

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: (Andexanet alfa (D-1217)

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 Therapiegebiet 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 beauflagten 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 PPBS.

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 Studiensempling 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 Teilstudie 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 antikorreliert, 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 Kurzzeiteffekte 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 Akutfolge 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, die ... (akustisch unverständlich) Collaboration, 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 aphatisch. 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 aktiver Faktor Xa gemessen? Die Halbwertzeiten 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 – – 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 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