

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa (Ondexxya®)

Portola Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.09.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Gerinnungskaskade und Einfluss von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren und Andexanet alfa.....	9

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B.V.	niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (Besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d. h.	das heißt
EAC	Endpoint Adjudication Committee
FI	Fibrinogen (Faktor-I)
FIa	Fibrin (Faktor-Ia)
FII	Prothrombin (Faktor-II)
FIIa	Thrombin (Faktor-IIa)
FVa	Faktor-Va
FXIII	fibrinstabilisierender Faktor (Faktor-XIII)
FXIIIa	aktivierte Form des fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor-XIIIa)
FXa	Faktor-Xa
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Glasgow-Koma-Skala (Glasgow-Coma-Scale)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mRS	modifizierte Rankin-Skala (modified Rankin-Score)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrate
PK	Pharmakokinetik
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	unerwünschte Ereignisse
z. B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Portola Deutschland GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 12 82152 Planegg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Leonhard Stross Dr. Alexander Stolskij
Position:	Senior Medical Advisor Germany Associate Director Market Access Germany
Adresse:	Fraunhoferstraße 12 82152 Planegg
Telefon:	+49 (0)151 11119638
Fax:	+49 (0)89 250060 599
E-Mail:	lstross@portola.com astolskij@portola.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Portola Netherlands B.V.
Anschrift:	Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

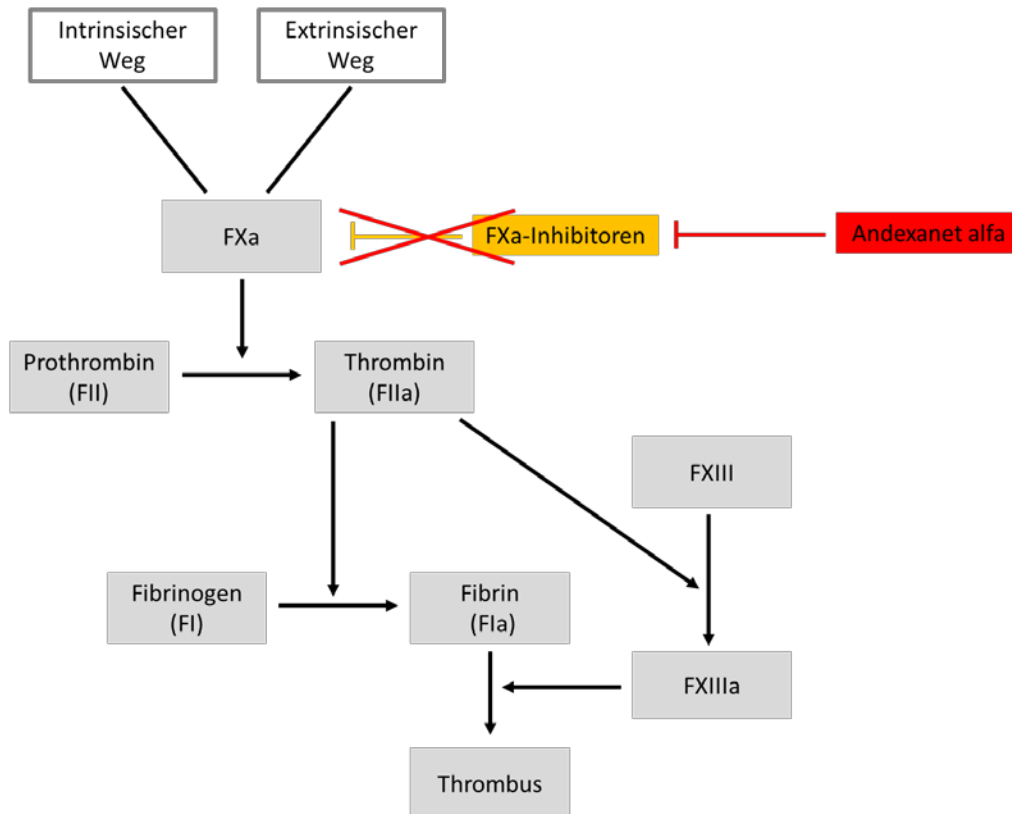
Wirkstoff:	Andexanet alfa
Handelsname:	Ondexxya®
ATC-Code:	V03AB38
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Andexanet alfa (Ondexxya®) ist ein Antidot für die direkten Faktor-XA (FXa)-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Das Ziel einer Behandlung mit Andexanet alfa ist die spezifische und schnelle Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung dieser direkten FXa-Inhibitoren bei lebensbedrohlichen oder unkontrollierbaren Blutungen.

Direkte FXa-Inhibitoren (Apixaban und Rivaroxaban) binden spezifisch an den Gerinnungsfaktor FXa, was zu einer Inhibition der Blutgerinnung führt. Andexanet alfa wiederum bewirkt die Wiederherstellung der normalen Gerinnung, indem es spezifisch diese direkten FXa-Inhibitoren bindet. Dabei ist Andexanet alfa jedoch kein Antikörper, sondern eine rekombinante, inaktive Variante des FXa, wirkt also als „Ködermolekül“. Die FXa-Inhibitoren sind nach der Bindung durch Andexanet alfa im Blut nicht mehr frei verfügbar, können nicht mehr an das native FXa-Protein binden und haben somit keinen antikoagulatorischen Einfluss mehr auf die Blutgerinnung. Das FXa-Protein kann wieder an die Phospholipidmembran der Thrombozyten binden und zusammen mit Faktor-Va (FVa), Phospholipiden und Calciumionen den Prothrombinase-Komplex bilden. Dieser Komplex bewirkt die Spaltung von Prothrombin (Faktor-II, FII) zu Thrombin (Faktor-IIa, FIIa). Thrombin wiederum katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen (Faktor-I, FI) zu Fibrin (Faktor-Ia, FIa) und aktiviert gleichzeitig den fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor-XIII), der die Fibrinvernetzung (Thrombusbildung) bewirkt. Die Gerinnungskaskade ist somit wiederhergestellt (Abbildung 1-1).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



Quelle: adaptiert nach Ghadimi et al. und Rank et al.

Abbildung 1-1: Gerinnungskaskade und Einfluss von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren und Andexanet alfa

In einer Phase-III-Studie wurde der Effekt von Andexanet alfa bei gesunden Studienteilnehmern unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Andexanet alfa innerhalb von Minuten nach der Verabreichung und dauerhaft während der Infusion die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aufhebt. Diese Ergebnisse konnten bei Patienten mit schweren Blutungen unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban bestätigt werden.

Zum Stand vom 01.09.2019 sind in Deutschland neben Andexanet alfa für „erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist“ keine spezifischen Arzneimittel bzw. Antidote für die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Andexanet alfa (Ondexxya [®]) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	26.04.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) vom 17.06.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-078) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen festgelegt. Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet wird auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4, einer einarmigen, unverblindeten Phase-III-Studie, bestimmt. Zusätzliche identifizierte Studien für einen möglichen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Zielpopulation von Andexanet alfa beinhaltet erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Bei der ANNEXA-4 Studie handelt es sich um eine Open-label-Studie. Nach der Screening-Phase erhielten alle Patienten eine Behandlung mit Andexanet alfa. Beide Dosierungen von Andexanet alfa entsprechen den Vorgaben der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®). Im vorliegenden Dossier werden deshalb Daten für die beiden Dosierungen separat dargestellt. Das empfohlene Dosierungsschema von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell zuletzt eingenommenen Apixaban- oder Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban verstrichenen Zeit. Bei der niedrigen Dosierung wurde den Studienteilnehmern ein initialer Bolus (400 mg, Zielbereich: 30 mg/min), gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion (480 mg, 4 mg/min) mit Andexanet alfa verabreicht. Bei der hohen Dosierung wurde den Studienteilnehmern ein initialer Bolus (800 mg, Zielbereich: 30 mg/min), gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion (960 mg, 8 mg/min) mit Andexanet alfa verabreicht.

In Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der ANNEXA-4 Studie zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzen pro Endpunkt eingestuft.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt ^a	niedrige Dosis ^a	hohe Dosis ^a	
Mortalität (Safety-Population)				
30-Tage Mortalität ^b	n/N (%): 54/352 (15,3) [exakter 95 %-KI]: [11,7; 19,5]	n/N (%): 47/297 (15,8) [exakter 95 %-KI]: [11,9; 20,5]	n/N (%): 7/55 (12,7) [exakter 95 %-KI]: [5,3; 24,5]	nicht quantifizierbar
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus ^c	n/N (%): 36/348 (10,3) [exakter 95 %-KI]: [7,4; 14,0]	n/N (%): 31/295 (10,5) [exakter 95 %-KI]: [7,3; 14,6]	n/N (%): 5/53 (9,4) [exakter 95 %-KI]: [3,1; 20,7]	nicht quantifizierbar
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (30-Tage Mortalität) ^d	n/N (%): 21/352 (6,0) [exakter 95 %-KI]: [3,7; 9,0]	n/N (%): 19/297 (6,4) [exakter 95 %-KI]: [3,9; 9,8]	n/N (%): 2/55 (3,6) [exakter 95 %-KI]: [0,4; 12,5]	nicht quantifizierbar
Morbidität				
Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa (Efficacy-Population)				
Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa ^e	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 134 Median (Min; Max) -93,4 (-99,5; 0,0) [Median 95 %-KI]: [-94,3; -92,4]	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 128 Median (Min; Max) -93,3 (-99,5; 0,0) [Median 95 %-KI]: [-94,3; -92,1]	<u>Apixaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 6 Median (Min; Max) -96,4 (-97,4; -94,5) [Median 95 %-KI]: [-97,4; -94,5]	nicht quantifizierbar
	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 100 Median (Min; Max) -92,5 (-98,4; 34,0) [Median 95 %-KI]: [-94,2; -90,3]	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 77 Median (Min; Max) -90,3 (-98,2; 34,0) [Median 95 %-KI]: [-92,4; -86,7]	<u>Rivaroxaban:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 23 Median (Min; Max) -97,2 (-98,4; 4,5) [Median 95 %-KI]: [-97,9; -95,8]	
Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa (Efficacy-Evaluable-Population)				
Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa ^f	n/N (%): 204/249 (81,9) [exakter 95 %-KI]: [76,6; 86,5]	n/N (%): 172/208 (82,7) [exakter 95 %-KI]: [76,9; 87,6]	n/N (%): 32/41 (78,0) [exakter 95 %-KI]: [62,4; 89,4]	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt ^a	niedrige Dosis ^a	hohe Dosis ^a	
Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten (Efficacy-Population)^g				
Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 69 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 51 Median (Min; Max): 0,0 (-3,0; 1,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	nicht quantifizierbar
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 69 Median (Min; Max): 0,0 (-10,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 50 Median (Min; Max): 0,0 (-10,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-7,0; 2,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 49 Median (Min; Max): 0,0 (-9,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 34 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 15 Median (Min; Max): 0,0 (-9,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 2,0]	
Binäre Analyse zur Veränderung der GCS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 5/69 (7,2) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 64/69 (92,8)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 2/51 (3,9) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 49/51 (96,1)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 3/18 (16,7) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 15/18 (83,3)	nicht quantifizierbar
	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 9/69 (13,0) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 60/69 (87,0)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 6/50 (12,0) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 44/50 (88,0)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 3/19 (15,8) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 16/19 (84,2)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt ^a	niedrige Dosis ^a	hohe Dosis ^a	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 5/49 (10,2) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 44/49 (89,8)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 3/34 (8,8) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 31/34 (91,2)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte n/N (%): 2/15 (13,3) keine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte: n/N (%): 13/15 (86,7)	
Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 71 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 52 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 3,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-1,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	nicht quantifizierbar
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 71 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 52 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 1,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 19 Median (Min; Max): 0,0 (-2,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 144 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 118 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 6,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 1,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 26 Median (Min; Max): 0,0 (-4,0; 5,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	
Binäre Analyse zur Veränderung der mRS nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 8/71 (11,3) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 63/71 (88,7)	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 3/52 (5,8) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 49/52 (94,2)	<u>1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 5/19 (26,3) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 14/19 (73,7)	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt ^a	niedrige Dosis ^a	hohe Dosis ^a	
Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 10/71 (14,1) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 61/71 (85,9)	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 7/52 (13,5) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 45/52 (86,5)	<u>12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 3/19 (15,8) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 16/19 (84,2)	nicht quantifizierbar
	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 63/144 (43,8) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 81/144 (56,3)	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 56/118 (47,5) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 62/118 (52,5)	<u>30 Tage:</u> Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 7/26 (26,9) keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt: n/N (%): 19/26 (73,1)	
	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 67 Median (Min; Max): 0,0 (-12,0; 9,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 49 Median (Min; Max): 0,0 (-12,0; 9,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 1 Stunde:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): 0,0 (-3,0; 4,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	
	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 66 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 16,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 48 Median (Min; Max): 0,0 (-5,0; 10,0) [Median 95 %-KI] [0,0; 0,0]	<u>nach 12 Stunden:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 18 Median (Min; Max): -0,5 (-4,0; 16,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	
	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 44 Median (Min; Max): -0,5 (-10,0; 22,0) [Median 95 %-KI] [-2,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 32 Median (Min; Max): 0,0 (-8,0; 13,0) [Median 95 %-KI] [-1,0; 0,0]	<u>nach 30 Tagen:</u> Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 12 Median (Min; Max): -3,0 (-10,0; 22,0) [Median 95 %-KI] [-6,0; 0,0]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens		
	Gesamt ^a	niedrige Dosis ^a	hohe Dosis ^a			
Binäre Analyse zur Veränderung der National Institutes of Health Stroke Scale nach einer Stunde, zwölf Stunden und 30 Tagen im Vergleich zu Baseline	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 3/67 (4,5) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 64/67 (95,5)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 2/49 (4,1) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 47/49 (95,9)	<u>nach 1 Stunde:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 1/18 (5,6) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 17/18 (94,4)	nicht quantifizierbar		
	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 9/66 (13,6) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 57/66 (86,4)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 7/48 (14,6) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 41/48 (85,4)	<u>nach 12 Stunden:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 2/18 (11,1) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 16/18 (88,9)			
	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 4/44 (9,1) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 40/44 (90,9)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 3/32 (9,4) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 29/32 (90,6)	<u>nach 30 Tagen:</u> Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 1/12 (8,3) keine Verschlechterung um ≥ 4 Punkte: n/N (%): 11/12 (91,7)			
	Notwendigkeit von Bluttransfusionen (Efficacy-Population)^h					
	Anzahl an Patienten, die eine Bluttransfusion erhalten haben	n/N (%): 44/254 (17,3) [exakter 95 %-KI]: [12,9; 22,5]	n/N (%): 38/211 (18,0) [exakter 95 %-KI]: [13,1; 23,9]		n/N (%): 6/43 (14,0) [exakter 95 %-KI]: [5,3; 27,9]	nicht quantifizierbar
	Anzahl an transfundierten Einheiten an Erythrozyten pro Patient	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 44 Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 4,0) [Median 95 %-KI]: [1,0; 2,0]	Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 38 Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 4,0) [Median 95 %-KI]: [1,0; 2,0]		Anzahl analysierter Studienteilnehmer: 6 Median (Min; Max): 1,0 (1,0; 3,0) [Median 95 %-KI]: [1,0; 3,0]	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt ^a	niedrige Dosis ^a	hohe Dosis ^a	
Auftreten von erneuten Blutungen innerhalb von 24 Stunden nach der Andexanet alfa Behandlung, die durch das EAC bestätigt wurden (Safety-Population)ⁱ				
Auftreten erneuter Blutungen	n/N (%): 1/139 (1,39)	n/N (%): 1/139 (1,39)	n/N (%): 0/139 (0,00)	nicht quantifizierbar
Nebenwirkungen (Safety-Population)^j				
jegliche UE	n/N (%): 250/352 (71,0)	n/N (%): 208/297 (70,0)	n/N (%): 42/55 (76,4)	kein größerer Schaden
jegliche SUE	n/N (%): 144/352 (40,9)	n/N (%): 121/297 (40,7)	n/N (%): 23/55 (41,8)	kein größerer Schaden
leichte UE	n/N (%): 137/352 (38,9)	n/N (%): 113/297 (38,0)	n/N (%): 24/55 (43,6)	kein größerer Schaden
moderate UE	n/N (%): 113/352 (32,1)	n/N (%): 96/297 (32,3)	n/N (%): 17/55 (30,9)	kein größerer Schaden
schwere UE	n/N (%): 57/352 (16,2)	n/N (%): 49/297 (16,5)	n/N (%): 8/55 (14,5)	kein größerer Schaden
lebensbedrohliche UE	n/N (%): 34/352 (9,7)	n/N (%): 28/297 (9,4)	n/N (%): 6/55 (10,9)	kein größerer Schaden
tödliche UE	n/N (%): 54/352 (15,3)	n/N (%): 47/297 (15,8)	n/N (%): 7/55 (12,7)	kein größerer Schaden
UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen	n/N (%): 2/352 (0,6)	n/N (%): 2/297 (0,7)	n/N (%): 2/55 (3,6)	kein größerer Schaden
UE, die zum Tod führen	n/N (%): 54/352 (15,3)	n/N (%): 47/297 (15,8)	n/N (%): 7/55 (12,7)	kein größerer Schaden
alle UE von besonderem Interesse	n/N (%): 35/352 (9,9)	n/N (%): 28/297 (9,4)	n/N (%): 7/55 (12,7)	kein größerer Schaden
Thrombotische Ereignisse	n/N (%): 34/352 (9,7)	n/N (%): 27/297(9,1)	n/N (%): 7/55 (12,7)	kein größerer Schaden
<p>a: Die Dosierung entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>b: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Subgruppe der Studienteilnehmern, die mit Edoxaban behandelt wurden (kein Todesfall) wurde von der Analyse ausgeschlossen. Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet.</p> <p>c: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Alle Todesfälle während des 30-Tage Follow-ups wurden von einem EAC bewertet. Vier Studienteilnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wenn die Krankenhaus-Entlassungsdaten fehlten, wurden als Entlassungstag Tag 30 angenommen.</p> <p>d: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Todesursache und der Blutungstyp wurden durch das EAC beurteilt.</p> <p>e: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. Vier Studienteilnehmer wurden mit Edoxaban und 16 Studienteilnehmern mit Enoxaparin behandelt. Diese Studienteilnehmer sind in der Analyse nicht dargestellt.</p> <p>f: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Efficacy-Evaluable-Population. Fünf Patienten, die aufgrund klinischer Gründe als nicht auswertbar bewertet wurden sind in der Efficacy-Evaluable-Population enthalten und wurden mit einer schlechten/keine Hämostase eingestuft. Fünf Patienten, die aufgrund von</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse Andexanet alfa			Ausmaß des Zusatznutzens
	Gesamt ^a	niedrige Dosis ^a	hohe Dosis ^a	
administrativen Gründen als nicht auswertbar eingestuft wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen. g: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. Eingeschlossen sind nur Patienten mit intrakraniellen Blutungen. h: Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Efficacy-Population. i: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Gesamtkohorte umfasst nur 139 Patienten, da dieser Endpunkt erst nach Amendment 4 erhoben wurde. Bei insgesamt vier Patienten wurden erneute Blutungen berichtet, wobei diese Blutungen nur bei einem Patienten vom EAC bestätigt werden konnten. j: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Safety-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Andexanet alfa kann zur Deckung des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs durch eine Vermeidung von Todesfällen sowie von langfristigen Folgeschäden bei den betroffenen Patienten beitragen. Die Ergebnisse zur Mortalität, zur prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität, zum Erreichen einer effektiven Hämostase, zu den Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie das sehr gute Sicherheitsprofil von Andexanet alfa stellt einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Andexanet alfa dar.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schwere Blutungen unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban stellen eine lebensbedrohliche Komplikation für die Patienten dar. Es wird geschätzt, dass 2017 in Deutschland bei 4.745 bis 31.484 Patienten (Spanne: 4.126 – 33.177) Blutungen aufgrund der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban aufgetreten sind. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden unspezifischen, unterstützenden Maßnahmen sind diese Blutungen teils schwer kontrollierbar. Besonders deutlich zeigt sich der therapeutische Bedarf bei intrakraniellen Blutungen mit 30-Tage Mortalitätsraten von 45,3 % bzw. 48,0 % und häufig langfristigen kognitiven und körperlichen Einschränkungen bei überlebenden Patienten. Im Anwendungsgebiet sind neben Andexanet alfa keine Arzneimittel zur Behandlung von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban zugelassen und es existiert kein einheitlicher Behandlungsstandard für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Zudem ist die Wirkung der trotz fehlender Zulassung zum Einsatz kommenden Arzneimittel zur Behandlung schwerer Blutungen nicht ausreichend belegt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung: 2019-B-078) wurde die „dünne bzw. fehlende Evidenz zur Fragestellung“ ebenfalls bestätigt.

Andexanet alfa als spezifisches Antidot weist gegenüber diesen unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten den Vorteil auf, dass die antikoagulierende Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban spezifisch und schnell in einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Situation aufgehoben werden kann. Der hohe therapeutische Bedarf, und dass Andexanet alfa als geeignetes Mittel gesehen wird diesen Bedarf zu decken, zeigt sich auch darin, dass zahlreiche Leitlinien bereits vor Zulassung Andexanet alfa empfohlen haben bzw. empfehlen. Dies wird auch durch das beschleunigte Zulassungsverfahren von der Food and Drug Administration (FDA) unterstrichen.

Andexanet alfa bietet eine neuartige, zielgerichtete Therapieoption zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban beim Auftreten von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen in einem Anwendungsgebiet, für das bisher kein spezifisches, nachweislich wirksames Arzneimittel zur Verfügung steht. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien des historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der methodischen Unterschiede im Vergleich zur ANNEXA-4 Studie, ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Andexanet alfa kann zur Deckung des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs durch eine Vermeidung von Todesfällen sowie von langfristigen Folgeschäden bei den betroffenen Patienten beitragen. Die Ergebnisse zur Mortalität, zur prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität, zum Erreichen einer effektiven Hämostase, zu den Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie das sehr gute Sicherheitsprofil von Andexanet alfa stellt einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Andexanet alfa dar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird gemäß der Fachinformation bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Die Zielpopulation umfasst demnach erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine lebensbedrohliche Komplikation unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban ist das Auftreten von schweren Blutungen. Besonders deutlich zeigt sich der therapeutische Bedarf bei intrakraniellen Blutungen. Unter Verwendung der aktuellen Therapiemaßnahmen wurde in den Zulassungsstudien von Apixaban und Rivaroxaban bei Auftreten von intrakraniellen Blutungen eine 30-Tages-Mortalitätsrate von 45,3 % bzw. 48,0 % berichtet. Die überlebenden Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen tragen oft langfristig kognitive und körperliche Einschränkungen davon.

Bisher stehen zur Therapie lediglich unterstützende Standardmaßnahmen im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung zur Verfügung und es existiert kein einheitlicher Behandlungsstandard. Für die trotz fehlender Zulassung zur Anwendung kommenden Arzneimittel liegt keine ausreichende Evidenz für die therapeutische Wirksamkeit im Anwendungsgebiet vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein spezifisches Antidot, wie Andexanet alfa, weist gegenüber diesen unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten den Vorteil auf, dass die antikoagulierende Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban spezifisch und schnell in einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Situation aufgehoben werden kann. Darin, dass die Leitlinien bereits vor Zulassung Andexanet alfa empfohlen haben bzw. empfehlen, zeigt sich, dass viele Fachgesellschaften den ungedeckten therapeutischen Bedarf sehen und Andexanet alfa als ein geeignetes Mittel betrachten, das zu dessen Deckung beiträgt. Dies wird auch durch das beschleunigte Zulassungsverfahren der FDA unterstrichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	4.153 – 27.557 (Spanne: 3.612 – 29.039)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	nicht quantifizierbar	4.153– 27.557 (Spanne: 3.612 – 29.039)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	niedrige Dosierung: 19.040,00	niedrige Dosierung: 79.073.120,00 bis 524.685.280,00
		hohe Dosierung: 34.272,00	hohe Dosierung: 142.331.616,00 bis 944.433.504,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Andexanet alfa ist laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen. Im Dossier werden demnach die Kosten für den stationären Bereich vorgelegt.

Geht man davon aus, dass alle Patienten mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt werden, ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV von insgesamt 79.073.120,00 bis 524.685.280,00 €. Für die Behandlung aller Patienten mit der hohen Dosierung ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV von 142.331.616,00 bis 944.433.504,0 €. Aus den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie geht hervor, dass ca. 85 % der Patienten mit der niedrigen Dosierung und 15 % mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden. Unter der Annahme dieser Verteilung ergeben sich für die niedrige Dosierung (85 % der Patienten) Jahrestherapiekosten der GKV von ca. 67.212.152,00 – 445.982.488,00 € und für die hohe Dosierung (15 % der Patienten) Kosten von ca. 21.349.742,40 – 141.646.170,60 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
79.073.120,00 bis 944.433.504,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	niedrige Dosis: 19.040,00 €	niedrige Dosierung: 79.073.120,00 – 524.685.280,00
			hohe Dosis: 34.272,00 €	hohe Dosierung: 142.331.616,00 – 944.433.504,00
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Andexanet alfa ist laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen. Im Dossier werden demnach die Kosten für den stationären Bereich vorgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geht man davon aus, dass alle Patienten mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt werden, ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV von insgesamt 79.073.120,00 bis 524.685.280,00 €. Für die Behandlung aller Patienten mit der hohen Dosierung ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV von 142.331.616,00 bis 944.433.504,0 €. Aus den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie geht hervor, dass ca. 85 % der Patienten mit der niedrigen Dosierung und 15 % mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden. Unter der Annahme dieser Verteilung ergeben sich für die niedrige Dosierung (85 % der Patienten) Jahrestherapiekosten der GKV von ca. 67.212.152,00 – 445.982.488,00 € und für die hohe Dosierung (15 % der Patienten) Kosten von ca. 21.349.742,40 – 141.646.170,60 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
79.073.120,00 bis 944.433.504,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen ^b	Erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	patienten-individuell	patienten-individuell
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist patientenindividuell und kann sich aus verschiedenen Therapien (z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate) zusammensetzen. Für diese trotz fehlender Zulassung zur Anwendung kommenden Arzneimittel liegt jedoch keine ausreichende Evidenz für die therapeutische Wirksamkeit im Anwendungsgebiet vor. Aufgrund der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie können die Angaben zur Behandlungsdauer sowie zum Verbrauch und den Kosten der Therapie nicht erfolgen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Andexanet alfa weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Besondere Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals bestehen nicht.

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt für eine ungeöffnete Durchstechflasche zwei Jahre bei einer Lagerung bei 2 – 8 °C.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität in der Durchstechflasche (Primärverpackung) des rekonstituierten Arzneimittels ist bei 2 – 8 °C für 16 Stunden belegt. Nach Überführung in den Infusionsbeutel kann die rekonstituierte Lösung bei Bedarf für weitere acht Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Das Präparat sollte aus mikrobiologischer Sicht nach der Rekonstitution unverzüglich verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

Alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Andexanet alfa wird angewendet als intravenöse Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Geschwindigkeit von etwa 30 mg/min, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis).

Zunächst wird die entsprechende Anzahl Andexanet alfa-Durchstechflaschen rekonstituiert. Anschließend wird die rekonstituierte Lösung (10 mg/ml) ohne weitere Verdünnung in einen geeigneten leeren Infusionsbeutel aus Polyolefin oder Polyvinylchlorid überführt. Die i. v. Infusion erfolgt dann über einen 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

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

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen von Andexanet alfa vor. Im Verlauf der klinischen Studien wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.

Nach Ondexxya[®]-Gabe und Sistieren der schweren Blutung ist zur Vorbeugung thrombotischer Ereignisse infolge der Grunderkrankung des Patienten eine Wiederaufnahme der Antikoagulation zu erwägen. Die antithrombotische Therapie kann wiederaufgenommen werden, sobald dies nach der Behandlung ärztlich angezeigt ist und sofern der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde. Der Nutzen der Antikoagulation ist gegen die Risiken einer erneuten Blutung ärztlich abzuwägen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich. In einer Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik (PK) von Andexanet alfa bei älteren (65 – 69 Jahre) und jüngeren (26 – 42 Jahre) gesunden Probanden, die Apixaban erhalten hatten, unterschied sich die Pharmakokinetik von Andexanet alfa bei den älteren Probanden nicht statistisch von der bei den jüngeren Probanden.

Der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen auf die Andexanet alfa-Exposition wurde nicht untersucht. Nach den vorliegenden PK-Daten wird Andexanet alfa nicht oder nur geringfügig renal eliminiert. Somit wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Nach den zur Clearance von Andexanet alfa vorliegenden Daten wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Elimination von therapeutisch angewendeten Proteinen mit der Galle und/oder Fäzes ist kein bekannter Ausscheidungsweg von Proteinen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Andexanet alfa bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Andexanet alfa bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Die Anwendung von Andexanet alfa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Andexanet alfa in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Andexanet alfa unterbrochen werden. Zum Einfluss von Andexanet alfa auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor.

Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit basiert auf der Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität bei gesunden Probanden, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden. Andexanet alfa ist nicht zur Vorbehandlung vor einer dringenden Operation geeignet. Aufgrund fehlender Daten wird die Anwendung zur Aufhebung der Wirkung von Edoxaban oder Enoxaparin nicht empfohlen. Andexanet alfa hebt die Wirkungen von nicht zu den FXa-Inhibitoren gehörenden Antithrombotika nicht auf.

Obwohl die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität in Notfallsituationen zunehmend empfohlen wird, liegt keine Empfehlung für eine angepasste Andexanet alfa-Dosierung vor. Daher soll sich die Therapieüberwachung in erster Linie an klinischen Parametern orientieren, die Aufschluss geben über ein angemessenes Ansprechen (d. h. Erzielen der Hämostase), eine fehlende Wirksamkeit (d. h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d. h. thromboembolische Ereignisse).

Die Dosierungsempfehlungen basieren auf einer Datenmodellierung an gesunden Probanden. Von Patienten mit Blutungen liegen nur begrenzte Daten vor. Vorläufige Daten lassen auf ein höheres Thromboserisiko bei Patienten schließen, welche die höhere Andexanet alfa-Dosis erhalten, zuvor eine niedrigere Dosis des FXa-Inhibitors erhalten haben oder mit Rivaroxaban behandelt wurden.

In der ANNEXA-4 Studie wurden bzw. werden unter anderem Patienten mit intrakraniellen Blutungen (Glasgow-Koma-Skala > 7 und Hämatomvolumen < 60 ml) eingeschlossen. Die Behandlung von Patienten mit schwereren intrakraniellen Blutungen mit Andexanet alfa wurde nicht untersucht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Über thrombotische Ereignisse wurde nach der Behandlung mit Andexanet alfa berichtet. Mit FXa-Inhibitoren behandelte Patienten haben für thrombotische Ereignisse prädisponierende Grunderkrankungen. Durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung werden die Patienten gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung exponiert. Zudem kann eine davon unabhängige prothrombotische Wirkung von Andexanet alfa nicht ausgeschlossen werden. Die Dauer dieser Wirkung bei Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt. Laborparameter wie Anti-FXa-Aktivität, endogenes thrombotisches Potenzial oder Thrombosemarker geben hierüber eventuell nicht zuverlässig Aufschluss. Zur Reduktion dieses Risikos soll eine Wiederaufnahme der Antikoagulation erwogen werden, sobald dies nach Beendigung der Behandlung ärztlich angemessen ist.

Bei gesunden Probanden wurden nach Andexanet alfa-Gabe zwar dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker Prothrombinfragmente F1+2, Thrombin-Antithrombin-Komplex und D-Dimer beobachtet, über thromboembolische Ereignisse wurde jedoch nicht berichtet. Bei den in der ANNEXA-4 Studie eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet. Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen.

Andexanet alfa kann zusammen mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung angewendet werden, die medizinisch angemessen sein sollten. Die Sicherheit von Andexanet alfa wurde nicht untersucht bei Patienten, die innerhalb von sieben Tagen vor dem Blutungsereignis PPSB, rekombinanten Faktor VIIa oder Vollblut erhalten haben, da solche Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Eine Behandlung mit prokoagulatorischen Faktoren (z. B. PPSB mit drei oder vier Faktoren/aktivierte PPSB, rekombinanter Faktor VIIa, gefrorenes Frischplasma) und Vollblut soll wegen des Fehlens von Daten zur Kombination mit diesen Behandlungen außer bei zwingender Indikation vermieden werden.

Bei leichten oder mittelschweren Infusionsreaktionen ist eine sorgfältige Beobachtung eventuell ausreichend. Bei mittelschweren Symptomen kann eine kurze Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion mit Wiederaufnahme der Infusion nach Abklingen der Symptome erwogen werden. Ggf. kann Diphenhydramin gegeben werden.

Andexanet alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.