: 24.09.2025. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8926/2025-10-01\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Andexanet-alfa\\_D-1217.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8926/2025-10-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Andexanet-alfa_D-1217.pdf). Zugriff am: 20.10.2025
19. Milling TJ, Jr., King B, Yue P, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Eikelboom JW, et al. Restart of Anticoagulant Therapy and Risk of Thrombosis, Rebleeding, and Death after Factor Xa Inhibitor Reversal in Major Bleeding Patients. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1097-106.
20. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, 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):1021-32.
21. Ma L, Hu X, Song L, Chen X, Ouyang M, Billot 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.
22. European Medicines Agency (EMA). Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke. 2001. Verfügbar unter: [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-12/clinical\\_investigation\\_of\\_medicinal\\_products\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_acute\\_stroke.pdf](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-12/clinical_investigation_of_medicinal_products_for_the_treatment_of_acute_stroke.pdf). Zugriff am: 22.10.2025

**5.5 Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH),  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**

Datum	22. Oktober
Stellungnahme zu	Andexanet alfa
Stellungnahme von	DGHO, GTH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung,  
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese erneute Nutzenbewertung von Andexanet alfa (Ondexxya®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Andexanet alfa ist zugelassen zur Therapie lebensbedrohlicher oder unkontrollierbarer Blutungen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) unter Antikoagulation mit den Anti-Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="288 991 1361 1329"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>weitere Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Individualisierte Therapie - Prothrombinkomplexkonzentrate - BSC</td> <td rowspan="2">gering (intracerebrale Blutung)</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>intracerebrale Blutung</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>alle anderen</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p>	Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Individualisierte Therapie - Prothrombinkomplexkonzentrate - BSC	gering (intracerebrale Blutung)	Hinweis	intracerebrale Blutung	geringer	Anhaltspunkt	alle anderen	nicht belegt	-	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Subgruppe	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
-	Individualisierte Therapie - Prothrombinkomplexkonzentrate - BSC	gering (intracerebrale Blutung)	Hinweis	intracerebrale Blutung	geringer	Anhaltspunkt																			
				alle anderen	nicht belegt	-																			

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und dem Stand der Versorgung in Deutschland.</li> <li>- Basis der frühen Nutzenbewertung und des Dossiers ist ANNEXA-1, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Andexanet alfa bei intrakranieller Blutung unter Therapie mit den Anti-Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Etwa drei Viertel der Pat. waren älter als 75 Jahre.</li> <li>- Andexanet alfa führte zur signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit effektiver Hämostase, definiert durch fehlende Hämatomexpansion, keine neurologische Verschlechterung und keine Notfalltherapie innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung.</li> <li>- Die Gesamtüberlebensrate wurde nicht gesteigert. Es fehlen Langzeitdaten zur neurologischen Regeneration.</li> <li>- Der Bericht des IQWiG nimmt die Steigerung der effektiven Hämostase nicht ausreichend wahr.</li> </ul> <p>Der Einsatz von Andexanet alfa bei schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen unter Einnahme der mit den Anti-Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban hat sich im Praxisalltag bewährt, da hierdurch eine verlässliche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung möglich ist. Die Ergebnisse der ANNEXA-I-Studie</p>	

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	belegen eine signifikant verbesserte Wirksamkeit von Andexanet alfa bei intrazerebraler Blutung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	
	<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Einführung und Zulassung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) haben in den letzten 15 Jahren die Prophylaxe und Therapie venöser Thrombembolien (VTE) verändert. Bei Pat. mit VTE einschl. Lungenembolien und bei Pat. mit Vorhofflimmern sind sie mindestens so wirksam wie die bisher eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) [1].</p> <p>Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung werden Inhibitoren von Faktor Xa (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) sowie von Thrombin (Dabigatran) unterschieden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Trotz verbesserter Sicherheit der direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren gegenüber Vitamin-K-Antagonisten stellen potenziell lebensbedrohliche Blutungskomplikationen unter Einnahme von Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban eine Herausforderung dar [2]. Das Management von z.B. intrakraniellen Blutungen erfordert ein multimodales, interdisziplinäres Gerinnungsmanagement; eine sofortige wirksame Antagonisierung der antikoagulatorischen Wirkung ist aber zwingende Voraussetzung für eine erfolgreiche Blutungsbehandlung.</p> <p>Andexanet alfa ist eine rekombinante, inaktive Variante von FXa mit nahezu fehlender prokoagulatorischer Aktivität. Es bindet die direkten FXa-Inhibitoren kompetitiv und reversibel [3-5]. Andexanet alfa wird intravenös entweder niedrigdosiert als Kurzinfusion</p>	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>(Bolus) über 15 Minuten oder hochdosiert über 30 Minuten infundiert. Es schließt sich jeweils eine niedrig- bzw. hochdosierte Infusion von Andexanet alfa für 2 Stunden an.</p> <p>Daten zu Andexanet alfa sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Andexanet alfa bei akuten, schweren Blutungen unter Therapie mit FXa-Inhibitor</i></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Effektive Hämostase nach 12 h<sup>2</sup></th> <th>keine Hämatom-Expansion<sup>3</sup></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ANNEXA-1 [6], Dossier</td> <td>akute intrazerebrale Blutung</td> <td>Standard-behandlung</td> <td>Andexanet alfa</td> <td>47 1</td> <td>52,4 vs 62,7<sup>5</sup> 1,19<sup>6</sup> p = 0,0244</td> <td>57,9 vs 71,0 1,22 p = 0,0031</td> <td>2  n</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Effektive Hämostase nach 12 h <sup>2</sup>	keine Hämatom-Expansion <sup>3</sup>		ANNEXA-1 [6], Dossier	akute intrazerebrale Blutung	Standard-behandlung	Andexanet alfa	47 1	52,4 vs 62,7 <sup>5</sup> 1,19 <sup>6</sup> p = 0,0244	57,9 vs 71,0 1,22 p = 0,0031	2  n	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Effektive Hämostase nach 12 h <sup>2</sup>	keine Hämatom-Expansion <sup>3</sup>												
ANNEXA-1 [6], Dossier	akute intrazerebrale Blutung	Standard-behandlung	Andexanet alfa	47 1	52,4 vs 62,7 <sup>5</sup> 1,19 <sup>6</sup> p = 0,0244	57,9 vs 71,0 1,22 p = 0,0031	2  n											

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Connolly, 2019 [5]	akute Blutung Therapie mit Inhibitor	schwere unter FXa-	-	Andexanet alfa	35 2	81,9		
	<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patientinnen und Patienten; <sup>2</sup> Effektive Hämostase – Erfüllung von drei verschiedenen Schwellenwerten: keine Hämatomexpansion &gt;35% 12 Stunden nach Randomisierung und keine neurologische Verschlechterung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung und keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung, in %; <sup>3</sup> &gt;35%, in %; <sup>4</sup> ÜL – 30-Tage-Mortalität; in %; <sup>5</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>6</sup> <b>Hazard Ratio in grüner Farbe</b> - Vorteil für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. s. – nicht signifikant;</p>								
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Andexanet alfa</b>  <b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b>          Die ZVT entspricht dem aktuellen Therapiestandard.</p>							<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u>          zu 1. Neben Andexanet alfa ist kein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung von 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, zugelassen.</p>	

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu 2. Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen haben, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Andexanet alfa (Beschluss vom 20. Februar 2020)</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Für die Behandlung von 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, ist ausschließlich der zu bewertende Wirkstoff</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Andexanet alfa zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 AM-NutzenV kommt dieser nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage, da auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen ist, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet als limitiert einzuordnen. In die Evidenzsynopse wurde ein Systematisches Review<sup>25</sup> aufgenommen, welches die Gesamtmortalität nach Aufhebung der DOAK-Antikoagulation mit Andexanet alfa versus Prothrombinkomplexkonzentrate untersucht. Darüber hinaus wurde die deutsche S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut eingeschlossen,</p>

<sup>25</sup> Orso D, Fonda F, Brussa A, Comisso I, Auci E, Sartori M, et al. Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care 2024;28(1):221.

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>welche jedoch keine Empfehlungen für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen enthält. Des Weiteren wurde eine Leitlinie der <i>European Society of Anaesthesiology and Intensive Care</i><sup>26</sup> identifiziert. Gemäß der Empfehlung R 7.1 in dieser Leitlinie werden Prothrombinkomplekonzentrate bei Patientinnen und Patienten unter einer DOAK-Therapie mit schweren Blutungen empfohlen. Die Empfehlung basiert auf einzelnen retrospektiven Studien<sup>27,28,29</sup> sowie anderen Consensus Statements und weist vor diesem Hintergrund einen niedrigen Empfehlungsgrad</p>

<sup>26</sup> Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41(5):327-350.

<sup>27</sup> Shaw JR, Carrier M, Dowlathshahi D, et al. Activated prothrombin complex concentrates for direct oral anticoagulant-associated bleeding or urgent surgery: hemostatic and thrombotic outcomes. *Thromb Res* 2020;195:21–28.

<sup>28</sup> Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, et al. Prothrombin complex concentrate before urgent surgery in patients treated with rivaroxaban and apixaban. *Acta Haematol* 2020; 143:266–271.

<sup>29</sup> Beynon C, Olivares A, Gumbinger C, et al. Management of spinal emergencies in patients on direct oral anticoagulants. *World Neurosurg* 2019; 131:e570–e578.

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(1C – strong recommendation, low quality evidence) auf.</p> <p>Auch in der schriftlichen Äußerung der AKdÄ werden Prothrombinkomplexkonzentrate zur Aufhebung der Antikoagulation empfohlen.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine großen, randomisierten Studien, die für eine Ableitung stärkerer Evidenz nötig wären. Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer schwerwiegenden, potentiell tödlich verlaufenden Behandlungssituation. 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, ist in der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sowie unter Berücksichtigung der</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>schriftlichen Äußerung der AkdÄ und in Abhängigkeit u.a. der Lokalisation der Blutung insbesondere der zulassungsüberschreitende Einsatz von Prothrombinkomplexkonzentraten medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).</p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet können auch für eine Therapie mit „Best-Supportive-Care“ in Frage kommen. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von Best-Supportive-Care beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitutionen, 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>In der Gesamtschau wird für Andexanet alfa zur Anwendung 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</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Antikoagulation erforderlich ist, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Prothrombinkomplexkonzentraten und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die konkret vorliegende Patientenpopulation kann die individualisierte Therapie jedoch auch durch Prothrombinkomplexkonzentrate als alleinige Vergleichstherapie erfolgen und einen Nachweis des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ermöglichen.</p> <p>Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ANNEXA-1. Pat. mit intracerebraler Blutung unter Therapie mit einem Faktor Xa-Inhibitor wurden randomisiert zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Andexanet alfa</li> </ul>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen hinsichtlich der Lokalisation der Blutungen unterschieden (intrazerebrale Blutungen, Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen)).</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Standardtherapie.</p> <p>Über 74% der Pat. waren im Alter <math>\geq 75</math> Jahre.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Grundlage des Dossiers ist der erste Datenschnitt vom 31. Mai 2023 für die Studienpopulation.</p> <p>Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [6].</p>	<p>a1) <u>Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa -Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde die multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie, der im Detail insbesondere thrombotische Ereignisse, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen umfasst. Für den</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellt der G-BA gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass aufgrund des vorliegenden statistisch signifikanten Nachteils bei den Gesamtraten der SUEs bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte auf Basis der vorliegenden Daten für Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ein geringerer Nutzen vorliegt.</p> <p>Aufgrund der kurzen Studiendauer von 30 Tagen und einem unklaren Anteil an Patientinnen und Patienten mit abweichender Dosierung von Andexanet alfa von</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>den Vorgaben der Fachinformation wird für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p> <p>Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.</p> <p><u>a2) Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist nicht belegt.  Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>Die 30-Tage-Mortalität wurde durch Andexanet alfa nicht gesenkt.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Hämostase nach 12 Stunden</b></p> <p>Effektive Hämostase war definiert durch die Erfüllung drei Schwellenwerten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Hämatomexpansion &gt;35% 12 Stunden nach Randomisierung und</li> <li>- keine neurologische Verschlechterung 12 Stunden nach Randomisierung und</li> </ul>	<p><i>Effektive Hämostase</i></p> <p>Der Endpunkt effektive Hämostase setzt sich aus den folgenden 3 Komponenten zusammen: keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung, keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung und keine Verschlechterung der neurologischen</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung.            Dieses Kriterium wurde signifikant häufiger im Andexanet-Arm erreicht (HR 1,19; p=0,0024; Differenz 10,3%).</p>	<p>Symptomatik 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung.            Der Endpunkt effektive Hämostase wird aufgrund der nachfolgenden Kritikpunkte an den Einzelkomponenten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung</u></p> <p>Der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ wurde in der Studie ANNEXA-I mittels Bildgebung (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) erhoben.</p> <p>Für den mittels Bildgebung erhobenen Endpunkt ist die Patientenrelevanz unklar. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden keine geeigneten Daten zur Surrogatvalidierung vorgelegt. Inwiefern die Zunahme der Hämatomexpansion mit</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik einhergeht, geht aus den vorliegenden Informationen nicht hervor. Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in patientenrelevanten Endpunkten nicht gezeigt werden.</p> <p>Zudem ist unklar, inwiefern der verwendete Schwellenwert von 35 % zur Beurteilung der Hämatomexpansion geeignet ist. Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung der Hämatomexpansion adäquat abzubilden.</p> <p>Insgesamt wird der Endpunkt „keine Hämatomexpansion &gt; 35 % 12 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.</p> <p><u>Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung</u></p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Endpunkt effektive Hämostase galt in der Studie ANNEXA-I unter anderem als nicht erreicht, wenn zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung eine Notfalltherapie bzw. eine erneute hämostatische Behandlung aufgrund einer andauernden oder erneuten Blutung notwendig wurde. Die Ergebnisse zum Endpunkt „keine Notfalltherapien zwischen 3 und 72 Stunden“ wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Eine Unterscheidung zwischen der Studienmedikation und der Notfalltherapie allein auf Basis eines zeitlichen Kriteriums ist nicht sachgerecht. Auch die wiederholte Gabe einer hämostatischen Behandlung zu einem späteren Studienzeitpunkt wird als Teil der Standardbehandlung im Vergleichsarm angesehen.</p> <p>Des Weiteren ist der betrachtete Zeitraum von 12, 24 und 72 Stunden für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Verbesserung/ Verschlechterung für den Endpunkt Notfalltherapien adäquat abzubilden. Insgesamt wird</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung“ für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erachtet.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden nur unvollständig erhoben, insbesondere fehlen Daten zur Baseline.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Andexanet-Arm bei 46,4% vs 37,1% in der Standardbehandlung (HR 1,25; p=0,394). Von besonderer Bedeutung sind thromboembolische Ereignisse. Die Rate von Pat. mit &gt;1 thrombotischem Ereignis lag bei 10,3% im Andexanet-Arm vs. 5,7% in der Kontrolle.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>SUEs</i></p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung. Im Detail zeigt sich zudem für die spezifischen UEs thrombotische Ereignisse (SUEs), ischämischer Schlaganfall (PT,</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, SUEs) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Er stellt keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Studienarmen fest. Die Abgrenzung der Subgruppe von Pat. mit intrakranieller, aber nicht intracerebraler Blutung erscheint aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zielführend.</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen hinsichtlich der Lokalisation der Blutungen unterschieden (intrazerebrale Blutungen, Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen)).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Diskussion</b></p> <p>Eine intracerebrale Blutung unter Antikoagulation ist eine lebensbedrohliche und langfristig morbiditätsträchtige Komplikation. Die erste frühe Nutzenbewertung von Adexanet alfa wurde auf der Basis einer nicht randomisierten Studie durchgeführt, da wegen der Lebensbedrohlichkeit der Blutungskomplikationen initial die Durchführung randomisierter Studien mit Andexanet alfa als unethisch bewertet wurde</p> <p>Inzwischen haben sich in der Versorgung von Patienten unter oralen Faktor Xa-Inhibitoren andere Strategien einschl. der Gabe von Prothrombinkonzentraten etabliert, so dass sich die Einstellung der Experten zur Durchführung randomisierter Studien geändert hat. Gleichzeitig wurden auch Pat. unter Therapie mit Edoxaban als drittem zugelassenen Antikoaganz dieser Substanzklasse aufgenommen.</p> <p>Der Einsatz von Andexanet alfa bei schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen unter Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban hat sich im Praxisalltag bewährt, da hierdurch eine verlässliche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung (sog. Reversal) möglich ist. Die Ergebnisse der ANNEXA-I-Studie belegen eine signifikant verbesserte Wirksamkeit von Andexanet alfa bei intrazerebraler Blutung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, selbst wenn diese mit (einem für die untersuchte Indikation nicht zugelassenen) Prothrombinkomplex-Konzentrat durchgeführt worden ist.</p> <p>Der in ANNEXA-I untersuchte kombinierte Endpunkt einer effektiven Hämostase stellt neben der hocheffizienten Antagonisierung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma einen klinisch</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen hinsichtlich der Lokalisation der Blutungen unterschieden (intrazerebrale Blutungen, Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen)).</p> <p>a1) <u>Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa -Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanten Endpunkt dar, weil insbesondere die Vermeidung einer Hämatomexpansion für das längerfristige Outcome der Betroffenen von kritischer Bedeutung ist. Die Rate kritischer Nebenwirkungen wurde durch Andexanet alfa gesenkt.</p>	<p>intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde die multizentrische, offene RCT ANNEXA-I zum Vergleich von Andexanet alfa mit der Standardbehandlung vorgelegt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte invasive intrakranielle Eingriffe und funktionelle Beeinträchtigung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Endpunkte erhoben.</p> <p>In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der schwerwiegenden</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unerwünschten Ereignisse (SUEs) ein statistisch signifikanter Nachteil von Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie, der im Detail insbesondere thrombotische Ereignisse, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen umfasst. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau stellt der G-BA gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass aufgrund des vorliegenden statistisch signifikanten Nachteils bei den Gesamtraten der SUEs bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte auf Basis der vorliegenden Daten für Andexanet alfa gegenüber der individualisierten Therapie für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen eine Aufhebung der</p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Antikoagulation erforderlich ist, ein geringerer Nutzen vorliegt.</p> <p>Aufgrund der kurzen Studiendauer von 30 Tagen und einem unklaren Anteil an Patientinnen und Patienten mit abweichender Dosierung von Andexanet alfa von den Vorgaben der Fachinformation wird für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p> <p>Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.</p> <p>a2) <u>Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</u></p>

**Stellungnehmer:** GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung  
 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für diese Patientenpopulation wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Andexanet alfa für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, für die aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (ausgenommen intrazerebrale Blutungen) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist nicht belegt.</p> <p>Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 1. Juli 2027 befristet.</p>

## Literaturverzeichnis

1. [065-002l\\_S2k\\_Venenthrombose-Lungenembolie\\_2023-09.pdf](#)
2. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Esayama T, Lim W: The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Blood 124:2405-2458, 2014. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-590323>
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al.: Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med 373:2413-2424, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510991](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991)
4. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom J, et al.: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 375:1131-1141, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887)
5. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 380:1326-1335, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814051](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051)
6. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT et al.: Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med 390:1745-1755, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2313040](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313040)



**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Andexanet alfa**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. November 2025  
von 14:00 Uhr bis 14:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht

Frau Dr. Wenk-Andres

Frau Dr. Riemann

Herr Dr. Heisser

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr PD Dr. Klamroth

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden:**

Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH:**

Herr Dr. Heinze

Herr Jülich

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Die jetzige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Andexanet alfa. Es handelt sich um eine Neubewertung nach Fristablauf. Der Wirkstoff wird angewendet bei Erwachsenen, die mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 24. September 2025, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, als Kliniker von Herr Professor Dr. Beyer-Westendorf, als weiterem pharmazeutischen Unternehmer von CSL Behring sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Wenk-Andres, Frau Dr. Riemann und Herr Dr. Heisser, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr PD Dr. Klamroth und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Uniklinik Carl-Gustav Carus in Dresden Herr Professor Dr. Beyer-Westendorf, für CSL Behring Herr Dr. Heinze und Herr Jülich sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Ich kann mir vorstellen, dass Sie das wieder machen, Frau Specht.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Sie liegen richtig, Herr Niemann.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank für die einleitenden Worte. Auch von uns einen schönen guten Tag in die Runde! Bevor wir inhaltlich starten, sei kurz das Team vorgestellt, das in dieser Anhörung mit mir anwesend ist: Das sind Frau Dr. Wenk-Andres und Frau Dr. Riemann aus dem Medizinbereich von AstraZeneca, Herr Dr. Heisser ist Biostatistiker und Epidemiologe und unterstützt uns extern in diesem Verfahren. Ich leite bei AstraZeneca den Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte kurz vorwarnen: Ich werde an dieser Stelle etwas länger ausführen; denn wir haben es mit einem recht außergewöhnlichen Therapiesetting zu tun. Wir sprechen über Patientinnen und Patienten in einer akuten lebensbedrohlichen Notfallsituation. Mit solchen Settings haben wir im Unterausschuss relativ selten zu tun. In meinen Ausführungen werde ich auf die folgenden Themen zu sprechen kommen: das Therapiegebiet an sich, dann möchte ich gerne zum Hintergrund des heutigen Nutzenbewertungsverfahrens ausführen und auf die dafür relevante Studie ANNEXA-I eingehen, und im Anschluss möchte ich gerne noch die relevanten Aspekte der Nutzenbewertung im Detail ansprechen.

Wie bereits angekündigt, erst einmal zum Therapiegebiet: Herr Niemann hat bereits das Zulassungs-Wording vorgelesen. Andexanet alfa wird gemäß Zulassung bei Patientinnen und

Patienten eingesetzt, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Andexanet alfa ist der einzige Wirkstoff, der im Anwendungsgebiet zugelassen ist, und zwar nur zur Anwendung im Krankenhaus. Andexanet alfa ist bereits seit 2019 im deutschen Markt verfügbar und hat eine wichtige Versorgungslücke geschlossen. Wir haben es mit Patientinnen und Patienten zu tun, die Apixaban oder Rivaroxaban zur Hemmung der Blutgerinnung einnehmen. Meistens erfolgt dies zur Prophylaxe und Behandlung von thrombotischen Ereignissen, zum Beispiel bei Patientinnen und Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder nach Hüft- und Kniegelenkoperationen.

Diese Patientinnen und Patienten sind meist im höheren Lebensalter mit typischen Komorbiditäten wie Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes. Der Einsatz von Blutgerinnungshemmern erhöht jedoch das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen, wie beispielsweise Gehirnblutungen. Derartige Blutungen sind ein akuter Notfall mit einer sehr schlechten Prognose. 30 bis 40 Prozent der Betroffenen versterben aufgrund solcher Blutungen innerhalb von 30 Tagen.

Das primäre Therapieziel in einem solchen Notfall ist also, die akute Blutung zu stoppen. Erst wenn diese akute Lebensgefahr abgewendet ist, gewinnen weitere Therapieziele an Bedeutung, wie beispielsweise die Eindämmung des thrombotischen Risikos.

Andexanet alfa wird eingesetzt, wenn die Wirkung der Blutverdünner aufgehoben, also die normale Hämostase wiederhergestellt, die Blutung insgesamt gestoppt werden muss. Das Stoppen der Blutung ist eine entscheidende Voraussetzung für jeglichen weiteren Behandlungserfolg. Die Situation der Patientinnen und Patienten kann stabilisiert und die Prognose damit deutlich verbessert werden. Damit deckt Andexanet alfa einen sehr hohen medizinischen Bedarf. Andexanet alfa wird aufgrund seiner schnellen und effektiven Wirkung von Leitlinien empfohlen und ist seit 2019 in der Versorgung gut etabliert.

Ich komme nun zum Hintergrund des Verfahrens und zu der Studie ANNEXA-I. Aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens durchlief Andexanet alfa 2019 erstmalig die frühe Nutzenbewertung, basierend auf der einarmigen Studie ANNEXA-4. Der G-BA-Beschluss wurde damals aufgrund der seitens der EMA beauftragten randomisiert kontrollierten Studie ANNEXA-I befristet. Diese Studie ist inzwischen durchgeführt und durch die EMA bewertet worden. Das insgesamt positive Nutzen-Risiko-Profil wurde bestätigt und die Studie in die Fachinformation aufgenommen. Die Neubewertung von Andexanet alfa basierend auf dieser ANNEXA-I-Studie ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens zur Nutzenbewertung.

Auf die Studie ANNEXA-I möchte ich kurz eingehen. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischen intrazerebralen Blutungen eingeschlossen, das heißt akuten lebensbedrohlichen Gehirnblutungen, die unter der Therapie mit einem direkten Faktor Xa-Inhibitor waren, also zum Beispiel Apixaban oder Rivaroxaban. Es erfolgte eine Randomisierung auf Andexanet alfa oder eine Standardbehandlung. In der Mehrheit der Fälle waren es Prothrombinkomplex-Konzentrate, kurz PPSB.

Ich möchte an dieser Stelle auf einige Besonderheiten hinweisen: Das vorliegende Setting ist für eine randomisierte Studie außergewöhnlich. Die Randomisierung erfolgt praktisch in der Notaufnahme. Patientinnen und Patienten sind hier in akuter Lebensgefahr und das Klinikpersonal unter extremem Druck. Ein solches Patientenkollektiv in einem prospektiven, randomisierten Studiensetting zu untersuchen, war mit großen Herausforderungen verbunden. Als Standardbehandlung im Vergleichsarm wurden überwiegend Prothrombinkomplex-Konzentrate eingesetzt. Diese sind im Anwendungsgebiet aber nicht zugelassen. Wie bereits erwähnt, Andexanet alfa ist das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

Beim Einschluss in die Studie durfte der Symptombeginn bis zu 6 Stunden zurückliegen. Das heißt, Patientinnen und Patienten hatten allesamt symptomatische Hirnblutungen. Bei Randomisierung und 12 Stunden danach wurde die Größe des Hämatoms durch Bildgebung festgestellt. Der primäre Endpunkt der Studie war die effektive Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung. Bereits in der ersten Interimsanalyse zeigte sich eine signifikant überlegene Wirksamkeit von Andexanet alfa. Die Daten wurden durch ein unabhängiges Data and Safety Monitoring Board beurteilt, und basierend darauf wurde die Studie vorzeitig beendet.

Ich komme nun zur Nutzenbewertung: Hier möchte ich zwei zentrale Aspekte ansprechen. Alle meine weiteren Ausführungen beziehen sich auf die Teilpopulation der Patienten mit intrazerebralen Blutungen, da nur für diese Patienten und Patientinnen zusätzliche Evidenz aus der erwähnten randomisierten Studie vorliegt. Als erstes möchte ich den primären Endpunkt der effektiven Hämostase ansprechen. Hier sehen wir einen statistisch signifikanten Vorteil von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung. Das IQWiG hat in seinem Bericht sowohl die Patientenrelevanz als auch die Operationalisierung der effektiven Hämostase infrage gestellt.

Zunächst einmal zur Patientenrelevanz des Endpunktes: Es geht hier um eine Notfallsituation von akuten Blutungen. Durch die initiale Blutung ist bereits Hirngewebe zerstört. Jede weitere Zunahme der Blutung zerstört weiteres Gehirngewebe unwiderruflich. Es ist klinischer Konsens, dass das Stoppen dieser Blutung in einer derartigen Notfallsituation unmittelbar patientenrelevant ist. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen der effektiven Hämostase und dem Überleben. Die relevanten Literaturstellen haben wir ausführlich in der Stellungnahme dargestellt.

Außerdem haben wir mit unserer Stellungnahme eine zusätzliche Analyse aus der ANNEXA-I-Studie eingereicht, die das deutlich veranschaulicht. Hier haben wir eine Auswertung für das Gesamtkollektiv unabhängig des Studienarms durchgeführt, in der das Überleben der Patientinnen und Patienten mit effektiver Hämostase und ohne effektive Hämostase untersucht wurde.

Die Ergebnisse sind extrem deutlich. Von den Patientinnen und Patienten, bei denen die Blutung gestoppt werden konnte, überlebten etwa 90 Prozent. Konnte die Blutung nicht gestoppt werden, überlebten nur etwa 55 Prozent. Das ist klar patientenrelevant.

Nun zur Operationalisierung der effektiven Hämostase: Erfasst wurde, ob die relative Ausbreitung der Blutung nicht mehr als 35 Prozent der Ausgangsblutung beträgt, und zwar 12 Stunden nach Randomisierung. Das IQWiG hinterfragt hier beides, sowohl den Schwellenwert von 35 Prozent als auch den Zeitpunkt von 12 Stunden.

Erst einmal zum Grenzwert: Es ist in der vorliegenden Indikation üblich, die Ausbreitung der Blutung zu betrachten. Die Blutung ist schon vorhanden. Es kann nur die weitere Ausbreitung verhindert werden. Der Grenzwert von 35 Prozent steht im Einklang mit der Leitlinie der ISTH und der FDA. Anstelle von 35 Prozent kann auch der konservativere Schwellenwert von 20 Prozent herangezogen werden. Der Vorteil von Andexanet alfa bleibt hier konsistent.

Zum Aspekt des Zeitpunkts von 12 Stunden: Auch dieser steht im Einklang mit den Empfehlungen. Die ISTH-Leitlinie empfiehlt einen Scan innerhalb von 6 bis 24 Stunden, wobei der Zeitpunkt von 12 Stunden konkret genannt wird. Wichtig ist hier zu verstehen, dass die Expansion der Blutung nicht linear verläuft. Sie passiert vor allem in den ersten Stunden. Das ist umfassend untersucht worden. Die Literatur dazu haben wir ebenfalls in der Stellungnahme dargestellt.

Außerdem wurde das in der ANNEXA-4, der damaligen einarmigen Studie, untersucht. Man hat gesehen, dass bei 94 Prozent der Patientinnen und Patienten keine Expansion der Blutung später als 12 Stunden vorlag. Es ist insgesamt davon auszugehen, dass der Zeitpunkt von 12 Stunden alle relevanten Effekte einer Intervention abdeckt.

Ich komme nun zum zweiten wesentlichen Thema der Nutzenbewertung, der Einordnung des Nebenwirkungsprofils vor dem Hintergrund der Wirksamkeitsdaten: Wie beschrieben, sehen wir einen deutlichen Vorteil von Andexanet alfa bei der effektiven Hämostase, der in dieser Notfallindikation eine Voraussetzung für den weiteren Behandlungserfolg ist. Erst nachgelagert spielt das thrombotische Risiko eine Rolle. Wichtig ist, hervorzuheben, dass dieses Risiko nur die ersten 42 Stunden beträgt. In diesem Zeitraum kommt es zu einer erhöhten Inzidenz an Schlaganfällen und Myokardinfarkten. Danach sind die Anteile an thrombotischen Ereignissen zwischen den beiden Armen in der ANNEXA-I-Studie vergleichbar. Außerdem kann man sehen, dass bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Antikoagulation frühzeitig wieder aufgenommen wurde, das Risiko komplett nivelliert wird. Thrombotische Risiken können also durch die Folgebehandlung adressiert werden.

Für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens sollte abschließend berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte in dieser speziellen Indikation nicht gleichwertig betrachtet werden dürfen. Was meine ich damit? Das Risiko, aufgrund einer Hirnblutung zu versterben, ist viel höher als das Risiko, es aufgrund eines thrombotischen Ereignisses zu tun. Zudem: Liegt die Hirnblutung akut vor, ist sie unmittelbar lebensbedrohlich und muss unbedingt behandelt werden. Erst wenn die Patientinnen und Patienten die kritische Phase überlebt haben, wird das Risiko der thrombotischen Ereignisse klinisch relevant.

Vor diesem Hintergrund noch eine knappe Einordnung mit Zahlen, die wir auch mit der Stellungnahme eingereicht haben: Behandelt man 100 Patienten mit Andexanet alfa, wird bei 10 Patienten zusätzlich eine effektive Hämostase erreicht. Bei nur fünf davon können Sie ein zusätzliches thrombotisches Ereignis erwarten, wobei, wie schon erwähnt, die thrombotischen Ereignisse sogar verhindert werden können. Die Blutung ist aber bereits da und akut lebensbedrohlich.

Insgesamt sind wir der Auffassung, dass sich für Andexanet alfa im Teilanwendungsgebiet der Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen Blutungen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableiten lässt. – Ich bedanke mich nach diesem langen Monolog an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen gerne für die anschließenden Fragen zur Verfügung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich beginne mit den Fragen, zunächst an die Kliniker: Wie schätzen Sie das Auftreten thrombotischer Ereignisse unter der Behandlung mit Andexanet alfa ein? – Herr Dr. Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Das ist auf jeden Fall mehr als bei der Standardtherapie, das stimmt. Aber wenn man sich die Studie genau anschaut, dann ist das richtig dargestellt. Wenn man es einfach formuliert: Wenn ich Gerinnung normalisiere und die Patienten sind antikoaguliert, weil sie ein thrombotisches Risiko haben, bekommen sie auch wieder leichter eine Thrombose. Das heißt, wenn ich funktionelle Hämostase herstelle, keine Thromboseprophylaxe bei Patienten mache, die bisher ein erhöhtes Risiko haben, dann ist auch leichter eine Thrombose zu erreichen. Im Studienprotokoll war nicht festgelegt, wann diese Gerinnungshemmung wieder begonnen werden sollte, sondern das war in Anbetracht des behandelnden Arztes. Von daher ist es logisch, wenn ein Medikament effektiv ist und Blutungen verhindert, dass Thrombosen entstehen können.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Professor Beyer-Westendorf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf (Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden):** Ich möchte mich dem Gesagten vollumfänglich anschließen und es insofern ergänzen, als dass man an Biomarkern ablesen kann, dass Andexanet alfa als Substanz selbst auch prothrombotisch wirkt. Ich glaube, das Thromboembolierisiko geht über dieses patienteninhärente Risiko hinaus. Wenn ich einen Patienten mit einer akuten Blutung mit Andexanet behandle, dann verschiebe ich das Gleichgewicht von einer antikoagulierten Situation in eine leicht prothrombotische Situation. Das ist aber, wie gesagt, in einer akuten Blutungsnotfallsituation

kein ungewolltes Phänomen, dass wir alles dafür tun, um erst einmal die Gerinnung zu stabilisieren.

Als Gleichnis: Wenn ich eine Herzdruckmassage mache, weiß ich, dass ich das Risiko von Rippenfrakturen und Pneumothorax erhöhe. Trotzdem mache ich die Herzdruckmassage als erstes, um das Leben zu retten, und kümmere mich danach um das bekannte Risiko einer Thoraxverletzung. Ich glaube, dieses Konzept, what kills first, treats first, ist etwas, was man hier ganz klar in den klinischen Kontext einbeziehen muss. Man kann nicht nur Zahlen nebeneinander legen und sagen, dass die Substanz wirkt, aber sie schadet auch.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Beyer-Westendorf. – Ich habe an den pharmazeutischen Unternehmer eine Frage: Werden weitere vergleichende Daten für das vorliegende Anwendungsgebiet erwartet, zum Beispiel für Personen mit extrakraniellen oder intrakraniellen Blutungen? – Frau Wenk-Andres, bitte.

**Frau Dr. Wenk-Andres (AstraZeneca):** Zum heutigen Zeitpunkt sind keine Studien bei weiteren Blutungslokalisationen in Planung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Wenk-Andres. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zu der Aussage des IQWiG. Ich möchte gerne die Einschätzung der Kliniker wissen, wie Sie diesen zusammengesetzten Endpunkt und insbesondere den einen Teilaspekt, keine Hämatomexpansion über 35 Prozent 12 Stunden nach Randomisierung einschätzen. Das IQWiG hat das als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Vielleicht könnten sich die Kliniker dazu äußern. Dann habe ich noch eine weitere Frage.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Beyer-Westendorf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf (Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden):** Ich habe eine schriftliche Stellungnahme eingereicht und bin an der Stelle etwas unfreundlicher als die Vertreter der Pharmaindustrie, weil ich klar sagen muss: Ich bin öfter schon beim G-BA gewesen, aber diese Nutzenbewertung hat mich regelrecht sprachlos gemacht. Die ist, gerade was den primären Endpunkt der Studie angeht, absolut tendenziös. Es wurden Studien falsch zitiert. Es wurden Studien selektiert, die diesem Statement des IQWiG entsprochen haben. Aber ein gutes Dutzend von Studien, die das Gegenteil zeigen, wurde nicht in die Bewertung einbezogen. Es wurden Studien einbezogen, die in einer anderen Indikation gemacht wurden. All das wurde genutzt, um diesen primären Endpunkt infrage zu stellen, der aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht seit Jahren, wenn nicht sogar seit Jahrzehnten ein etablierter Standpunkt ist.

Wie man zu einer Aussage kommen kann, dass ein blutender Patient weiter bluten darf, ohne dass das eine klinische Relevanz hat, ist an sich schon hanebüchen, aber wenn man sich das in einem geschlossenen Compartment wie dem Gehirn vorstellt, wo wenige Milliliter einen bleibenden Schaden, Behinderung und Tod verursachen können, da zu sagen, ob das weiter blutet oder nicht, ist relativ irrelevant. Das ist anmaßend. Ich möchte es nicht weiter medizinisch beurteilen, sondern ich hoffe, dass ich meine Sprachlosigkeit ausreichend illustriert habe.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Das ist zweifelsohne der Fall. Frau Bickel, haben Sie dazu eine Nachfrage?

**Frau Bickel:** Habe ich richtig verstanden, dass die anderen Kliniker die Auffassungen auch teilen?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Ja. Um es wissenschaftlicher und etwas sachlicher zu erklären: Das ist ein geschlossenes Compartment. Da ist Knochen um den ganzen Kopf herum. Natürlich ist es da von Relevanz, wenn diese Blutung gestoppt wird, weil dann weniger Druck ist und sich der Schaden in Grenzen hält. Es ist aus vielen anderen Studien belegt, dass das Ausmaß

der Blutung ein guter Surrogatparameter ist, auch für neurologisches Outcome am Ende, was in dieser Studie aber nicht weiter nachbeobachtet worden ist. Trotzdem würde ich als Kliniker genauso wie Herr Beyer-Westendorf sagen, dass die Größe der Blutung patientenrelevant ist und mit dem Outcome korreliert.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte,

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Übergeordnet in dieselben Kerbe: Bei der ersten Nutzenbewertung haben wir uns beklagt, dass es keine randomisierte Studie gibt. Deshalb erst einmal die positive Anmerkung: Wir haben jetzt eine randomisierte Studie in einer wirklich ausgesprochen schwierigen Situation. Der klinische Gesichtspunkt ist: Der größere Teil des Schadens ist wahrscheinlich eingetreten, bevor der Patient in der Klinik ankommt. Der Patient hat eine Blutung. Alles, was der Kliniker dann noch für sich erwarten kann, ist, dass der Schaden nicht noch größer wird.

Das ist durch die Endpunkte unserer Ansicht nach gut abgebildet, weil das das einzige ist, was man hier noch machen kann. Was in der Klinik deutlich ist: Es geht zum einen darum, zu überleben. Das macht hier keinen Überlebensvorteil. Der kritische Punkt in der Versorgung bei diesen älteren Patienten ist, möglichst Langzeitinvalidität zu vermeiden. Je mehr und umso größer die Blutung ist, umso höher ist das Risiko, dass diese Patienten invalide bleiben, und zwar schwer pflegebedürftig. Insofern hatten alle von uns mit der Stellungnahme der beiden Fachgesellschaften eine hohe Sympathie, wenn ich das so sagen darf, dass wir diese Substanz haben möchten; denn wenn der Patient in die Situation kommt, dann ist ab dem Moment, in dem er in der Klinik ankommt, alles zu tun, damit sich die Blutung nicht weiter ausdehnt. Das ist kein dramatischer Unterschied, aber wir sehen einen deutlichen Unterschied, sodass wir diese Präparate, das haben alle Kliniker von uns gesagt, gern zur Verfügung haben möchten. Das halten wir auch für patientenrelevant.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Ist die Frage beantwortet, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. Ich habe eine weitere Frage, wenn ich die stellen darf.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Frau Bickel:** Die Kollegin von AstraZeneca hat gesagt, dass 30 bis 40 Prozent in den ersten 30 Tagen versterben. Wie erklären Sie sich, und ich frage jetzt noch einmal die Kliniker, dass sich in dieser Studie keine Unterschiede in der Mortalität gezeigt haben? Die ist 30 Tage erhoben worden. Wie erklären Sie sich das? Ich möchte auch den pharmazeutischen Unternehmer fragen, wie er das einschätzt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Beyer-Westendorf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf (Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden):** Hier darf ich zumindest aus dem Nähkästchen plaudern. Ich bin im Steering-Komitee der ANNEXA-4- und ANNEXA-I-Studie. Wir haben uns auch mit dieser Frage beschäftigt. Es gibt Subgruppenanalysen, Landmark-Analysen, die zum Beispiel nach 72 Stunden schauen und da einen deutlichen Trend zugunsten eines besseren Überlebens zeigen. Aber natürlich gibt es einen Survivorship Bias. Wenn Sie Patienten, die nahezu todgeweiht sind, mit Ihrer Intervention retten, dann reichern Sie Patienten in diesem Überlebenskollektiv der ersten drei Tage an, die für Spätkomplikationen, Pneumonien und alle möglichen Dinge prädisponiert sind.

Der zweite Punkt ist: Sie dürfen nicht vergessen, dieser Patient kommt nach einer Hirnblutung zur Tür herein. Wir wissen nicht, was in den nächsten ein, zwei, drei Tagen passiert. Wir geben erst einmal alles, um den Patienten zu stabilisieren. Dann zeigt sich aber, dass der Patient vielleicht schwerbehindert bleibt. Es kommt zu Therapieeinstellungen, Do-Not-Resuscitate-Festlegungen, die natürlich à la longue in den nächsten 30 Tagen relevant in beiden Armen das primäre Studienergebnis verwässern. Deshalb ist es, glaube ich, bei einer Notfallsituation, bei einer Notfalltherapie ganz wichtig, auch die Kurzeiteffekte in die klinische

Nutzenbewertung einzubeziehen, weil das das ist, was wir am Bett in der Notaufnahme als allererstes erreichen wollen. Wir wollen dem Patienten eine Chance geben. Inwieweit diese Akuterfolge im Nachhinein durch die Anschlussbehandlung, durch Anschlusskomplikationen oder durch angehörige Therapielimitierungen wieder verwässert und verschlechtert werden, geht in meiner Sichtweise weder zulasten der Akutbehandlung noch der Akutmedikation.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe keine Ergänzung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Die Frage richtete ich auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Können Sie ergänzend etwas dazu sagen? – Herr Heisser, bitte.

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Insgesamt ist es richtig, dass es wünschenswert wäre, in einem solchen Setting Gesamtüberlebensdaten zu haben. Die Schwierigkeiten in der Indikation wurden von Frau Specht ausführlich beschrieben. Wir haben es auch von Herrn Wörmann gehört. Es ist im Endeffekt so: Für einen Gesamtüberlebensvorteil in dem Setting bräuchten Sie viele Tausend Patientinnen und Patienten von der Fallzahl, um das zeigen zu können. Im Endeffekt hat die ANNEXA-I so gesehen nur einen Bruchteil dafür eingeschlossen, weil man sich auf das unmittelbar messbare, wichtigste Therapieziel im Setting, das Stoppen der Blutung, fokussiert hat.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Ist die Frage beantwortet, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich freue mich, dass ich auch Gelegenheit habe, unsere Position zu erläutern. Zunächst möchte ich sagen, dass uns die Stellungnahme und der Ton in dieser Stellungnahme von Professor Beyer-Westendorf etwas sprachlos gemacht haben. Ich werde versuchen, ganz sachlich unsere Argumentation darzulegen und vorab direkt darauf zu verweisen, dass die Studie ANNEXA-I und der primäre Endpunkt in dieser Studie, auf den ich im Folgenden noch zu sprechen kommen werde, in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit an den verschiedensten Stellen, von der FDA, in einzelnen Publikationen von der Deutschen Schlaganfallgesellschaft sehr kritisch auseinandergenommen und diskutiert werden.

Zunächst möchte ich sagen, dass wir die Notwendigkeit einer schnellen Behandlung einer lebensbedrohlichen Blutung nicht infrage stellen. Deshalb lautet die zVT nicht beobachtendes Abwarten, sondern ist eine individualisierte Therapie, deren zentraler Baustein diese Prothrombinkomplex-Konzentrate sind. Natürlich ist das hier eine unglückliche Situation, dass wir auf Vergleichsseite eine nicht zugelassene Behandlung als zVT haben. Das ist so, das können wir aber leider gerade nicht ändern.

Nichtsdestotrotz ist es der Vergleich, der für uns relevant ist; denn die Frage lautet: Soll ich mit Blick auf patientenrelevante Endpunkte einen Patienten, der eine lebensbedrohliche Blutung hat, entweder mit Andexanet oder mit individualisierter Therapie behandeln? Maßgeblich gemeint sind diese schon erwähnten Prothrombinkomplex-Konzentrate. Es zeigt sich mit Blick auf die patientenrelevanten Endpunkte in der ANNEXA-I schlicht kein Vorteil für Andexanet.

Ich möchte noch einige Worte zu dem primären Endpunkt sagen: Hier ist aus unserer Sicht, das ist schon zur Sprache gekommen, insbesondere die Patientenrelevanz der Komponente keine Hämatomexpansion über 35 Prozent, Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung, fraglich. Hier liegt uns weder eine klassische Surrogatvalidierung über RCT vor, das ist hier auch schwer vorstellbar, das ist nachvollziehbar, aber es liegen uns auch keine im Rahmen unserer Methodik durchaus möglichen alternativen Datensätze vor, die zeigen, dass der Eintritt dieses Surrogatendpunkts zu einem relevant ausreichend stark reduzierten Risiko bezüglich eigentlich interessierender, sicher patientenrelevanter Endpunkte – Herr

Wörmann hat die Langzeitinvalidität erwähnt. Das könnte aber auch das Überleben sein, die langfristige neurologische Symptomatik etc.

Wir haben keine Daten, dass der Eintritt dieses Surrogatendpunktes zu einer gemäß unseren Kriterien ausreichend starken Risikoreduktion für die patientenrelevanten Endpunkte führt. Die Fachgesellschaften schreiben in ihrer Stellungnahme, dass die Vermeidung einer Hämatomexpansion für das längerfristige Outcome der Betroffenen von kritischer Bedeutung ist. Aber genau dies ist datenbasiert nicht ausreichend gezeigt. Ich möchte jetzt nicht über einzelne Veröffentlichungen diskutieren, inwiefern sie das zeigen oder so nicht zeigen. Insgesamt liegen diese Daten nicht vor.

Um es noch einmal deutlich zu machen: Den Patienten ist es egal, ob sich ihr Hämatom zu 20, 30 oder 35 Prozent ausdehnt. Sie interessieren sich dafür, ob sie das Blutungsereignis überleben und wie sich in den folgenden Monaten ihr Behinderungsgrad, ihre funktionelle Beeinträchtigung, ihre neurologische Symptomatik darstellen. Sie würden sich nur dann für einen solchen Prozentwert interessieren, wenn gezeigt wäre, dass dieser Prozentwert sicher eine Bedeutung für das Leben oder die Symptomatik hat. Genau das ist nicht gezeigt. Wir sehen auch nicht in den frühen Todesfällen eine klare Tendenz, dass Andexanet hier maßgeblich etwas macht, anders als Herr Beyer-Westendorf das gerade gesagt hat. In allen patientenrelevanten Endpunkten, das können Sie unserer Bewertung entnehmen, den invasiven intrakraniellen Eingriffen, der funktionellen Beeinträchtigung, der neurologischen Symptomatik sehen wir keine Vorteile von Andexanet.

Ein Wort zu den Nachteilen: Die haben wir umfangreich in der Dossierbewertung beschrieben und basierend darauf den geringeren Nutzen abgeleitet. Ich bezweifle stark, ob diese Nachteile durch eine erneute prophylaktische Antikoagulation in den Griff zu bekommen sind; denn diese thrombotischen Ereignisse unter Andexanet zeigen sich im Median schon nach dreieinhalb Tagen, also sehr früh. Die Hälfte dieser Ereignisse ist bei Patienten aufgetreten, die schon diese prophylaktische Antikoagulation bekommen haben.

Ich möchte mit zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer schließen. Die erste Frage lautet: 21 Prozent der Patienten in der relevanten Teilpopulation erhielten eine hohe Dosis. Vor dem Hintergrund, das wissen wir aus den FDA-Analysen, dass die Dosishöhe anscheinend einen relevanten Einfluss auf die Nebenwirkungen hat, das heißt, mehr Todesfälle, mehr thrombotische Ereignisse unter hoher Dosis, möchten wir gerne wissen, wie viele der Patienten, die eine hohe Dosierung erhalten haben, diese nicht zulassungskonform erhalten haben. Abweichend von der Fachinformation war die Verabreichung einer hohen Dosis in der Studie auch dann bei Patienten vorgesehen, deren letzte Einnahme des Faktor-Xa-Inhibitors länger als 15 Stunden vor Randomisierung erfolgte bzw. bei denen der Zeitpunkt der letzten Einnahme unbekannt war. Das ist Frage 1.

Frage 2: Die Studie ANNEXA-I hat, wie ich vorhin erwähnt habe, sehr viele Fragen aufgeworfen. Es stellt sich die Frage, für welche Patienten und gegebenenfalls ab welcher Dosis Andexanet besonders große Gefahren birgt. Diese Frage hat auch die FDA formuliert. Gibt es innerhalb der Zulassungspopulation vielleicht doch Patientengruppen, das ist auch eine relevante Frage, die von Andexanet relevant profitieren? Spekuliert wird darüber, dass dies die Patienten mit einer rasch zunehmenden Hämatomexpansion und einem verhältnismäßig geringen Thromboserisiko sein könnten. Haben Sie hierzu weitere Informationen? – Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Preukschat. – Herr Heisser, bitte.

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Wenn Sie erlauben, möchte ich gerne zum Kommentar zur effektiven Hämostase insgesamt etwas sagen. Zu den Fragen speziell möchte ich an meine Kolleginnen übergeben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Uns sind im Grunde die Antworten auf die Fragen wichtig. Wenn Sie das unbedingt möchten, dann bitte, begrenzen Sie es aber auf das unbedingt Notwendige.

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Vielen Dank. – Zum einen haben wir in der Runde bereits gehört, der Endpunkt effektive Hämostase ist unmittelbar patientenrelevant. Es ist im Endeffekt so: Die haben eine symptomatische Gehirnblutung, kommen so in die Notaufnahme, und die Ausbreitung einer weiteren Blutung ist im Endeffekt sehr schädlich, weil unmittelbar Gehirngewebe zerstört wird. Deshalb ist es aus unserer Sicht unmittelbar patientenrelevant. Darüber hinaus gibt es noch den Zusammenhang mit der effektiven Hämostase ohne klinisches Outcome. In der Studie ANNEXA-I sieht man das sehr deutlich. Die Daten haben wir in der Stellungnahme aufbereitet.

Dazu möchte ich gerne noch anmerken: Besonders relevant ist es unabhängig vom Behandlungsarm. Im Endeffekt ist das die Betrachtung, bei der deutlich herauskommt, wie sich der Zusammenhang gestaltet. Das ist in der Literatur auch so wiedergegeben.

Zur Umsetzung an sich: Sie haben unter anderem in Ihrem IQWiG-Bericht die Arbeit von Bucher zitiert. Der wiederum verweist darauf, das ist völlig richtig, in der Literatur gibt es unterschiedliche Grenzwerte. Empfohlen werden sie aber gleichermaßen. Wenn Sie sich die Arbeiten anschauen, die von Ihnen selbst zitiert werden, die verweisen auf andere Arbeiten, die im Endeffekt das Ergebnis zeigen, dass jegliche Art Definition ein Prädiktor für schlechte Outcomes ist. Das ist klar in der Evidenz. Wenn Sie sich in der Stellungnahme die Literaturquelle 12 anschauen, diese wird von Bucher et al. in dem IQWiG-Bericht auch zitiert. Da ist der Zusammenhang, den ich beschrieben habe, genauso eindeutig wie in der Stellungnahme dargelegt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte auf die Frage antworten?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Ich wiederhole kurz: Es ging um die Dosierung in der Studie, richtig?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Preukschat, möchten Sie das noch einmal darlegen?

**Frau Preukschat:** Ja, gerne. 21 Prozent der Patienten erhielten eine hohe Dosis. Es gibt Vorgaben in der Fachinformation, wann eine hohe Dosis vorgesehen ist. Diese entsprechen nicht den Vorgaben in der Studie. Wie viele Patienten in der Studie, die eine hohe Dosierung erhalten haben, haben diese nicht zulassungskonform erhalten, hätten gemäß Fachinfo eigentlich diese hohe Dosierung nicht erhalten sollen?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Specht, möchten Sie dazu etwas sagen?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Das übernimmt Frau Dr. Riemann.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Dr. Riemann (AstraZeneca):** Es war so, dass sich die Empfehlung zur Dosierung in der Fachinformation geändert hat, während die Studie lief. Es ist jetzt so, dass es keine Empfehlung mehr gibt, wenn man nicht weiß, wann die letzte Dosis Faktor-Xa-Inhibitor gegeben wurde. Es ist aber trotzdem noch so, dass dann Andexanet alfa eingesetzt werden kann. Es ist den Ärzten überlassen, welche Dosierung sie wählen. Das heißt, das ist keine Frage, die man mit einer einfachen Zahl beantworten kann. Aber wie Sie gesagt haben, es betrifft nur etwas mehr als 20 Prozent der Patientinnen und Patienten, die überhaupt die hohe Dosis bekommen haben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Beyer-Westendorf, möchte Sie direkt zu diesem Faktor etwas sagen? Bitte.

**Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf (Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden):** Wenn wir über Dosierung und Fehldosierung sprechen, muss man sich den klinischen Kontext vor Augen

führen. Die Patienten kommen in die Notaufnahme. Ein Großteil von ihnen ist aphasisch. Teilweise sind die Patienten bewusstlos. Teilweise sind die Patienten vom Notarzt intubiert und nicht aussagefähig. Alle diese Informationen, Einnahmen in den letzten 4 Stunden, 8 Stunden, 18 Stunden, 24 Stunden, ist Kaffeesatzleserei. Wir wissen in den Studien wie in Alltagsdaten, dass diese Informationen bei ungefähr 40 Prozent der Patienten nicht vorliegen, und bei denen sie vorliegen, sind sie bei über 30 Prozent der Patienten nicht korrekt, wie sich im Nachhinein zeigt.

Das heißt, was wir jetzt machen, ist in den Rückspiegel schauen. Nachdem wir wissen, wie das alles gelaufen ist, schauen wir in die Statistiken dieser Studie. Wir müssen aber eine Ex-ante-Position einnehmen. Wir stehen am Patientenbett. Es kommt ein Patient mit einem Schlaganfallsymptom. Das CT sagt uns, das ist eine Hirnblutung. Irgendjemand sagt uns, ich habe in dem Medikamentenplan gesehen, dass der Patient Apixaban oder Rivaroxaban einnimmt. Das ist das, was wir als Ärzte in die Hand bekommen, und dann fangen wir an zu handeln.

Es ist absolut schwierig, die Dosis in dieser Situation richtig hinzubekommen, weil diese ganzen Zeitangaben in aller Regel, wie gesagt, bei mehr als der Hälfte der Patienten, wenn man sich das Gesamtkollektiv anschaut, einfach nicht zutreffend sind. Das heißt, wenn man sich die Wirksamkeits- und Sicherheitsunterschiede zwischen den Dossierungen anschaut, gibt es die Forestplots in der ANNEXA-I-Studie. Ich glaube, wir sollten dieses Thema jetzt nicht überbewerten, weil wir die Tatsache nicht werden ändern können, dass Notfallpatienten mit sehr wenigen Informationen das primär versorgende Krankenhaus erreichen und dass der Notarzt oder der Notfallbehandler in Unkenntnis vieler Biomarker und Tabletteneinnahmezeitpunkten usw. agieren muss.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für diesen Hinweis. – Frau Preukschat, möchten Sie noch einmal nachfassen, oder soll das so stehen bleiben?

**Frau Preukschat:** Meine Frage zielte darauf ab, ob man diese Patienten, die eine hohe Dosis in der Studie bekommen haben und die im Hinblick auf Mortalität und thrombotische Ereignisse, das zeigen die FDA-Analysen, tendenziell ein schlechteres Outcome hatten, irgendwie noch charakterisieren kann. Aber das ist anscheinend nicht der Fall. – Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Specht, bitte.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Dazu möchte ich gerne ergänzen. Wir erkennen an, dass sowohl das Setting als auch die Dosierung komplex ist. Zum Protokoll: Es gibt eine weitere Auflage der EMA. Es wird eine Phase-I-Studie an gesunden Probanden geben, die das Thema Dosierung adressiert. Wir werden dazu in Zukunft weitere Erkenntnisse gewinnen. Das Thema wird angegangen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. – Frau Preukschat, ist das beantwortet?

**Frau Preukschat:** Ich hatte noch diese zweite Frage, was man denn noch weiß. Das hängt auch mit der Dosis zusammen. Für welche Patienten ist Andexanet gegebenenfalls am gefährlichsten, und gibt es Gruppen, die gegebenenfalls doch relevant profitieren? Wie schätzt man das ein? Aber ich nehme an, dass wir dazu keine weiteren Informationen bekommen werden.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Specht bestätigt das. – Wir gehen in der Frageliste weiter. Frau Schütt, bitte.

**Frau Dr. Schütt:** Ich trete von meiner Wortmeldung zurück. Das IQWiG hat alle unsere Fragen im Prinzip angesprochen. Von daher hat sich das erledigt. – Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Es ist zwar schon angeklungen, aber wir haben eine Nachfrage zu den zwei Endpunkten neurologische Symptomatik bzw. der Glasgow Coma Scale. Hier lagen zum Teil Daten über nur 12 Stunden vor. Die Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Bei der Glasgow Coma Scale waren die Rücklaufquoten zu gering, auch die Zeit wurde kritisiert. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Sie haben noch Daten in Kombination mit der neurologischen Symptomskala nachgereicht. Das würde uns noch interessieren. Von den Experten interessiert uns die kurze Rückmeldung zur Frage 12 Stunden-, 30 Tage-Erhebung und wie relevant die neurologische Symptomatik für die Patienten ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte und kann dazu etwas sagen? – Herr Heisser, bitte.

**Herr Dr. Heisser (AstraZeneca):** Ich kann das gerne übernehmen. Zunächst zu den Rücklaufquoten: Wir haben bereits gehört, das Setting ist sehr schwierig. Im Endeffekt spiegelt das genau das wider. Die Patientinnen und Patienten sind in einer schwierigen Situation. Man muss damit rechnen, dass man in dieser Situation nicht alle Daten vollumfassend generieren kann.

In der zweiten Frage ging es darum, was wir nachgereicht haben. Auch dazu in aller Kürze: Es geht um den Zusammenhang des Erreichens der effektiven Hämostase gemäß Definition in der Studie und den klinischen Outcomes unabhängig vom Behandlungsarm. Das liegt in der Stellungnahme zum einen für das Gesamtüberleben, für diesen mRS-Score und zu guter Letzt für diesen NIHSS-Score vor, also die beiden neurologischen Outcomes in der Studie.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Beyer-Westendorf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf (Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden):** Ich habe vorhin gesagt, dass es Kurzzeiteffekte bis zu 72 Stunden gibt, die eindeutige Trends zeigen, auch was klinisch relevante Endpunkte angeht. Das Folgende, was ich sage, ist nicht publiziert. Ich habe folgendes Problem: Es gibt diese verschiedenen Populationen. Es gibt die primary efficacy population, die extended population, die Dossierpopulation. Für mich als Kliniker ist extrem schwer zu überblicken, welche Daten dem IQWiG zur Verfügung gestellt wurden oder was die Firma nachgelegt hat.

Ich kann Ihnen nur sagen, in der EMA-Anhörung, in der ich als Experte dabei gewesen bin, sind folgende Daten präsentiert worden: NIHSS, das ist der Schlaganfallschweregrad, eine Verschlechterung > 7 Punkte nach 12 Stunden, Andexanet bei 12 Prozent der Patienten ist Usual Care bei 17 Prozent, also ein absoluter Unterschied von 5 Prozent zugunsten von Andexanet Schlaganfallschweregrad zu 12 Stunden. Nach 24 Stunden waren das 10 Prozent Andexanet, 17 Prozent Usual Care. Das heißt, ein absoluter Unterschied von 7 Prozent zugunsten von Andexanet. Nach 72 Stunden sind das 7 Prozent bei Andexanet und 13,2 Prozent bei Usual Care gewesen. Das sind nochmals 6 Prozent absoluter Unterschied.

Das heißt, in den ersten 72 Stunden ist es egal, ob Sie nach 12, 24 oder nach 72 Stunden schauen, die Patienten waren neurologisch deutlich besser gestellt, wenn sie primär mit Andexanet behandelt wurden als mit Standard of Care. Wie ich gesagt habe, bis zu Tag 30 verwässern diese Signale durch diesen Survivorship Bias von diesen Patienten und durch Therapielimitierungen, Pneumonien und was weiß ich nicht alles.

Ich glaube, dass das ein ganz wichtiger Aspekt ist. Genau derselbe Aspekt, das möchte ich auch sagen, bezieht sich auf die initiale 72-Stunden-Sterblichkeit. Wenn Sie sich das anschauen, in den ersten 72 Stunden sind 6 Prozent unter Andexanet und 7 Prozent unter Usual Care verstorben. Aber thrombotische Events sind von diesen Verstorbenen in den beiden Gruppen insgesamt ein einziger gewesen. Ein einziger Patient in der gesamten Studie ist in den ersten 72 Stunden an einer Thromboembolie verstorben. Es sind aber in den ersten 72 Stunden insgesamt 33 Patienten oder 5 Prozent unter Andexanet, 7 Prozent unter Usual Care an einer blutungsassoziierten Sterblichkeit verstorben.

Wenn es um die ersten drei Behandlungstage geht, dann sehen wir starke Trends zu einem neurologischen Vorteil nach 12, 24 und 72 Stunden. Wir sehen eine starke Betonung der blutungsassoziierten Sterblichkeit und eine Irrelevanz tödlicher thrombotischer Ereignisse in den ersten 72 Stunden. Das ist das, was mich als Akutmediziner am Krankenbett bewegt.

**Herr Dr. Niemann:** Danke schön. – Herr Hälbig hat zurückgezogen. Herr Grenz von der KBV, bitte.

**Herr Dr. Grenz:** Ich habe drei sehr praktische Fragen. Zum letzten Einnahmezeitpunkt: Warum wird nicht standardmäßig aktivierter Faktor Xa gemessen? Die Halbwertszeiten dieser Medikamente sind sehr kurz. Meine zweite Frage geht in Richtung neurologische Defizite an die Experten. Wie lange nach Blutungsereignis sind bleibende neurologische Defizite sicher beurteilbar? Wann kann man sagen, das Defizit bleibt und hat sich stabilisiert? Die dritte Frage an den pU ist eine sehr persönliche Frage. Wenn Andexanet alfa so überlegen ist, warum wird es nicht für alle drei Xabane zur Verfügung gestellt? – Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wir beginnen mit den Klinikern. Wer möchte oder kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (DGHO):** Das neurologische Outcome in der Studie ist für die Akutphase beurteilt worden. Für den Patienten ist, das ist in den anderen Schlaganfallstudien so, der sogenannte Rankingscale, der nach 30 und 90 Tagen erhoben wird, relevant. Diese Daten fehlen in diesem Kollektiv aufgrund der problematischen Studienauswertung, was aus meiner Sicht schade ist. Ich glaube, dass man klinisch, wenn man das ausgewertet hätte, einen Vorteil gesehen hätte, der sich jetzt in der Mortalität nicht niedergeschlagen hat. Aber das ist deutlich später. 30 und 90 Tage ist das, was klassischerweise publiziert wird.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für diese Erläuterung. – Herr Professor Beyer-Westendorf, haben Sie sich gemeldet?

**Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf (Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden):** Ich habe mich nicht gemeldet. Ich stimme mit Herrn Klamroth komplett überein.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt noch einmal der pharmazeutische Unternehmer zu der Frage. Frau Wenk-Andres, bitte.

**Frau Dr. Wenk-Andres (AstraZeneca):** Ich möchte etwas zur Dosierung bzw. zur Spiegelmessung sagen, nach der gefragt wurde. Es ist so, dass in einem Standardsetting, also Real World, diese Messung in den meisten Krankenhäusern nicht schnell genug ist, um sofort handeln zu können. Es gibt Häuser, die es schaffen, den Spiegel der Antifaktor-Xa-Aktivität schnell genug zu messen, um eine Dosierungsentscheidung zu treffen, wenn man die daran knüpfen würde. Aber in der Realität ist es oftmals nicht machbar. Deshalb gibt es diese Dosierungsempfehlungen, die auf dem Einnahmezeitpunkt und der Dosierung basieren.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Wenk-Andres. – Herr Grenz, ist damit die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Grenz:** Haben Sie vielen Dank. Das waren zwei von drei Antworten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Das ist eine gute Quote im Verhältnis. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Warum ist das auf Rivaroxaban und Apixaban eingeschränkt? Warum ist Edoxaban nicht von der Zulassung umfasst? Was führt dazu, dass die Zulassung so ausgesprochen wurde?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Wenk-Andres, bitte.

**Frau Dr. Wenk-Andres (AstraZeneca):** Ich kann das noch einmal in Perspektive setzen. Bei der ANNEXA-4-Studie gab es auch Edoxaban und Enoxaparin. In Japan gibt es die Zulassung dafür. Die EMA hat verlangt, dass dazu extra Studiendaten gesammelt werden. In ANNEXA-I war der

Anteil an Patienten nicht groß genug, dass die EMA gesagt hat, das Kollektiv reicht aus, um eine vernünftige Bewertung, diese Abwägung Nutzen/Benefit, zu machen, ob es in diesem Kollektiv sinnvoll ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Wenk-Andres. – Herr Professor Beyer-Westendorf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Beyer-Westendorf (Uniklinik Carl-Gustav Carus, Dresden):** Ich finde das eine wichtige Frage von Herrn Grenz und von Frau Bickel. Ich kann Ihnen aus klinischer Sicht sagen, ich setze die Substanz bei Edoxaban seit Jahren bei intrakraniellen Blutungen ein. Das ist Off-Label, wie alles andere auch Off-Label ist. Ich habe einfach diesen Patienten nichts anderes anzubieten. Für mich als Kliniker sind die Daten aus ANNEXA-4 und ANNEXA-I und die klinischen Erfahrungen ausreichend. Ich habe bis jetzt jedes Mal vom MDK die Kostenübernahme für mein Haus durchsetzen können. Das geht immer über den MDK, weil es eine Off-Label-Therapie ist. Aber alle Leute nah am Patientenbett sind sich einig, dass wenn es um die Wurst geht, wie der Sachse sagen würde, wenn es wirklich darum geht, das Leben für diesen Patienten zu retten, dass der Unterschied zwischen Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban nicht therapieentscheidend sein sollte.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Wir haben unsere Zeit schon überzogen, aber wir wollen niemandem das Wort abschneiden. Ist das damit beantwortet, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Damit können Sie, Frau Specht, gerne noch einmal zusammenfassen, was aus Ihrer Sicht an der umfangreichen Diskussion wichtig war, die wir in der letzten Stunde geführt haben, und damit ein Schlusswort sprechen.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Herzlichen Dank für die Möglichkeit. – Wir haben in der Tat sehr viel diskutiert und vielen Dank an alle Beteiligten. Aus unserer Sicht zwei wichtige Aspekte: Zum einen: Wenn wir über den primären Endpunkt sprechen, das ist die Hämatomexpansion über 20 oder 35 Prozent bei 12 Stunden, ist das kein Surrogat. Das ist ein patientenrelevanter Endpunkt per se. Wir sprechen hier über eine zusätzliche Schädigung der Gehirnmasse. Das ist per se patientenrelevant und kein Surrogat.

Ich werde die Abwägung Nutzen versus Risiko mit Zahlen untermauern. Auf zwei Patienten, bei denen die Blutung zusätzlich mit Andexanet alfa gestoppt werden kann, kommt lediglich ein Patient, bei dem potenziell thrombotische Ereignisse auftreten, die gegebenenfalls auch adressiert werden können. An dieser Stelle ist es eindeutig, dass der Nutzen des Präparats überwiegt. – Damit schließe ich und bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Specht. – Damit sind wir am Ende dieser Anhörung. Wir haben etwas überzogen, aber das war die Sache wert. Wir konnten diese Dinge umfangreich erörtern, dafür allen Beteiligten herzlichen Dank. Ich bedanke mich besonders bei den klinischen Experten für ihre Expertise und Hinweise. Wir werden das, was wir heute gehört haben, intensiv weiter erörtern und daraus unsere Schlüsse ziehen. Bis dahin darf ich mich bei Ihnen bedanken, Ihnen einen guten Tag wünschen und schließe hiermit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 14:57 Uhr



**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2025-B-114z Andexanet alfa**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Andexanet alfa**

**[Aufhebung der Antikoagulation mit einem Faktor-Xa-Inhibitor aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

keine

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Andexanet alfa V03AB38 Ondexxya®	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Zur Anwendung bei erwachsenen 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.
<i>Für das Anwendungsgebiet sind neben Andexanet alfa keine Arzneimittel zugelassen.</i>	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-114z (Andexanet alfa)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 9. Mai 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen .....	17

## **Abkürzungsverzeichnis**

4F-PCC	4-Faktor Prothrombin Complex Concentrate
aPCC	activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	Prothrombin Complex Concentrate
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Zur Anwendung bei erwachsenen 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.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Aufhebung der Antikoagulation* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 07.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2224 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. *Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet.* Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Orso D et al., 2024 [3].

Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis

PROSPERO: CRD42024548768

#### Fragestellung

primary aim of our systematic review was to verify which drug (Andexanet alpha or 4F-PCC) is more effective in reducing short-term all-cause mortality in anticoagulation reversal

#### Methodik

##### Population:

- Erwachsene, die mit DOAKs behandelt werden und deren Wirkung aufgehoben werden muss

##### Intervention:

- Andexanet alpha

##### Komparator:

- 4F-PCC

##### Endpunkte:

- Mortalität, thromboembolische Ereignisse

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, CINHAL, k.A. zum Recherchedatum

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB-2, ROBINS-I

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22, davon 1 RCT (ANNEXA-I), 21 retrospektive Studien, davon 5 mit Propensity Score Matching
- Hier nur RCT-Ergebnisse dargestellt

## Charakteristika der Population/Studien:

**Table 1** Characteristics of the studies included in the systematic review. Characteristics of the studies included in the systematic review. "Disability" refers to the number of patients with Rankin scores above 3. The brackets indicate the percentages relative to the total population

Study	Design	Indication	Population	AA Group (%)	4F-PCC Group (%)	Deaths AA group (%)	Deaths 4F-PCC group (%)	Disability AA group	Disability 4F-PCC group	Thromboembolic events AA group (%)	Thromboembolic events 4F-PCC group (%)
<i>Controlled studies</i>											
Connolly SJ 2024	RCT	ICH	530	263 (49.6)	267 (50.4)	73 (13.8)	68 (12.8)			27 (5.1)	15 (2.8)
Costa OS 2022	PSM	ICH	202	107 (53)	95 (47)	10 (5)	14 (6.9)			2 (1)	0 (0)
Parsels KA 2022	PSM	ICH	52	26 (50)	26 (50)					7 (13.5)	3 (5.8)
Keinath JJ 2023	PSM	non-ICH	340	170 (50)	170 (50)	28 (8.2)	23 (6.8)			9 (2.6)	8 (2.4)
Sutton SS 2023	PSM	non-ICH	255	85 (33.3)	170 (66.7)	9 (3.5)	43 (16.9)				
Cohen AT 2021	PSM	mixed	410	322 (78.5)	88 (21.5)	47 (11.5)	30 (7.3)				
<i>Retrospective studies</i>											
Barra ME 2020	Retrospective	ICH	29	18 (62.1)	11 (37.9)	4 (13.8)	7 (24.1)	10 (34.5)	1 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.4)
Pham H 2022	Retrospective	ICH	109	47 (43.1)	62 (56.9)	16 (14.7)	13 (11.9)	9 (8.3)	5 (4.6)	4 (3.7)	6 (5.5)
Siepen BM 2024	Retrospective	ICH	243	180 (74.1)	63 (25.9)	11 (4.5)	12 (4.9)			20 (8.2)	6 (2.5)
Schmidt LE 2022	Retrospective	non-ICH	85	33 (38.8)	52 (61.2)	6 (7.1)	9 (10.6)			6 (7.1)	2 (2.4)
Oh ES 2023	Retrospective	ICH	24	9 (37.5)	15 (62.5)	0 (0)	2 (8.3)				
Troyer C 2023	Retrospective	ICH	46	31 (67.4)	15 (32.6)	4 (8.7)	5 (10.9)			2 (4.3)	0 (0)
Vestal ML 2022	Retrospective	ICH	56	21 (37.5)	35 (62.5)	6 (10.7)	14 (25)			3 (5.4)	11 (19.6)
Stevens VM 2021	Retrospective	non-ICH	32	16 (50)	16 (50)	2 (6.25)	5 (15.6)			4 (12.5)	3 (9.4)
Sadek E 2024	Retrospective	non-ICH	324	59 (18.2)	265 (81.8)	15 (4.6)	49 (15.1)				
Irizarry-Gatell VM	Retrospective	ICH	89	23 (25.8)	66 (74.2)	5 (5.6)	17 (19.1)				
Lipski M 2022	Retrospective	ICH	70	23 (32.9)	47 (67.1)	7 (10)	13 (18.6)			5 (7.1)	8 (11.4)
Singer AJ 2023	Retrospective	mixed	100	50 (50)	50 (50)	8 (8)	9 (9)			7 (7)	8 (8)
Huttner HB 2022	Retrospective	ICH	182	85 (46.7)	97 (53.3)	14 (7.7)	20 (11)	44 (24.2)	67 (36.8)	11 (6)	8 (4.4)
Ammar AA 2021	Retrospective	ICH	44	28 (63.6)	16 (36.4)	11 (25)	6 (13.6)			2 (4.5)	0 (0)
Milioglou I 2022	Retrospective	ICH	45	23 (51.1)	22 (48.9)	11 (24.4)	10 (22.2)				
Koo SJ 2024	Retrospective	non-ICH	183	84 (45.9)	99 (54.1)	10 (5.5)	20 (10.9)			6 (3.3)	7 (3.8)

Characteristics of the studies included in the systematic review. "Disability" refers to the number of patients with Rankin scores above 3. The brackets indicate the percentages relative to the total population  
AA, Andexanet alpha; ICH, intracranial haemorrhage; RCT, randomized controlled trial; 4F-PCC, Four-factor prothrombin complex concentrate

## Qualität der Studien:

- Alle Studien mit unklarem oder hohem Verzerrungspotential

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Gonnolly SJ 2024	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
⊖ Some concerns  
⊕ Low

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Costa OS 2022	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Parsels KA 2022	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Keinath JJ 2023	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Sutton SS 2023	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖
Cohen AT 2021	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
⊗ Serious  
⊖ Moderate  
⊕ Low

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Barra ME 2020	⊗	⊗	⊕	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Pham H 2022	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Siepen BM 2024	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Schmidt LE 2022	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Oh ES 2023	⊖	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Troyer C 2023	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Vestal ML 2022	⊖	⊗	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊗
Stevens VM 2021	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Sadek E 2024	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Irizarry-Gatell VM	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Lipski M 2022	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Singer AJ 2023	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Huttner HB 2022	⊗	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Ammar AA 2021	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Milloglou I 2022	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖
Koo SJ 2024	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
⊗ Critical  
⊗ Serious  
⊖ Moderate  
⊕ Low

### Studienergebnisse:

- Mortalität:
  - Keine signifikanten Unterschiede
- Thromboembolische Ereignisse:
  - Höheres Risiko in Andexanet-Gruppe: RR 1,83 (95%-CI 1,00-3,36), 1 RCT (N=530)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Considering a large group of both retrospective and controlled studies, Andexanet alpha did not show a statistically significant advantage over 4F-PCC in terms of mortality. In the analysis of the controlled studies alone, Andexanet alpha is associated with an increased risk of thromboembolic events.

### Kommentare zum Review

Es wurden lediglich die Ergebnisse des einzigen RCT dargestellt.

### 3.3 Leitlinien

**Nast A et al., 2021 [1].**

*Deutsche Dermatologische Gesellschaft u.a.*

S3-Leitlinie Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut

#### Zielsetzung/Fragestellung

Sicherstellung der Patientensicherheit und Optimierung der Lebensqualität, des Aufwands und der Kosten für den Patienten im Rahmen des perioperativen Managements bei dermatochirurgischen Operationen, Reduktion der für das Gesundheitssystem entstehenden Kosten durch Arztkonsultation, Medikamentenverordnungen, Laboruntersuchungen und Überweisungen, Reduktion des Aufwands in der Versorgung für den Arzt, Reduktion der Divergenz in der Patientenversorgung, Abbau von Unsicherheiten / Vereinheitlichung des Informationsstandes bei Patienten, Ärzten und Gutachtern bzgl. des perioperativen Managements von Antikoagulation.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patient/innen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: ja;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: ja;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: nein, Konsensusempfehlungen zu DOAK;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja, gültig bis 31.12.2025.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Jan.-Feb. 2020, Medline, GIN, NICE, AWMF

##### LoE

- Keine Angaben

##### GoR

- Konsensstärke

##### Sonstige methodische Hinweise

- Konsensusempfehlungen aufgrund fehlender Evidenz

#### 3.1.2 Direkt wirkende Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)

Empfehlung zu „DOAK“	Stärke	Zustimmung
Bei kleinflächigen Curettagen und Stanzbiopsien an der Haut <b>solte</b> eine Medikation mit DOAKs weitergeführt werden.	↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung zu Apixaban und Dabigatran bei Eingriffen ohne höheres Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung	Stärke	Zustimmung
Die übliche Einnahme von Apixaban und Dabigatran erfolgt zweimal täglich. Bei einer Operation an der Haut, bei der <i>kein höheres Risiko einer</i>	O	Starker Konsens (100 %)
<p><i>interventionspflichtigen postoperativen Blutung besteht, kann erwogen werden</i> die Einnahme fortzuführen oder einen Abstand von 12 Stunden zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten. Das heißt eine reguläre Einnahme wird ausgesetzt (siehe Abbildungen 4 und 5).</p> <p>Die Therapiefortführung <b>sollte</b> dann mit der darauffolgenden regulären abendlichen Einnahme erfolgen.</p>	↑	Starker Konsens (100 %)
Empfehlung zu Apixaban und Dabigatran - höheres Risiko	Stärke	Zustimmung
<p>Die übliche Einnahme von Apixaban und Dabigatran erfolgt zweimal täglich. Bei einer Operation an der Haut, bei der ein <i>höheres Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung besteht, kann erwogen werden</i> die Einnahme fortzuführen oder einen 12-24h Abstand zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten. Das heißt eine oder zwei reguläre Einnahmen werden ausgesetzt (siehe Abbildungen 4 und 5)</p> <p>Die Therapiefortführung <b>sollte</b> dann mit der darauffolgenden regulären abendlichen Einnahme erfolgen.</p>	O	Starker Konsens (100 %)
<p>Die Therapiefortführung <b>sollte</b> dann mit der darauffolgenden regulären abendlichen Einnahme erfolgen.</p>	↑	Starker Konsens (100 %)
Empfehlung zu Edoxaban und Rivaroxaban	Stärke	Zustimmung
Bei einer Operation an der Haut, <b>kann erwogen werden</b> die Einnahme fortzuführen oder einen 24h Abstand zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten, das heißt bei regulärer abendlicher Einnahme wird pausiert (ausgesetzt), bei regulärer morgendlicher Einnahme erfolgt die Einnahme 1 h nach dem Eingriff (siehe Abbildung 6).	O	Starker Konsens (100%)



Empfehlung zu „Umgang mit DOAK bei OP an der Haut mit erhöhtem Risiko und eingeschränkter Nierenfunktion“	Stärke	Zustimmung
<p>Bei Operationen an der Haut mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe Tabelle ‚Risikoeinteilung‘) <b>können</b> für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion längere Einnahmepausen <b>erwogen werden</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 15-29 ml/min: mindestens 36h.</li><li>• Dabigatran bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 50-79 ml/min: mindestens 36h</li><li>• Dabigatran bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min: mindestens 48h</li></ul>	O	Starker Konsens (100 %)

**Grottke O et al., 2024 [2].**

*European Society of Anaesthesiology and Intensive Care*

Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding

### Zielsetzung/Fragestellung

This guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) aims to provide evidence-based recommendations and suggestions on how to manage patients on DOACs undergoing urgent or emergency procedures including the treatment of DOAC-induced bleeding.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: ja;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: ja;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja, allerdings nicht bezogen auf Studientyp;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: keine Angaben.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Feb. 2021 in Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos

#### LoE / GoR

- GRADE

Grade of Recommendation	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence
<b>1A</b> Strong recommendation, high quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Consistent evidence from well performed randomised, controlled trials or over-whelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.
<b>1B</b> Strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from randomised, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.
<b>1C</b> Strong recommendation, low quality evidence	Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomised, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.
<b>2A</b> Weak recommendation = suggestion, high quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens.	Consistent evidence from well performed randomised, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.
<b>2B</b> Weak recommendation = suggestion, moderate quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens.	Evidence from randomised, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.
<b>2C</b> Weak recommendation = suggestion, low quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may be closely balanced with risks and burdens.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomised, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.
<b>3</b> Clinical practice statement	High uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may outweigh risks and burdens.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, case reports or extrapolated from other settings and populations from trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Methodisches Vorgehen entsprechend LL-Prozess der European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)

## Empfehlungen

**Clinical scenario:** Adults undergoing urgent surgery with DOAC therapy. Should the prevention and/or management of DOAC induced bleeding with antidotes and nonspecific haemostatic agents (PCC, aPCC) be based on DOAC level monitoring?

- R 3.4** When urgent surgery with high risk of bleeding cannot be delayed, and if relevant residual concentration of FXa inhibitors is suspected, andexanet alfa, PCC or aPCC is suggested without waiting for DOAC level monitoring. However, a pre-dose lab sample should be taken. (3)
- R 3.5** In urgent surgery with a high risk of bleeding, the plasma concentrations of DOACs above 50 ng ml<sup>-1</sup> may be considered for haemostatic or antidote intervention. (3)
- R 3.6** In cardiac surgery under FXa inhibitors, we recommend not to use andexanet alfa. The use of haemadsorption filters may be considered. (3)

**Clinical scenario:** DOAC-treated adult patients with traumatic and nontraumatic intra cerebral haemorrhage without need for surgery. Are antidotes or nonspecific haemostatic agents indicated for DOAC-treated patients with traumatic and nontraumatic ICH without need for surgery?

- R 5.3** We suggest the use of andexanet alfa or PCC to prevent increasing haematoma volume following apixaban and rivaroxaban-associated intracerebral bleeding. If andexanet alfa or PCC are not available, aPCC may be considered. (2C)
- R 5.4** PCC may be considered for patients taking edoxaban. (3)

**Clinical scenario:** Adult patients under FXa inhibitor therapy, who present with severe bleeding in urgent surgical or nonsurgical settings. Should andexanet alfa or PCC, aPCC or rFVIIa be used to manage FXa inhibitor-associated bleeding in urgent surgical or nonsurgical settings?

- R 7.1** We recommend that PCC or andexanet alfa should be considered in patients under FXa inhibitor therapy presenting with severe bleeding. However, the superiority of one agent over another has not been demonstrated. (1C)
- R 7.2** In the absence of the availability of andexanet alfa and PCC, aPCC may be considered in patients under FXa inhibitor therapy presenting with severe bleeding. (2C)
- R 7.3** Due to the paucity of clinical data, we are unable to provide any recommendation for the use of rFVIIa in patients under FXa inhibitor therapy presenting with severe bleeding. (3)

**Clinical scenario:** Invasive nonsurgical procedures with a high risk of bleeding under DOAC therapy in adults. Should reversal agents be used before an urgent invasive procedure, including regional anaesthesia, aortic stent placement, and so forth?

- R 9.2** Andexanet alfa has not been investigated before urgent invasive procedures. We are unable to provide any recommendation for the use of andexanet alfa nor for any haemostatic agents. (3)

## Referenzen aus Leitlinien

### Referenzen zu R 3.4-3.6

- 10 Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al., ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326–1335.
- 24 Erdoes G, Martinez Lopez De Arroyabe B, Bolliger D, et al. International consensus statement on the perioperative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery. *Anaesthesia* 2018;73:1535–1545.
- 56 Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:623–627.
- 58 Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, et al., ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for specific anticoagulation reversal in patients with acute bleeding during treatment with edoxaban. *Thromb Haemost* 2022; 122:998–1005.
- 59 Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol* 2019; 94:697–709.
- 60 Schultz NH, Tran HTT, Bjornsen S, et al. The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor. *Thromb J* 2017; 15:6.
- 61 Shaw JR, Carrier M, Dowlatshahi D, et al. Activated prothrombin complex concentrates for direct oral anticoagulant-associated bleeding or urgent surgery: hemostatic and thrombotic outcomes. *Thromb Res* 2020;195:21–28.
- 62 Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, et al. Prothrombin complex concentrate before urgent surgery in patients treated with rivaroxaban and apixaban. *Acta Haematol* 2020; 143:266–271.
- 63 Beynon C, Olivares A, Gumbinger C, et al. Management of spinal emergencies in patients on direct oral anticoagulants. *World Neurosurg* 2019; 131:e570–e578.
- 64 Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, et al. Predictors of bleeding in the perioperative anticoagulant use for surgery evaluation study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e017316.
- 65 Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19:446–451.

### Referenzen zu R 5.3 und 5.4

- 77 Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, et al. Evaluation of direct oral anticoagulant reversal agents in intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2240145.
- 78 Huttner HB, Gerner ST, Kuramatsu JB, et al. Hematoma expansion and clinical outcomes in patients with factor-Xa inhibitor-related atraumatic intracerebral hemorrhage treated within the ANNEXA-4 trial versus real-world usual care. *Stroke* 2022; 53:532–543.
- 79 Jaspers T, Shudofsky K, Huisman MV, et al. A meta-analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in the treatment of factor Xa inhibitor-related major bleeding. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5:e12518.

- 80 Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706–1712.
- 81 Nederpelt CJ, Naar L, Krijnen P, et al. Andexanet alfa or prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor reversal in acute major bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2021;49:e1025–e1036.
- 82 Allison TA, Lin PJ, Gass JA, et al. Evaluation of the use of low-dose 4-factor prothrombin complex concentrate in the reversal of direct oral anticoagulants in bleeding patients. *J Intensive Care Med* 2020;35:903–908.
- 83 Brown CS, Scott RA, Sridharan M, et al. Real-world utilization of andexanet alfa. *Am J Emerg Med* 2020; 38:810–814.
- 84 Korobey MJ, Sadaka F, Javed M, et al. Efficacy of 4-factor prothrombin complex concentrates in factor Xa inhibitor-associated intracranial bleeding. *Neurocrit Care* 2021; 34:112–120.
- 85 Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016; 73:169–177.
- 86 Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, et al. The role of FEIBA in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016;24:413–419.

#### Referenzen zu R 7.1-7.3

- 13 Panos NG, Cook AM, John S, et al., Neurocritical Care Society Pharmacy Study Group. Factor Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage: results from a multicenter, observational cohort receiving prothrombin complex concentrates. *Circulation* 2020; 141:1681–1689.
- 14 Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018; 118:842–851.
- 80 Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706–1712.
- 93 Nederpelt CJ, Naar L, Sylvester KW, et al. Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa. *J Thromb Haemost* 2020; 18:2532–2541.
- 94 Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al., ANNEXA-4 Investigators. Hemostatic efficacy and anti-FXa (factor Xa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke* 2021; 52:2096–2105.
- 95 Giovino A, Shomo E, Busey KV, et al. An 18-month single-center observational study of real-world use of andexanet alfa in patients with factor Xa inhibitor associated intracranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 195:106070.
- 96 Engelbart JM, Zepeski A, Galet C, et al. Safety and effectiveness of factor eight inhibitor bypassing activity for direct oral anticoagulant-related hemorrhage reversal. *Am J Emerg Med* 2019; 37:214–219.
- 97 Hunt AR, Coffeen SN, Shiltz DL, et al. Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) reversal for apixaban and rivaroxaban in patients with acute intracranial and nonintracranial hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2021; 55:1455–1466.
- 98 Whitaker C, McKinney A, Bollig R, et al. Incidence of thrombotic complications related to weight-based dosing of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for reversal of apixaban and rivaroxaban in obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2022; 53:861–867.
- 99 Castillo R, Chan A, Atallah S, et al. Treatment of adults with intracranial hemorrhage on apixaban or rivaroxaban with prothrombin complex concentrate products. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51:151–158.
- 101 Coleman CI, Dobesh PP, Danese S, et al. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. *Future Cardiol* 2021; 17:127–135.
- 102 Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score overlap weighted analysis. *Crit Care* 2022; 26:180.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)  
am 06.03.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors] explode all trees
2	(factor NEXT Xa NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR (FXaI OR "anti-Xa" OR "anti factor Xa" OR Xaban*):ti,ab,kw
3	(direct NEXT oral NEXT anticoagula*):ti,ab,kw OR ("direct-acting" NEXT oral NEXT anticoagula*):ti,ab,kw OR (DOAC):ti,ab,kw OR (new NEXT oral NEXT anticoagula*):ti,ab,kw OR (NOAC):ti,ab,kw
4	(anticoagula* OR (anti NEXT coagula*)):ti
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees
7	(h*emorrhage OR bleed*):ti,ab,kw
8	MeSH descriptor: [Antidotes] explode all trees
9	(revers* OR antidot* OR neutrali* OR remov*):ti,ab,kw
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	MeSH descriptor: [Anticoagulation Reversal] explode all trees
13	MeSH descriptor: [Anticoagulation Reversal Agents] explode all trees
14	#11 OR #12 OR #13 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present
15	#11 OR #12 OR #13 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present
16	#14 NOT #15

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 06.03.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	Anticoagulants[mh]
2	Factor Xa Inhibitors[mh] OR Factor Xa Inhibitors[pa]
3	anticoagulant*[tiab] OR anti-coagulant*[tiab] OR anticoagulation*[tiab] OR anti-coagulation*[tiab] OR DOAC[tiab] OR NOAC[tiab]
4	"factor Xa inhibitor*" [tiab] OR FXaI [tiab] OR "anti-Xa" [tiab] OR "anti-FXa*" OR "anti factor Xa" [tiab] OR "Xaban*" [tiab]

#	Suchschritt
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews</b>
9	"direct oral anticoagula*"[tiab] OR "direct-acting oral anticoagula*"[tiab] OR DOAC[tiab] OR "new oral anticoagulant*" OR NOAC[tiab]
10	anticoagulant*[ti] OR anti-coagulant*[ti] OR anticoagulation*[ti] OR anti-coagulation*[ti]
11	#2 OR #4 OR #9 OR #10
12	Hemorrhage[mh]
13	bleed*[tiab] OR hemorrhag*[tiab] OR haemorrhag*[tiab]
14	antidotes[mh]
15	revers*[tiab] OR antidot*[tiab] OR neutrali*[tiab] OR remov*[tiab]
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#11 AND #16
18	Anticoagulation Reversal[mh] OR Anticoagulant Reversal Agents[mh]
19	#17 OR #18
20	(#19) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR

#	Suchschritt
	biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
21	(#20) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	(#21) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
23	(#22) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
24	(#23) NOT (#8)
25	(#24) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
26	#24 NOT #25

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.03.2025**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-085. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-085l\\_S3\\_Umgang-mit-Antikoagulantien-Thrombozytenaggregationshemmern-Operationen-Haut\\_2021-03\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-085l_S3_Umgang-mit-Antikoagulantien-Thrombozytenaggregationshemmern-Operationen-Haut_2021-03_01.pdf).
2. **Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnautoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al.** Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41(5):327-350.
3. **Orso D, Fonda F, Brussa A, Comisso I, Auci E, Sartori M, et al.** Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2024;28(1):221.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2025-B-114-z

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	6. Mai 2025

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Zur Anwendung bei erwachsenen 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.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Für diese Indikation ist in Deutschland mit Andexanet alfa ein Arzneimittel zugelassen, mit dem nach intravenöser Applikation eine schnelle und effektive Antagonisation der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban erreicht wird (1-4). Die Behandlungsentscheidung ist eine klinische Entscheidung und wird durch Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Apixaban oder Rivaroxaban unterstützt.  Sollte Andexanet alfa nicht zur Verfügung stehen, ist die Gabe eines Prothrombinkomplex(PPSB)-Konzentrats in einer Dosierung von 50 IE/kg eine Alternative (5, 6). Verglichen mit Andexanet alfa ist die antagonistische Wirkung und damit hämostyptische Wirkung von PPSB weniger effektiv (7, 8).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Aufgrund der klinischen Entscheidungssituation, die eine lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutung voraussetzt, gibt es keine alternativen Therapieoptionen.

*Referenzliste:*

1. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19(4):446–51. doi: 10.1038/nm.3102.
2. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380(14):1326–35. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
3. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, Demchuk AM, Członkowska A, Lindgren AG et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2024; 390(19):1745–55. doi: 10.1056/NEJMoa2313040.
4. AstraZeneca. Fachinformation „Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“; Dezember 2023.
5. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, Brown SC, Kaddouh F, Elsamadicy AA et al. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2021; 35(1):255–61. doi: 10.1007/s12028-020-01161-5.
6. Korobey MJ, Sadaka F, Javed M, Moynihan M, Alsaedi A. Efficacy of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrates in Factor Xa Inhibitor-Associated Intracranial Bleeding. *Neurocrit Care* 2021; 34(1):112–20. doi: 10.1007/s12028-020-00968-6.
7. Troyer C, Nguyen W, Xie A, Wimer D. Retrospective review of Andexanet Alfa versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for reversal of DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2023; 55(1):149–55. doi: 10.1007/s11239-022-02715-4.
8. Koo SJ, Hussain Y, Booth DY, Desai P, Oh ES, Rios J et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus andexanet alfa for direct oral anticoagulant reversal. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2024; 64(2):395–401. doi: 10.1016/j.japh.2023.11.015.