

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Andexanet alfa

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2020
von 16.00 Uhr bis 17.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Portola Deutschland GmbH:**

Herr Völkl
Herr Stolskij
Herr Dr. Stross
Herr PD Dr. Andersohn

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Niebling
Herr Dr. Völzke

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA):**

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Dally
Herr Dr. Mahn

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG):**

Herr Prof. Dr. Steiner

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Bristol-Mayers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Abenthum
Frau Dr. Hoppe

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Darius

Angemeldete Teilnehmerin für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):**

Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Riess

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Frohes neues Jahr wünschen wir Ihnen allen; das kann man heute noch machen. Wir haben es heute Nachmittag mit Andexanet alfa zu tun, das nach § 35a einer Nutzenbewertung unterworfen wird. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019, die Ihnen bekannt ist, zu der Stellung genommen haben Portola Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die AkdÄ, die DGA, die DGHO, die DSG, die GTH, die DGN und die DGIM. Des Weiteren haben dazu Stellung genommen Herr Professor Dr. Canbay als Direktor der Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH, BMS, Pfizer und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Wir führen Wortprotokoll; deshalb auch der übliche Hinweis: Bitte benutzen Sie das Mikrofon, wenn Sie das Wort ergreifen, und nennen Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Institution, die Sie vertreten. Es müssten für Portola Herr Völkl, Herr Stolskij, Herr Dr. Stross und Herr Privatdozent Dr. Andersohn anwesend sein, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Niebling und Herr Dr. Völzke, für die DGA Herr Privatdozent Dr. Beyer-Westendorf, für die DSG Herr Professor Dr. Steiner, für die DGK Herr Professor Dr. Darius, für die GTH Frau Professor Dr. Lindhoff-Last, Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Riess für die DGHO, dann noch Herr Professor Dr. Sauerbruch für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Des Weiteren müssten Frau Dr. Dally und Herr Dr. Mahn für Pfizer, Herr Abenthum und Frau Dr. Hoppe für Bristol-Myers Squibb sowie Herr Dr. Rasch für den vfa anwesend sein. – Jetzt müssten alle aufgerufen sein, oder ist noch jemand da, der nicht erwähnt wurde? – Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt auszuführen. Wer macht das? – Herr Völkl, bitte.

Herr Völkl (Portola): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung ein paar Worte an Sie und das Plenum richten zu dürfen. Zunächst möchte ich meine beisitzenden Kollegen vorstellen: Zu meiner Linken sitzt Herr Alexander Stolskij, Associate Director Market Access bei Portola, unter anderem zuständig für die Epidemiologie und die Kosten. Neben Herrn Stolskij sitzt Herr Dr. Leonhard Stross, Senior Medical Advisor bei Portola und für die medizinischen Fragen in dieser Nutzenbewertung zuständig. Ihm zur Seite sitzt Herr Privatdozent Dr. med. Frank Andersohn, ein von unserer Seite extern hinzugezogener Experte für Epidemiologie und Biostatistik, der auch an dem in der Stellungnahme vorgestellten adjustierten historischen Vergleich mitgearbeitet hat. Mein Name ist Martin Völkl; ich bin Geschäftsführer von Portola Deutschland/Österreich.

In meinem Eingangsstatement möchte ich auf drei Punkte zu sprechen kommen. Erstens. Warum sitzen wir heute und zudem noch zu so später Stunde nach einem für Sie so langen Tag hier zusammen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben noch keinen Feierabend danach. Wir besprechen noch ein paar Festbetragsgruppen.

Herr Völkl (Portola): Wir versuchen trotzdem, es kurz zu halten – Oder anders ausgedrückt: Welchen therapeutischen Bedarf adressiert Andexanet alfa?

Zweitens. Welche Evidenz liegt aktuell vor, und welche wird auch noch generiert?

Und drittens. Welchen Zusatznutzen leiten wir von Portola auf Basis des therapeutischen Bedarfs und der vorliegenden Evidenz ab?

Zu meinem ersten Punkt. Das ist heute hier die erste Anhörung von Portola, die deutsche europäische Organisation wurde erst im letzten Jahr gegründet, jedoch fiel der Name Portola schon in der Anhörung zu Apixaban aus dem Jahr 2013. Herr Thomas Müller, damals noch Leiter des Unterausschusses Arzneimittel, fragte nach dem Stand der Entwicklung eines Antidots zu Apixaban. Grund dafür war die Feststellung der EMA, dass das Fehlen eines Antidots ein wesentlicher Nachteil von Apixaban sei. Damals verwies der Hersteller auf die Kooperation mit Portola, und nun, knapp sieben Jahre später, sitzen wir hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, wir haben jetzt das Gegengift.

Herr Völkl (Portola): Sozusagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Damit wir wissen, worüber wir reden. Herr Wörmann schüttelt schon mit dem Kopf. – Machen Sie weiter, Herr Völkl.

Herr Völkl (Portola): Andexanet alfa ist angezeigt bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden, wenn aufgrund einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutung eine Aufhebung der Antikoagulation notwendig ist. Wir sprechen hier also von einer Notfallsituation. Die Patienten erleiden eine schwere Blutung, das heißt eine Hirnblutung, eine Blutung im gastrointestinalen Bereich oder hervorgerufen durch einen Unfall mit Polytrauma. Sie werden mit dem Rettungswagen ins Krankenhaus eingeliefert; sofortiges Handeln ist geboten, um die Blutung unter Kontrolle zu bringen. Durch die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban oder Rivaroxaban ist der Blutgerinnungsprozess jedoch beeinträchtigt. Und hier setzt Andexanet alfa an. Es hebt binnen Minuten die Wirkung der genannten Blutverdünner auf und sorgt für eine effektive Hämostase, welche für Patient und Behandler von höchster Bedeutung und eine zentrale Voraussetzung für den weiteren Behandlungserfolg ist. Die Situation des Patienten kann stabilisiert und die Prognose deutlich verbessert werden. Weitere Langzeitschäden, zum Beispiel bei Hirnblutungen, können vermieden werden. Damit deckt Andexanet alfa einen sehr hohen medizinischen Bedarf und schließt eine therapeutische Lücke; denn bisher, bis zur Zulassung von Andexanet alfa, gab es keine zugelassene therapeutische Option für die im Zulassungstext konkretisierten Notfallsituationen. Eine Bestätigung findet dies aus unserer Sicht auch darin, dass zahlreiche internationale Leitlinien bereits vor Zulassung von Andexanet alfa eine Empfehlung für die Therapie mit Andexanet alfa ausgesprochen haben.

Zu meinem zweiten Punkt, der vorliegenden Evidenz. Grundlage der Zulassung ist die sogenannte ANNEXA-4 Studie, eine einarmige, unverblindete Phase-III-Open-label-Studie. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass man bei betroffenen Patienten binnen Minuten die Aktivität der Blutverdünner Apixaban und Rivaroxaban deutlich reduziert und eine effektive Gerinnung ermöglicht wird. Bemerkenswert möchte ich an dieser Stelle, dass es sich um eine Notfallsituation und ein Notfallmedikament handelt und die Entwicklung von höchster Evidenz in dieser Situation besonderen Herausforderungen unterliegt. Die erteilte erstmalige Zulassung unterstreicht – bei allen Limitationen, die eine einarmige Studie natürlich mit sich bringt –, dass für Andexanet alfa die bislang beste verfügbare Evidenz im genannten Anwendungsgebiet vorliegt. Kein weiteres Antidot für Apixaban und Rivaroxaban ist verfügbar, und es fehlten bisher zugelassene Alternativen. Uns ist natürlich bewusst, dass zum jetzigen Zeit-

punkt die Evidenzgenerierung noch nicht abgeschlossen ist; so hat die EMA eine konditionale Zulassung erteilt. Einerseits unterstreicht die Gewährung einer frühen Zulassung und damit die Möglichkeit des frühen Marktzugangs den hohen medizinischen Bedarf, andererseits sind Auflagen zu erfüllen – unter anderem ist die sogenannte konfirmatorische ANNEXA-3-Studie durchzuführen –, und die Ergebnisse sind nach Abschluss der Studie voraussichtlich in 2023 entsprechend vorzulegen.

Wir haben über die Abgabe des Nutzenbewertungsdossiers hinaus zusätzlich Evidenz in Form eines adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4-Studiendaten mit Patienten aus der deutschen Beobachtungsstudie RETRACE II für Patienten mit intrazerebralen Blutungen generiert und diesen entsprechend in der Stellungnahme für dieses Anhörungsverfahren vorgestellt. In Kürze zu RETRACE II: In RETRACE II wurden Patienten aus 19 Zentren mit intrazerebralen Blutungen, die unter anderem Apixaban und Rivaroxaban einnahmen, aus ganz Deutschland erfasst. Damit stand eine Vergleichskohorte zur Verfügung, die den deutschen Versorgungskontext in dieser Population gut widerspiegeln sollte. Die Ergebnisse dieses adjustierten historischen Vergleichs zeigen eine signifikante Überlegenheit von Andexanet alfa gegenüber den in RETRACE II verwendeten Therapien bei der Bildung einer effektiven Hämostase, dem aus unserer Sicht wichtigsten Endpunkt bei der Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet.

Ich komme drittens und abschließend zum Zusatznutzen. Für Patienten mit intrazerebralen Blutungen leiten wir aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs aus den Ergebnissen der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4 sowie des adjustierten historischen Vergleichs einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Für Patienten mit anderen bedrohlichen, lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen leiten wir, wie im Nutzenbewertungsdossier dargelegt, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. – Mit diesen Worten möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Völkl, für diese Einführung. – Fragen? – Wer möchte beginnen? – Dann fangen wir mit Herrn Rodewyk an.

Herr Dr. Rodewyk: Ist das eine Einmalapplikation? Wie ist die Wirkdauer bei den unterschiedlichen Wirkdauern der DOAKs?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): Es ist in der Tat eine einmalige Applikation, wobei diese in zwei Phasen unterteilt wird, das heißt Andexanet alfa wird zuerst als Kurzzeitinfusion oder Bolus gegeben, gefolgt von einer zweistündigen Dauerinfusion. Während dieser Zeit kann die normale Blutgerinnung stattfinden, weil die Wirkung des Anti-Faktor-Xa-Inhibitors innerhalb von circa zwei bis fünf Minuten nach Ende des Bolus bereits aufgehoben ist. In dieser Zeit kann die Gerinnung stattfinden, die Blutung kann gestillt werden. Anschließend, nach Ende der Infusion, wird Andexanet alfa wieder aus dem System eliminiert; im Idealfall hat die Gerinnung dann bereits stattgefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Sie hatten eben in Ihrem Eingangsstatement gesagt, die Patienten seien im Krankenwagen. Also, ist es eine ausschließlich stationäre Behandlung, oder wird sie auch ambulant durchgeführt?

Herr Völkl (Portola): Das ist korrekt. Ausschließlich die Anwendung im Krankenhaus ist indiziert; das ist auch in der Fachinformation so vorgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Brink.

Herr Brink: Herr Völkl, Sie haben die beiden Studien sehr gut vorgestellt. Enthalten diese irgendwelche Erkenntnisse bezüglich Lebensqualität und Patientensicherheit?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Portola): Es ist natürlich in dieser Indikation schwierig, die Lebensqualität mit validierten Instrumenten abzubilden. Was wir in der ANNEXA-4-Studie und in der ANNEXA-I-Studie allerdings als Endpunkt inkludiert haben, ist die sogenannte modifizierte Rankingskala, die Auskunft über die Unabhängigkeit der Lebensführung des Patienten, die Stärke der Symptomatik und die Stärke der Behinderung aufgrund von neurologischen Ausfällen gibt, sodass wir darüber – zumindest für die Patienten mit intrazerebralen Blutungen – auch Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Patienten ziehen können. Die Patientensicherheit wiederum ist natürlich sehr umfänglich durch die Dokumentation unerwünschter Ereignisse und der Mortalität in beiden Studien widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich hätte noch einmal eine Frage zur Anwendung. Die Dosierung ist ja relativ kompliziert, ist abhängig davon, welches NOAK verwendet wird und zu welchem Zeitpunkt und in welcher Dosierung. Womit hängt das zusammen, dass so genau dosiert werden muss? Ist auch eine Überdosierung möglich? Die zweite Frage ist: Wie häufig findet die Antikörperbildung statt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Portola): Ich fange mit dem zweiten Punkt an, weil er sehr schnell zu beantworten ist. Die Antikörperbildung wurde in beiden Studien bei etwa 10 Prozent der Patienten nachgewiesen, allerdings waren das keine neutralisierenden Antikörper, und es entstanden auch keine Antikörper gegen den physiologischen oder nativen Faktor-X oder Faktor-Xa, sodass auch die EMA geschlussfolgert hat, dass das Risiko von Immunreaktionen eigentlich nicht gegeben ist; das war bisher in allen Studien übereinstimmend das Ergebnis.

Zur Dosierung. Wir haben das Dosierungsschema deswegen so entwickelt – so hat es die EMA auch zugelassen –, da es bei den Faktor-X-Inhibitoren keine therapeutischen Grenzen gibt; also es gibt keine Grenze, wo man sagt: Sie sind wirksam oder nicht wirksam. Natürlich ist oft auch nicht bekannt, gerade in der Notfallsituation, welchen Wirkspiegel der Patient aktuell hat. Das heißt, wir haben versucht, ein Dosierungsschema zu entwickeln, das abhängig von der Zeit seit der letzten NOAK-Einnahme und anhand der Dosierung und der Art des NOAK eine Aufhebung der Antikoagulation in signifikantem Ausmaß garantiert; das wurde auch so von der EMA auf Basis der vorgelegten Daten zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ergeben sich Komplikationen, Thrombosen und Embolien aus der Grunderkrankung, warum der Patient ursprünglich mit einem Antikoagulanz behandelt worden ist – ich komme jetzt wieder quasi auf den Nullstatus –, oder greife ich so in das Gerinnungssystem ein, dass es zu Hyperkoagulabilität kommen kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): Man kann natürlich sicherlich nicht alles 100-prozentig ausschließen – das würde ich als Wissenschaftler auch nicht tun –; aber bisher deuten die Daten, die wir generiert haben, darauf hin, dass sich in dem thrombotischen Risiko, was in ANNEXA-4, aber auch nur in dieser Studie bisher manifest wurde, die Grunderkrankung widerspiegelt. Wir sehen eine gewisse Rate an thrombotischen Ereignissen in der ANNEXA-4-Studie. Bei den Patienten jedoch, bei denen die orale Antikoagulation wieder aufgenommen wurde, war die Rate gleich null. Aus unserer Sicht zeigt sich hier höchstwahrscheinlich die Grunderkrankung. Das wird auch bestätigt durch die beiden randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, die wir bei gesunden Probanden durchgeführt haben, ANNEXA-A und -R; dort zeigte sich bei keinem Patienten ein thrombotisches Ereignis, weder klinisch noch subklinisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Eine Blutung tritt auf, zuvor wurde eine 20-mg-Dosis Rivaroxaban gegeben, dann wird nach Bolus und Kurzinfusion Andexanet alfa gegeben: Ist die Gerinnung – normalerweise wirkt das Rivaroxaban 24 Stunden – dann nach vier, fünf Stunden wieder normal? Muss ich bis dahin unbedingt sicher sein, dass ich die Blutung gestillt habe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): In Ihrem Beispiel wird die Wirkung des Rivaroxaban normalerweise tatsächlich innerhalb von zwei bis fünf Minuten nach Bolusgabe aufgehoben; das haben wir bei allen Patienten so dokumentieren können. In der nachfolgenden Zeit kann die Gerinnung dann sehr schnell erfolgen, sodass innerhalb der Zeit, in der das Andexanet alfa im System ist – es sind ungefähr zwei bis vier Stunden –, die Blutung gestillt werden kann. Das hat in der ANNEXA-4-Studie auch bei über 80 Prozent der Patienten in guter oder exzellenter Art und Weise funktioniert. Danach wird das Andexanet alfa allerdings durch Proteasen im Blutserum abgebaut. Dann steigen auch die Werte des Faktor-Xa-Inhibitors wieder auf Placeboniveau an, dieser wird dann bis zu einem gewissen Level wieder frei und anhand der normalen Kinetik der Substanz aus dem System ausgeschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Eine Nachfrage von Herrn Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Im Rahmen der ANNEXA-4-Studie gab es Hirnblutungsmessungen, in denen sich das Blutungsvolumen kleiner dargestellt hat. Gab es dazu auch ein klinisches Bild, waren sie klinisch besser, oder war das nur ein Röntgenbefund, den Sie hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): Die Bewertung der Hämostase erfolgte bei Hirnblutungen tatsächlich über CT oder MRT, allerdings wurden auch drei Skalen für das neurologische Outcome erhoben, also sowohl die Glasgow-Koma-Skala, der modifizierte Rankingscore wie auch die National Institutes of Health Stroke Scale. Diese drei Skalen zeigten sehr übereinstimmend, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit intrazerebralen oder intrakraniellen Blutungen den neurologischen Status nicht nur über die folgenden Stunden, sondern auch über 30 Tage aufrechterhalten hat. Man muss natürlich noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier über Hirnblutungen sprechen, die bei Einlieferung des Patienten ins Krankenhaus schon zu Schäden geführt haben, sodass das Ergebnis, den neurologischen Status über längere Zeit zu erhalten, durchaus das ist, was man sich, glaube ich, von einem Antidot und einer schnellen Blutstillung erhoffen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß.

Frau Groß: Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Es geht um die Einschätzung des Endpunkts, das Erreichen einer effektiven Hämostase. Wie sehen Sie das? Ist das in dieser Situation ein geeigneter Endpunkt, um die Substanz zu beurteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Völzke.

Herr Dr. Völzke (AkdÄ): Ich bin Leiter einer Stroke-Unit und habe mit diesen Patienten zu tun. Zumindest bei Schlaganfallstudien wünschen wir Kliniker uns, dass wir wissen, wie der Modified Ranking Scale nach drei Monaten ist, und zwar im Vergleich zu einer Placebogruppe oder einer Standardtherapie - in diesem Fall vielleicht PPSB -, um zu sehen, ob das einen Unterschied macht. Wie der Kollege schon sagte: Die Hirnblutung hat bereits einen Schaden verursacht, wenn der Patient ins Krankenhaus kommt. Wir wollen aber sehen, ob die Behandlung nach drei Monaten einen Unterschied in Bezug auf die Behinderung macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Völzke. – Herr Wörmann und dann Herr Beyer-Westendorf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, die Regel, die wir sonst befolgen, dass wir keine Laborwerte behandeln, sondern Patienten, würden wir nicht verlassen, auch wenn hier in einer Notfallsituation, wie damals schon von Herrn Müller definiert, ein Antidot hilfreich ist und dem Kliniker auch ein Stück weit Sicherheit gibt. Aber ganz grundsätzlich glaube ich, dass ein klinischer Endpunkt unerlässlich ist. Frau Lindhoff-Last Sie haben ein großes Register für Hirnblutungen unter DOAK angelegt, vielleicht wäre es gut, wenn Sie sich dazu äußern?

Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last (GTH): Wir haben von 2014 bis 2018 ein bundesweites Register durchgeführt; die meisten Patienten wurden zwischen 2016 und 2018 rekrutiert: lebensbedrohliche Blutungen unter VKA vs. lebensbedrohliche Blutungen unter DOAKs. Wir haben die Daten von prospektiv-konsekutiven Patienten an zehn großen Krankenhäusern, davon sieben Universitätskliniken, in Deutschland gesammelt. Leider ist das noch nicht publiziert. Ich hatte gehofft, es würde publiziert sein bis heute, dann hätte ich das auch in unser Statement aufnehmen können. Wir haben 193 schwere, lebensbedrohliche Blutungen gesehen. Davon haben wir innerhalb von zwei Jahren in zehn Krankenhäusern 93 lebensbedrohliche Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban gesammelt. Von diesen 93 Blutungen waren 44 Hirnblutungen. Die Mortalitätsrate lag bei den DOAK-induzierten Hirnblutungen bei 11 Prozent und bei den VKA-induzierten Hirnblutungen bei 23 Prozent. Wir haben also, bezogen auf die blutungsassoziierte Mortalität, sehr viel niedrigere Mortalitätsraten gefunden, als es bisher der Fall war. Möglicherweise sind diese Patienten im Rahmen der Universitätsklinik einfach optimal gemanagt worden; sieben der zehn Krankenhäuser hatten ein sehr gutes Management.

Wir haben uns auch PPSB angeschaut: 70 Prozent der DOAK-Patienten haben PPSB erhalten, etwas mehr als 80 Prozent der VKA-Patienten haben PPSB erhalten; aber ob das PPSB dann tatsächlich zu dieser niedrigen Mortalität geführt hat oder das Gesamtmanagement einfach optimal war, kann man anhand dieser Daten noch nicht sagen. Wir sind dabei, alle Hirnblutungen mit Zunahme der Hämatomvolumina über die Zeit auszuwerten; das ist aber noch nicht abgeschlossen. Deswegen kann ich dazu noch kein abschließendes Statement geben. Was ich aber sagen kann, da ich mir diese Auswertungen alle noch einmal angeschaut habe und die einzelnen Patienten auch zum Teil betreut habe, ist: Diese Hirnblutungen sind etwas Furchtbares für den betroffenen Patienten. Wir müssen in dieser Situation, wenn eine Restwirkung des Antikoagulanz da ist, alles tun – time is brain! –, um die

Blutung sofort zu stoppen. Es ist gleichgültig, ob das ein Vitamin-K-Antagonist ist oder ein DOAK. Wir haben deswegen mit unserer Gruppe das gemeinsame Statement abgegeben, dass wir bei den Hirnblutungen einen möglichen Zusatznutzen sehen, weil einfach das Konzept des direkten Wegfangens des Faktor-X-Hemmstoffes aus der Zirkulation für zwei bis drei Stunden, natürlich nicht länger, möglicherweise doch einen großen Vorteil für diese Patienten bieten könnte. Genau sagen können wir das aber erst, wenn wir den Vergleichsarm mit PPSB haben; es wird überwiegend PPSB sein, das dann einem Vergleichsarm gegeben werden wird. PPSB muss allerdings – nach meiner klinischen Erfahrung –, wenn man es gibt und wenn es Effekte haben soll, in sehr hohen Dosen gegeben werden; denn wenn viel Restwirkung von dem Faktor-X-Hemmstoff vorhanden ist, dann wird der Faktor-X des PPSB-Konzentrates auch durch den Faktor-X-Hemmstoff noch gehemmt. Also nur, wenn ich sehr hohe Dosen des PPSB gebe bei einer hohen Restkonzentration, kann ich möglicherweise einen Effekt durch PPSB erreichen. Das ist bei Andexanet alfa möglicherweise anders, weil es ein spezifisches Antidot ist; das ist PPSB definitiv nicht, und dafür ist es auch nicht zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Lindhoff-Last. – Herr Steiner, bitte.

Herr Prof. Dr. Steiner (DSG): Ich spreche hier für die DSG und habe außerdem ein Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Ich selbst habe zahlreiche Studien mit Hämostatika bei intrazerebralen Blutungen durchgeführt; wir haben ja prospektive Daten dazu. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die Hirnblutungen haben und die Dabigatran oder Rivaroxaban als Stellvertreter bekommen haben, beträgt in diesen Studien um die 50 Prozent. Ich will damit unterstreichen, was Frau Lindhoff-Last eben gesagt hat. Wir haben uns in unserem Statement für einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, insbesondere bei Hirnblutungen ausgesprochen. Wenn Sie sich die Daten anschauen, die ich eben genannt habe, und mit den Mortalitätsraten vergleichen, die in der ANNEXA-4-Studie beobachtet wurden, dann muss man einfach sagen: Die Differenz ist so groß, dass es schwer erklärbar ist, welche anderen Gründen es für eine so niedrige Mortalitätsrate geben könnte. In der Studie liegt sie bei etwa 14 Prozent; unter oralen Antikoagulanzen, ohne dass man irgendetwas machen würde – ich sagte es eben –, liegt sie etwa bei 50 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe es nicht genau mitbekommen: Herr Professor Sauerbruch, hatten Sie sich auch gemeldet? Ich war mir unsicher.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin unterstützt auch die Aussage, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen besteht. Der Logik der IQWiG-Methodik folgend, ist der IQWiG-Bericht gut verständlich, da das IQWiG aus seiner Methodik heraus den Zusatznutzen nicht sehen und zugeben kann; aber es gibt doch eine erhebliche Evidenz, wie das gerade von Herrn Steiner ausgeführt worden ist, dass dieses Medikament bei diesen sehr, sehr gefährdeten Patienten einen Nutzen bringt, ohne zusätzliche Komplikationen hervorzurufen. Deswegen unterstützt die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin die vorläufige Finanzierung dieses Medikaments, bis die kontrollierten Studien da sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Dann habe ich jetzt Herrn Dr. Beyer-Westendorf und Herrn Dr. Völzke.

Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Ich möchte kurz auf die Frage zurückkommen: Reicht denn dieser primärer Endpunkt „zufriedenstellende Hämostase“? Ich möchte darauf hinweisen, dass es eine einarmige, nicht kontrollierte Studie, eine Proof-of-Concept-Studie war. Das heißt, zum ersten Mal sind wirklich kranke, akut gefährdete Notfallpatienten behandelt worden. Natürlich wünschen wir uns

alle auch einen messbaren klinischen Nutzen; aber bis wir diesen zuverlässig haben, spielt bei der Beurteilung im Hinblick auf den Grad der Behinderung doch eine Art subjektive Komponente eine Rolle, zumal wenn man die Tatsache miteinbezieht, dass der Patient, wie gesagt, den Schaden schon bei Erreichen des Krankenhauses davongetragen hat. Von der Seite finde ich es absolut notwendig, dass man in einer solchen Studie ein objektives Assessment mit integriert.

Deswegen haben wir vom Amt für Strahlenschutz die Genehmigung bekommen, in dieser Studie zusätzliche CT-Scans durchführen zu können, um zu schauen, ob die Patienten, die wir mit Andexanet alfa behandelt haben, ein Fortschreiten der Hirnblutung erleiden, oder ob wir die Blutung in diesem Zustand stabilisieren können, in dem der Patient uns erreicht hat. Deswegen ist es aus wissenschaftlicher wie aus klinischer Sicht für eine Proof-of-Concept-Studie absolut notwendig, diesen objektivierbaren Parameter miteinzubeziehen, all along werden die klinischen Assessments natürlich wesentlich wichtiger sein als ein bildgebendes Korrelat. Insgesamt unterstütze ich für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie alles, was bis jetzt zum Zusatznutzen zur Betrachtung gesagt wurde, vor allen Dingen – das habe ich auch in der Stellungnahme sehr ausführlich begründet –, weil wir überhaupt keine zweckmäßige Vergleichstherapie identifizieren können. Ich glaube, dass die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie sehr weit gefasst ist für jede Art von schwerwiegender Blutung, aber im Hinblick auf konkrete Patientensituationen sogar kontraproduktiv sein kann. Ich glaube, dass wir uns vergegenwärtigen müssen, dass die Blutung unter Apixaban und Rivaroxaban ein neuartiges Blutungsmodell und damit auch ein neuartiges Blutungsmanagement mit sich bringt, auf das wir bis jetzt einfach keine Antwort hatten. Das ist, wie gesagt, auch schon in einer früheren Anhörung seitens des G-BA so formuliert worden. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Völzke.

Herr Dr. Völzke (AkdÄ): Herr Steiner hatte die Studien mit einer Mortalitätsrate von 50 Prozent bei Hirnblutung erwähnt. Ich will noch ergänzen, dass es aus den Zulassungsstudien von Apixaban und Rivaroxaban auch Sterblichkeitsraten bei schweren Blutungen gibt, die deutlich niedriger sind: Bei ARISTOTLE liegt sie bei 10,4 Prozent bei schweren Blutungen und bei Rivaroxaban ROCKET-AF bei 6,8 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Darius.

Herr Prof. Dr. Darius (DGK): Es kam eben die Frage, ob wir mit Surrogatparametern wie der Wiederherstellung einer Hämostase gemessen am Gerinnungswert als Therapieziel zufrieden sein können. In unserer gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft Neurologie, der GTH, der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin kommt auch zum Ausdruck, dass wir zwischen einer schweren Blutung per se und einer intrazerebralen Blutung differenzieren. Bei einer Magen-Darm-Blutung oder einem Polytrauma können wir in den bisher vorgelegten Daten keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen sehen, da das Schicksal dieser Patienten auch durch andere Sachen determiniert wird: durch den kardiogenen Schock, den hämorrhagischen Schock der Patienten, durch das Gesamtmanagement und durch die rasche Intervention durch Chirurgen oder Obliteration oder was auch immer. Im Gegensatz zur intrazerebralen Blutung, wo wenige Milliliter Blut, nicht Liter, sondern wenige Milliliter Blut, bereits desaströs sein können und das Schicksal des Patienten im Hinblick auf seine spätere Behinderung determinieren können. Deswegen sehen wir für diese Indikation, nämlich die intrazerebrale Blutung unter Antikoagulation mit Rivaroxaban und Apixaban, durchaus Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Darius. – Wenn ich richtig gesehen habe, Frau Lindhoff-Last.

Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last (GTH): Ich will nur ergänzen, was Herr Darius gesagt hat. Wenn man das nur auf die Patienten mit Hirnblutung fokussieren würde – und das ist das, was wir als Fachgesellschaften empfehlen –, dann wäre die Anzahl der Patienten, die das bekommen würden, viel geringer. Dazu kann ich nachher, wenn wir zu den Kosten und den Patientenzahlen kommen, gerne etwas aus unserem Register beitragen. Leider haben wir das alles nicht verschriftlicht, weil es eben noch nicht publiziert ist. Wir mussten Ende letzten Jahres einen statistischen zusammenfassenden Report an das BfArM schicken. Das BfArM hat interessanterweise heute darauf reagiert – Zufall! – und fragt noch einmal sehr genau nach diesen Hirnblutungen. Falls Sie es wünschen, könnte ich den statistischen Report, der bisher fertiggestellt ist und beim BfArM vorliegt, auch Ihnen gerne ergänzend zur Verfügung stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, noch einmal Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Wir haben noch einmal eine Frage zu dem Versorgungsbedarf. Der Hersteller hat angedeutet, es wäre quasi unverzichtbar, ein Antidot zu haben. Jetzt gab es das lange nicht. Wie sehen die Kliniker das? Ist es schon Standard, dass man sofort zum Antidot greift? Es gibt ja auch noch die symptomatische Behandlung oder auch andere Formen von gerinnungsaktiven Substanzen, die man einsetzen könnte. Wie dringlich ist dieser Versorgungsbedarf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Riess.

Herr Prof. Dr. Riess (DGHO): Ich denke, es ist durch die vorangegangenen Statements deutlich gemacht worden, dass wir für diese Form der Antikoagulation keine evidenzbasierte Möglichkeit haben, die antikoagulatorische Wirkung kurzfristig aufzuheben. Ich denke, dass in der speziellen Situation der intrakraniellen Blutungen tatsächlich Sekunden/Minuten essenziell sind. Die Datenlage dieser Patientengruppe lässt, glaube ich, nicht zu, ein alternatives Vorgehen in Erwägung zu ziehen, das evidenzbasiert wäre. Natürlich wird der Kliniker immer, wenn er mit dem Patienten konfrontiert ist, versuchen, irgendetwas zu machen; aber Evidenz auf dem Niveau, wie wir es für Andexanet alfa haben, haben wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Boldt und dann Frau Groß.

Frau Dr. Boldt: Ich habe noch eine Rückfrage. Dann habe ich Sie richtig verstanden: Das Präparat hat schon jetzt den Status in der Praxis, dass Sie es sofort einsetzen würden und gar nicht darüber nachdenken, dass es andere Möglichkeiten gibt?

Herr Prof. Dr. Riess (DGHO): Seitdem es verfügbar ist, wird es eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß.

Frau Groß: Ich habe eine Frage an den pU zum Einsatz von zusätzlichen Maßnahmen in der Studie: Wurden denn parallel zu Andexanet alfa auch weitere Präparate eingesetzt, beispielsweise PPSB, oder ist nur das Antidot zum Einsatz gekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Portola): In der ANNEXA-4-Studie sollte, auch um den Effekt des Medikaments möglichst klar herauszuarbeiten, grundsätzlich auf den Einsatz von hämostatischen Medikamenten wie PPSB oder rekombinantem Faktor-VII verzichtet werden. Wenn die medizinische Indikation allerdings strikt gegeben war, konnten sie eingesetzt werden. Das ist auch bei ungefähr 20 Patienten in der Studie geschehen. Also, wenn sozusagen das Leben des Patienten weiterhin bedroht war und der Behandler entschieden hat, zusätzliche Maßnahmen zu ergreifen, konnte das in ANNEXA-4 getan werden. Andere Maßnahmen, wie zum Beispiel Bluttransfusionen, waren natürlich ohne Restriktionen möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich mehrere Wortmeldungen: Herr Völzke und dann Herrn Beyer-Westendorf.

Herr Dr. Völzke (AkdÄ): Herr Riess, Sie sprachen davon, dass wir eine Evidenz haben. Was wir wissen ist, dass es ein pathophysiologisches Konzept gibt, dass das Antidot wirksam ist. Ich erinnere daran: Die Medizingeschichte ist voll von Theorien, die sich am Ende nicht bestätigt haben. Ich lasse einmal offen, was am Ende hierbei herauskommt. Es gibt aber ein interessantes Ergebnis zu ANNEXA-4: Es konnte kein Zusammenhang festgestellt werden zwischen der gemessenen Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und der Blutstillung, obwohl die Studie dafür gepowert war. Vielleicht wollen Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist erst Herr Stross an der Reihe, dann Herr Beyer-Westendorf und dann Frau Lindhoff-Last.

Herr Dr. Stross (Portola): Dazu möchte ich gerne etwas ergänzen. Es ist in der Tat so, dass in der ANNEXA-4-Studie für die Gesamtpopulation kein statistischer Korrelationszusammenhang zwischen den beiden genannten Parametern gezeigt werden konnte. Das war allerdings anders bei den Patienten mit intrazerebralen Blutungen; da konnte es gezeigt werden. Das hat allerdings auch damit zu tun, dass das hier verwendete präspezifizierte Verfahren, die sogenannte Receiver-Operating-Characteristic-Kurve darauf ausgelegt ist, Zusammenhänge bei gleich verteilten Populationen zu zeigen. Beim Design der ANNEXA-4-Studie wusste man noch nicht, wie gut das Medikament wirken würde. Am Ende hatten natürlich alle Patienten eine Reduktion der Anti-Faktor-X-Aktivität und fast alle Patienten eine effektive Hämostase. Da versagt dann die statistische Korrelation bei dieser Methode. Deswegen wurden wir auch von der EMA beauftragt, dies nachzuholen. Diese Evidenz generieren wir zurzeit. Wir sind sehr zuversichtlich, dass wir sie dann auch werden zeigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wegen der Befristung: Bis wann erwarten Sie Ergebnisse aus diesem Bemühen um Generierung weiterer Evidenz?

Herr Dr. Stross (Portola): Zurzeit erwarten wir das im Jahr 2023.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Beyer-Westendorf.

Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Ich möchte kurz zwei Dinge aufgreifen. Das eine ist die Diskussion: Wir haben keine Evidenz, wir haben eigentlich nur einen Biomarker, der sich verändert, und wir hoffen zukünftig, dass sich das in der Evidenz überträgt. – Was wir an Evidenz haben aus PPSB-Studien bei Patienten, die eine Hirnblutung unter Vitamin-K-Antagonisten erlitten haben, ist: Je schneller das PPSB gegeben wird, je schneller die Gerinnung normalisiert wird, desto stabiler ist der Blutungsverlauf. Wir hab

en Daten aus Hirnblutungsstudien mit Tranexamsäure, die genau dasselbe gezeigt haben: Je eher man in die Blutungssituation ein Prohämostatikum gibt, desto besser lässt sich die Blutung an dieser Stelle stabilisieren. Sie lässt sich nicht verbessern, aber sie lässt sich stabilisieren. Und genau dasselbe sehen wir jetzt in der ANNEXA-Studie. Das Einzige, was diese Substanz macht, ist, die blutverdünnte Wirkung der Faktor-X-Hemmer binnen Minuten aufzuheben. Wir sehen: Bei 80 Prozent der Patienten stabilisiert sich dann die Blutung. Ich glaube, eine viel bessere Korrelation zwischen dem, was wir in der Historie aus Blutungsmanagement gelernt haben, und dem, wie die Studie dann konzipiert wurde und was sie gezeigt hat, kann man eigentlich nicht erwarten. Ich persönlich würde es sehr als Evidenz bezeichnen wollen.

Der zweite Punkt, den ich gerne noch einmal ansprechen wollte, betrifft Ihre Frage: Wie ist es denn in der Klinik etabliert? – Ich möchte Ihnen ein ganz einfaches plakatives Beispiel geben: Meine erste Patientin, die ich behandelt habe in der ANNEXA-4-Studie war eine 83-jährige Patientin. Der Neurochirurg rief mich an und sagte: Wir haben eine nahezu bewusstlose Patientin. Sie war noch ansprechbar; sie war über einen Betreuer auch aufklärbar, aber sie war nahezu bewusstlos und hatte eine massive Hirnblutung. Sie hatte versucht, sich mit Eliquis zu intoxikieren. Sie hatte einen nicht messbar hohen Eliquis-Spiegel; das Blut war dünn, wie Sie es sich dünner nicht vorstellen können, der Plasmaspiegel lag bei über 900 ng/ml, normal sind 80 bis 120, 140 Nanogramm. Also, sie war massiv überdosiert. Sie hatte eine raumfördernde Hirnblutung. Der Chirurg hat gesagt: Ich muss die Patientin innerhalb der nächsten Stunde operieren, sonst ist sie verstorben. – Wir haben ihr den Bolus gegeben, wir haben die Infusion gegeben und nichts weiter gemacht, als diese Patientin, obwohl es eigentlich eine Kontraindikation für die Studienteilnahme war, sofort in den OP-Saal zu fahren. Aus dem OP-Saal hat mich der Neurochirurg angerufen und gesagt: Die Patientin hat eine komplett intakte Gerinnungssituation. Man würde gar nicht vermuten, dass sie in irgendeiner Form ein blutverdünntes Medikament eingenommen hat. – Die Patientin ist nach 20 Tagen in die Reha verlegt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Lindhoff-Last.

Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last (GTH): Vielleicht eine Erläuterung aus klinischer Sicht, warum wir denken, dass ein möglicher Zusatznutzen letztlich nur bei den Hirnblutungen unter DOAKs und Rivaroxaban, Apixaban gegeben ist im Vergleich zum Beispiel zu gastrointestinalen Blutungen oder anders gearteten Blutungen. Eine gastrointestinale Blutung verursacht, wenn es eine schwere, lebensbedrohliche Blutung ist - und nur um diese Blutung geht es jetzt -, einen hohen Blutverlust. Ganz schnell kann der Patient 1 bis 2 Liter von 5 bis 7 Liter Blut seines Blutvolumens verlieren. Das kann innerhalb von einer halben bis einer Stunde passieren. Das heißt, er verliert unglaublich viel Blut und damit auch ganz viel an Blutgerinnungsfaktoren. Dass ein spezifisches Antidot in dieser Situation ohne zusätzliche Gabe der verlorengegangenen Gerinnungsfaktoren ausreichend hilft, halte ich für relativ unwahrscheinlich. Da brauche ich zusätzlich auf jeden Fall Erythrozytenkonzentrate, wahrscheinlich auch PPSB und Fresh-Frozen-Plasma und vielleicht noch das Antidot, aber das nachgeordneter. Wenn ich aber ins Gehirn blute, kann das Blutvolumen zwischen 10 ml und 60 ml betragen. Diese Milliliter entscheiden über das Leben des Patienten und, wenn er es überlebt, auch darüber, mit welchem Outcome er konfrontiert ist, je nachdem, an welcher Stelle die Hirnblutung stattgefunden hat. Menschen, die bei Aufnahme ein Blutvolumen von über 60 ml haben, haben eine so schlechte Prognose – Herr Steiner kann das sicher noch mal kommentieren –, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit versterben. Das heißt, man muss sich dann auch Gedanken machen, bei welchen dieser Patienten man überhaupt noch ein Antidot gibt, das so teuer ist? Das sind dann wahrscheinlich die Patienten, deren Hirnblutungsvolumen zwischen 10 ml und 60 ml liegt. Diejenigen, deren Blutvolumen unter 10 ml liegt, haben kaum ein Risiko, dass das Hämatomvolumen über die Zeit zunimmt, und diejeni-

gen mit über 60 ml haben eine sehr schlechte Prognose. Das sind genau die Patienten, die in ANNEXA-4 waren. Diese Studie hat sich ja auch auf diese Patienten, soweit ich es aus der Publikation verstanden habe – ich war nicht beteiligt, ich habe keine Patienten eingeschlossen –, fokussiert. Die Hirnblutungen wurden – vielleicht kann die Firma das kommentieren – während des Studienverlaufs mit einem Amendment angereichert. Das heißt, man hat genau dieses Patientenkollektiv künstlich hochgesetzt. Bei diesem Patientenkollektiv geht es um Zeit und um das sofortige Stoppen des Hämatomvolumens; das nimmt vor allem innerhalb der ersten ein bis drei Stunden nach Auftreten der Blutung zu. Wenn ich da sehr schnell ein Antidot gebe, könnte man hoffen, dass genau so etwas passiert wie zum Beispiel bei dem Case-Report von Herrn Beyer-Westendorf. Genau deswegen setze ich mich dafür ein, dass man das zumindest für eine befristete Zeit und nur für dieses spezielle Patientenkollektiv möglich macht; denn sie profitieren davon möglicherweise. Wissen tun wir das erst sicher 2023, wenn wir die Vergleichsdaten mit zum Beispiel PPSB haben. Aber PPSB kann das möglicherweise nicht so gut stoppen.

In unserer RADOA-Studie, dem RADOA-Register, untersuchen wir gerade das genau. Wir haben die Hirnblutung jetzt ganz neu analysiert, sind damit aber noch nicht fertig. Aber was wir schon wissen, ist, dass PPSB bei den Hirnblutungen unter Vitamin-K-Antagonisten hochsignifikant die Blutungsdauer verkürzt, während PPSB bei den DOAK-induzierten Hirnblutungen zwar auch zu einer Verkürzung der Blutungsdauer führt, jedoch nicht signifikant. Es sind aber auch kleinere Fallzahlen. Wir haben diese Hämatomvolumenzunahme und -abnahme und -stagnation noch nicht fertig ausgewertet; deswegen können wir das noch nicht abschließend sagen. Aber es ist schon zu erwarten, dass ein Antidot, das sofort wirkt und genau dieses Zeitfenster der zwei bis drei Stunden, wo es relevant ist, abdeckt, einen Zusatznutzen für diese spezielle Patientengruppe hat, die ich gerade charakterisiert habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Beyer-Westendorf, sind Sie erstarrt, oder ist das eine Wortmeldung?

Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Das ist eine Wortmeldung. – Ich bin im Steering Committee der ANNEXA-I-Studie, also der randomisierten Studie beteiligt. Ich bin ein bisschen skeptisch, ob die geweckte Euphorie oder die Erwartungshaltung gerechtfertigt ist, was diese Studie angeht, und zwar aus zwei Gründen: Der erste Punkt ist, dass ich glaube, dass diese Studie – auch das habe ich in dem Dossier für die DGA eingearbeitet –, nicht ganz korrekt durchgeführt wird, weil sie dem Patienten den Zugang zu PPSB nicht ermöglicht, auch wenn er es vielleicht bräuchte. Ich denke, das richtige Studiendesign wäre eine Placebo-kontrollierte Studie gewesen: Jeder kann alles haben, und die eine Hälfte wird randomisiert und bekommt zusätzlich Andexanet alfa, und die andere Hälfte bekommt Placebo. Ich glaube, das ist eine wichtige Einschränkung im Hinblick auf die Erwartungshaltung an diese Studie.

Der zweite Punkt, der mich veranlasst, die Erwartungshaltung zu dämpfen, ist meine persönliche Erfahrung in der Uniklinik Dresden in der Großen Neurologie und Neurochirurgie. Im Moment haben wir Schwierigkeiten, Patienten in die ANNEXA-I-Studie einzuschließen, weil das Antidot verfügbar ist. Unsere Neurologen sagen: Wir möchten diese Patienten nicht randomisieren auf eine Substanz wie zum Beispiel PPSB. Datenerhebungen von Herrn Gerner zeigen ganz klar, dass diese Therapie bei einer Faktor-X-Hemmer-Therapie wahrscheinlich nicht ausreichend wirkt. Sie halten es für unethisch, den Patienten nicht mit dem Antidot zu behandeln. Daher habe ich ein Problem damit, wenn ich höre: Jetzt warten wir einmal, was die randomisierte Studie bringen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ): Ja, Herr Beyer-Westendorf hat es vorweggenommen. Ich wollte die Firma Portola auch fragen, wann diese Frage beantwortet wird: Werden wir in 2023 wissen, ob dieses Präparat, Andexanet alfa, einen klaren Vorteil gegenüber PPSB hat? Es ist ja eben gesagt worden, es sei sehr zu bezweifeln, dass diese Frage beantwortet werden kann. Was die Zeit betrifft: Wir hören heute Abend sehr eindrücklich, dass es binnen Minuten, also in sehr kurzer Zeit, zu einer dramatischen Veränderung von Laborwerten kommt. Das ist aber ein Surrogatparameter, und es lässt völlig außer Acht, was vor dieser Zeit der Verabreichung alles an Prozeduren passiert. Es ist doch auch entscheidend, dass diese Zeit möglichst kurz gehalten wird. Sie war ja in der ANNEXA-4-Studie erstaunlich lange; das waren 4,5 bis 4,7 Stunden. Da stellt sich natürlich auch die Frage: Wie kann es dazu kommen, dass ein so potentes Präparat, das innerhalb von Minuten diese Änderung der Laborwerte bewirkt, über Stunden vorenthalten wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): Zur ANNEXA-I-Studie. Ich kann jetzt natürlich nicht sagen, ob diese Frage in 2023 beantwortet sein wird oder nicht. Wir sind natürlich sehr zuversichtlich, dass diese Studie den Zusatznutzen, den wir bei Andexanet alfa sehen, bestätigen wird. Man muss sich allerdings schon vergegenwärtigen, dass diese Studie natürlich ein anderes Ziel hat. Sie hat vor allem das Ziel – deswegen wurde sie von der EMA und der FDA auch als Teil des Conditional Approval beauftragt, die statistische Korrelation zwischen der Anti-Faktor-X-Reduktion und der effektiven Hämostase zu zeigen, wie wir das vorhin diskutiert hatten. Darüber hinaus hat sie das Ziel, weitere Sicherheitsdaten zu generieren. Natürlich hoffen wir, dass auch all die klinischen Endpunkte, die in dieser Studie enthalten sind, für Andexanet alfa positive Ergebnisse zeigen werden; davon sind wir angesichts des unterschiedlichen pharmakologischen Prinzips, das zwischen Andexanet alfa als spezifischem Antidot und dem Usual-Care-Arm mit anderen Wirkmechanismen, die aus unserer Sicht hier nicht wirklich gut zum Tragen kommen können, besteht. Also, insofern sage ich: Ja, ich bin vorsichtig optimistisch; aber ich kann natürlich nicht sagen, ob wir diese Frage in 2023 wirklich abschließend beantwortet haben werden.

Zu der zweiten Frage bezüglich der Zeit bis zur Verabreichung von Andexanet in der ANNEXA-4-Studie; das kann Herr Beyer-Westendorf wahrscheinlich aus eigener Erfahrung besser kommentieren als ich: Meine Vermutung ist, dass hier natürlich auch ein bisschen eine Rolle spielt, dass Andexanet alfa als ganz neues Präparat in das Studienprozedere in den Kliniken eingesetzt wurde. Das führt sicherlich zu längeren Zeiträumen bis zur Verabreichung. Ich würde davon ausgehen, dass, wenn in den Kliniken Routine besteht, was den Einsatz von Andexanet betrifft, wenn bestimmte Standardprozeduren bestehen, diese Zeit auch deutlich kürzer sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Beyer-Westendorf.

Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Das ist eine gute Überleitung. – Wir haben uns im Steering Committee sehr intensiv mit diesem Phänomen befasst. Ich bin kein Neurologe, aber alle Daten, die ich in diesem Krankheitsgebiet – gerade bei Hirnblutungen, auch zu anderen Prohämostatika – kenne, zeigen, dass es im klinischen Alltag einen gewissen Zeitverzug gibt, bis die Substanzen gegeben werden. Also, ich kenne Daten, die die PPSB-Gabe mit zweieinhalb, drei Stunden nach Eintreffen des Patienten im Krankenhaus dokumentiert haben, was natürlich in dieser Situation eine Katastrophe ist. Das heißt, wo wir herkommen ist es auch schon nicht gut. Im Steering Committee haben wir uns, wie gesagt, mit dieser Frage beschäftigt, haben das sehr genau analysiert.

Im Prinzip zerfällt dieser Zeitverzug in drei Dinge. Der erste Punkt ist, dass viele Patienten schon eine Weile Hirnblutungssymptome haben, mit einem ischämischen Schlaganfall ins Krankenhaus gebracht werden, dann erst einmal ins CT gehen. Dann wird die Blutung identifiziert, danach wird identifiziert, dass der Patient einen Blutverdünner nimmt, dann wird identifiziert, welchen Blutverdünner der Patient genommen hat, und frühestens dann ist klar: Das ist ein Patient auf einem Anti-Xa-Hemmer, welcher vielleicht als Studienkandidat geeignet ist. Dann muss ich das Studienteam informieren, was nicht ganz ohne ist, muss diesen Patienten aufklären, was bei neurologisch affektierten Patienten – das sind zum Teil betagte Patienten mit Betreuern – definitiv auch nicht so einfach ist. All das wären Dinge, die im Alltagsmanagement natürlich deutlich abzukürzen wären. Dann hatten wir das Problem, dass initial, seitens der Firma, sehr kleine Ampullen, die sehr wenig Substanz enthalten haben, zur Verfügung gestellt wurden. Man musste also 12, 14, 16 Ampullen aufziehen, um diesen einen Patienten zu behandeln; das kostet natürlich zusätzlich 30 bis 40 Minuten, bis die Substanz den Patienten erreicht hat. Das alles ist inzwischen umgestellt und optimiert worden. Und auch in der ANNEXA-I-Studie sind wir sehr, sehr wachsam, was dieses Zeitfenster angeht: Eintreffen, initiales CT und Gabe von Bolus und Infusion. Wir setzen auch alles daran, dieses Zeitfenster möglichst kurz zu halten; denn vier Stunden Zeitverzug ist in dieser Situation natürlich eine Katastrophe; das ist vollkommen klar. Wir sprechen hier die ganze Zeit von Minuten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Steiner.

Herr Prof. Dr. Steiner (DSG): Herr Dr. Beyer-Westendorf hat gerade gut dargestellt, wieso diese langen Zeitfenster in den Studien vorkommen. Deshalb will ich darauf nicht noch einmal eingehen; das ist so, wie er gesagt hat. Ich möchte noch einmal darauf eingehen, warum die Zeit so wichtig ist. Unser Zielparameter ist die Blutvolumenzunahme. Wir wissen von spontanen Hirnblutungen, dass die Zeit, in der man therapieren kann, in dem auch noch mit einer Reduktion der Blutvolumenzunahme zu rechnen ist, die klinisch relevant ist, extrem kurz ist. Die liegt bei spontanen Hirnblutungen, also bei Patienten, die keine Blutverdünnung haben, bei höchstens drei Stunden. Danach ist es extrem schwierig, Studien durchzuführen, die, basierend auf dem Nachweis einer Reduktion der Blutvolumenzunahme, auch zu einem klinischen Benefit führen. Das ist der Grund, weshalb es bis heute keine einzige Hirnblutungsstudie gibt, die jemals einen positiven klinischen Effekt gezeigt hätte. Es gibt eine Studie, eine kleine positive randomisierte Studie, die gewissermaßen als Modell dienen kann, und das ist die Studie, in der man Patienten, die Marcumar eingenommen hatten, verglichen hat. Bei ihnen hat man die Gabe von PPSB und frisch gefrorenen Plasmen verglichen. Und wenn die Studie etwas ganz klar gezeigt hat, dann, dass die Zeit, bis die Gerinnung normalisiert wird, entscheidend ist, um das Hämatomwachstum zu behandeln. Die Einschlusszeit in dieser Studie war bis zu zwölf Stunden; das kann man sich auch leisten, weil es eben keine normale Blutgerinnung ist, sondern weil die Blutgerinnung unter Warfarin, Marcumar, aber auch unter DOAKs eben verlängert ist, das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass man eine Situation vorfindet, in der man Volumenzuwachs noch verhindern kann, ist größer als bei spontanen Blutungen.

Um auf diese Studie zurückzukommen: Sie hat ganz klar gezeigt, dass, wenn die Hämostase schnell genug wiederhergestellt wird, signifikant weniger Blutvolumenzuwachs auftritt und die Mortalität sinkt. Die Mortalität ist signifikant reduziert bei PPSB. Ich glaube, dass es in der Indikation Faktor-Xa-Hemmer eine ganz andere Rolle spielt. Die Studie hat das Prinzip gezeigt: Je schneller man ist, umso größer ist die Wirkung. In diesem Fall war die vergleichende Substanz das FFP. Damit ist für mich gezeigt, dass das Prinzip stimmt. Wir sehen in allen Studien, um auch das noch einmal zu wiederholen, auch wenn sie klinisch nicht positiv waren – egal ob es Tranexamsäure, rekombinanter Faktor-VII oder Andexanet alfa ist – immer einen Trend zur Verbesserung der Hämostase und zur Reduktion

des Blutvolumenzuwachses. Wie gesagt, dass sich das klinisch nicht bemerkbar macht, liegt schlicht und ergreifend daran: Eine Hirnblutung kann ich, anders als eine Ischämie, nicht ungeschehen machen. Die initiale Läsion ist da. Das, was man bei Hirnblutungen nur erreichen kann, ist, dass sich die Patienten nicht weiter verschlechtern. Das ist anders als bei den Ischämien; die kann man verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich habe eine Rückfrage an den Hersteller bezüglich der methodischen Probleme, also die Faktor-Xa-Aktivität war ja nicht korreliert mit der Wirkung: Rechnen Sie denn damit, dass wir mit einer anderen statistischen Methode da eine Korrelation sehen werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): Ich muss noch einmal betonen: Es war für die Gesamtpopulation nicht korreliert, für Patienten mit intrazerebralen Blutungen hat man eine Korrelation gesehen; sie war nicht furchtbar stark, das muss man auch dazu sagen. Ich rechne natürlich damit, dass man jetzt in der neuen Studie diese Korrelation dann wird klar zeigen können. Ob dieser Fall eintritt, ist natürlich Spekulation, das werden wir dann in ein paar Jahren – möglichst bald – sehen. Aber die EMA hat ja nicht umsonst das jetzt durchgeführte Studiendesign auch so beauftragt bzw. mit uns abgestimmt, sodass wir natürlich zuversichtlich sind, dass wir das dann entsprechend nachliefern können, wie von der EMA gefordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine Frage, aber eine Wortmeldung von Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ): Eine Bemerkung noch. Im Moment haben wir ja nur die Daten aus ANNEXA-4. Es wird zwar berichtet, dass andere Daten in Kürze vorliegen können, auch aus Registern; aber man muss einfach daran erinnern, dass ANNEXA-4 eine unverblindete offene Studie ohne Kontrollgruppe war. Daraus Aussagen zu Effektivität und Sicherheit im Hinblick auf die Generierung eines Zusatznutzens herzuleiten, halte ich für sehr schwierig. An den Hersteller: Die Wirksamkeitsanalysen auf Patienten einzuschränken, die eine Anti-Faktor-Xa-Aktivität von mehr als 75 ng/ml halten, ist im klinischen Alltag auch wirklichkeitsfern. Es gibt wenig Kliniken, die über diese Möglichkeit verfügen, und diejenigen Kliniken, die über diese Möglichkeit verfügen, werden aus Gründen, die Herr Steiner und andere eindrücklich dargelegt haben, nicht das Ergebnis dieser Laboruntersuchung abwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): Der gerade erwähnte Aspekt bezüglich der Einschränkung auf Patienten mit einem Anti-Faktor-X- Level von über 75 ng ist ein sehr wichtiger, den ich auch gerne noch einmal erkläre. Er hat nicht den Hintergrund, dass wir den Einsatz von Andexanet auf Patienten mit einem höheren Level beschränken wollen oder da irgendwo eine Grenzlinie sehen. Nun ist es aber so, dass in Studien aus der Vergangenheit oft auch Patienten behandelt wurden, bei denen nicht sicher war, ob sie überhaupt noch einen therapeutischen Anti-Faktor-X-Level haben und damit verbunden die Frage, ob bei diesen Patienten überhaupt noch eine Gerinnungshemmung vorhanden war. Natürlich sollen Patienten, bei denen die Gerinnungshemmung schon nicht mehr vorhanden ist, auch nicht mit einem Antidot behandelt werden. Deswegen haben wir uns in der ANNEXA-4-Studie entschieden, wo eine regelhafte Anti-Faktor-X-Messung vorgeschrieben und in einem Zentrallabor auch durchgeführt

wurde, sozusagen einen konservativen Ansatz zu fahren und die Auswertung der Wirksamkeit, vor allem der Hämostase, nur auf die Patienten zu beschränken, die definitiv nachweislich zur Baseline einen Level von über 75 ng an Anti-Faktor-X-Aktivität und damit eine effektive Gerinnungshemmung aufwiesen. In die Sicherheitsauswertung der Studie sind alle Patienten eingeflossen. Um die Datenqualität zu steigern, haben wir uns entschieden, die Auswertung der Wirksamkeit auf Patienten mit einer definitiven Gerinnungshemmung zu begrenzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Beyer-Westendorf.

Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA): Ich möchte diesen Punkt noch einmal unterstützen; denn was wäre die Alternative gewesen? Jetzt stellen Sie sich vor: Aus klinischer Sicht ist es ganz häufig so, dass die Patienten in die Notaufnahme kommen und nicht sicher rekonstruiert werden kann, wann die letzte NOAK- oder DOAK-Einnahme stattgefunden hat. Wenn wir jetzt all diese Patienten, bei denen wir denken: „Na, der könnte vielleicht DOAK genommen haben“, mit einem Antidot behandeln, in diese Studie einschließen, dann ist es vollkommen egal, ob sie überhaupt noch eine blutverdünnte Wirkung an Bord hatten, als sie geblutet haben. Dann sehen wir bei ganz, ganz vielen Patienten natürlich eine Stabilisierung der Hämostase, die mit Andexanet gar nichts zu tun hat, weil der Patient einfach gar keinen Blutverdünner mehr an Bord hat. Deswegen ist das wichtig, wenn man wirklich genauer verstehen will, was diese Substanz leisten kann oder nicht. Sie macht nichts an diesen Patienten, sie interferiert nicht mit dem Gerinnungssystem, sie macht nichts weiter, als ein vorhandenes blutverdünnendes Medikament auszuschalten. Dass man dann eine so wichtige Zulassungsstudie auf die Patienten in der Auswertung beschränkt, die dieses Medikament im Blut haben, ist in meinen Augen die einzig richtige Vorgehensweise und eher konservativ und geht zulasten der Statistik und nicht zugunsten der Statistik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich hätte gerne noch gewusst: Wenn ein Patient Antikörper entwickelt und dann vielleicht in einem halben Jahr noch einmal Andexanet erhält, ist das ein Problem?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Portola): Bisher wurden keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen; insofern sehen wir da aktuell kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Geht also. Okay. – Dann haben wir es? – Herr Völkl, kurz, knackig.

Herr Völkl (Portola): Vielen Dank für die Möglichkeit zu einem abschließenden Statement. In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit versuche ich mich sehr kurz zu fassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie dürfen alles. Nicht, dass es nachher heißt, Sie hätten hier keine Möglichkeit gehabt, dazu auszuführen.

Herr Völkl (Portola): Alles gut. – Also, aus unserer Sicht ist in der Diskussion sehr klar geworden, dass Andexanet alfa eine therapeutische Lücke schließt, die bisher nicht von zugelassenen Therapieoptionen abgedeckt wurde. Das wurde auch aus unserer Sicht sehr anschaulich hier in der Diskussion mit den anwesenden Experten dargestellt. Wie gesagt, auch die frühzeitige Aufnahme in die Leitlinien – bereits vor Zulassung – und die Empfehlungen unterstreichen aus unserer Sicht diesen

Bedarf deutlich. Andexanet alfa tut, was es soll: Es hebt die Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban umgehend nach Gabe auf, und es befähigt den Patienten, eine Hämostase zu erlangen, genauso, als wenn dieser nicht mit einem der genannten Blutverdünner behandelt worden wäre. Gleichzeitig ermöglicht es den Behandlern, die lebensbedrohliche Blutung und damit die Notfallsituation des Patienten wieder unter Kontrolle zu bringen. Insbesondere bei den intrazerebralen Blutungen sehen wir aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos in den Ergebnissen der ANNEXA-4-Studie und unterstützend dazu des adjustierten historischen Vergleichs einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patienten mit anderen lebensbedrohlichen oder auch nicht beherrschbaren Blutungen leiten wir auf Basis der verfügbaren Evidenz einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Abschließend – das ist uns sehr wichtig zu betonen, losgelöst von allen wichtigen methodischen Fragestellungen in diesem Verfahren –: Aus unserer Sicht stellt Andexanet alfa einen zentralen weiteren Baustein für Patienten in Notfallsituationen mit lebensbedrohlichen Blutungen dar und ist daher aus unserer Sicht unverzichtbar für die Versorgung in Deutschland. Wir hoffen, mit unseren Ausführungen für den G-BA und die Bänke relevante Antworten und Informationen zur Verfügung gestellt zu haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben, uns hier so umfangreich zur Verfügung gestanden haben. Wir werden selbstverständlich zu erwägen haben, was hier in der letzten Stunde diskutiert worden ist. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 17.05 Uhr