

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa (Ondexxya®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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.....	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3F-PCC	Drei-Faktor-PCC (<i>three-factor-prothrombin complex concentrate</i> ; bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FIX, FX)
Alpha-ID	Fortlaufende, nicht-sprechende, stabile Identifikationsnummer im Alphabetischen Verzeichnis für die Diagnosebezeichnung;
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
FXa	Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Glasgow Koma Skala (<i>Glasgow Coma Scale</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICB	Intrazerebrale Blutung (<i>intracerebral hemorrhage</i>)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision, German Modification Version 2025
ICH	Intrakranielle Blutung (<i>intracranial hemorrhage</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
LS-MW	Kleinste Quadrate (<i>Least Squares</i>)-Mittelwert
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mITT	<i>Intention-to-treat</i> modifiziert
mSAS	<i>Safety Analysis Set</i> modifiziert
n	Anzahl an Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden
n. b.	Nicht berechenbar
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
OG	Obergrenze

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OKI	Oberes Konfidenzintervall
PCC	<i>Prothrombin complex concentrates</i> (3F-PCC und 4F-PCC/PPSB, falls nicht näher spezifiziert)
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat (bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX, FX; Synonym: 4F-PCC)
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
rFVIIa	Rekombinanter Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
RR	Relatives Risiko
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
TE	Thrombotische Ereignisse
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UG	Untergrenze
UKI	Unteres Konfidenzintervall
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 1-2) 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:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE – 151 85 Södertälje Schweden

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Andexanet alfa
Handelsname:	Ondexxya®
ATC-Code:	V03AB38
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42438
Pharmazentralnummer (PZN)	15640573, 18667785
ICD-10-GM-Code	I31.2, I60, I61, I62.0, I62.1, I62.9, I85.0, I98.3, K22.6, K22.8, K25.0, K25.2, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.0, K31.82, K55.22, K55.32, K57.01, K57.03, K57.11, K57.13, K57.21, K57.23, K57.31, K57.33, K57.41, K57.43, K57.51, K57.53, K57.81, K57.83, K57.91, K57.93, K62.5, K66.1, K92.0, K92.1, K92.2, M25.0, N02, N28.0, N93, R04, R58, S06.23, S06.33, S06.34, S06.4, S06.5, S06.6, S06.8
Alpha-ID	I27591, I27592, I72283, I107817, I72286, I20012, I72284, I27593 I135193, I90886, I108751, I100051, I135192, I27048, I135194, I27049, I135195, I27050, I135196, I27051, I135197, I27052, I135198, I73769, I86253, I90701, I99452, I86254, I135199, I18202, I99587, I99456, I99487, I86255, I86187, I86188, I86189, I65157, I135200, I19139, I72276, I19138, I107861, I72288, I73767, I73600, I86257, I101302, I99453, I99455, I99454, I101157, I99451, I108750, I100091, I86258, I86186, I26631, I132498, I67448, I99422, I26632, I65158, I72198, I99940, I18203, I99389, I90644,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>I99388, I90700, I90707, I85591, I86256, I26630, I18204, I26629, I18205, I26633, I92170</p> <p>I107764, I72452, I107765, I72380, I107758, I107781, I107782, I107875, I92177, I72411, I72273, I72295, I109407, I20915, I107914, I72199, I27053, I21087, I27054, I92182, I18233, I107852, I72289, I27055, I27056, I92183, I109408, I27057, I94867, I101201, I110804, I107889, I110575, I107816, I107780, I72413, I72293, I72290, I72292, I27059, I107831, I72277, I27058, I99941, I108745, I72291, I109409, I27060, I107860, I27061, I99944, I99943, I27062, I107847, I72294, I107938, I72201, I109410, I21501, I110805, I107833, I108524, I27064, I27065, I27063, I109411, I21500, I107931, I72200, I110049, I116035, I107841, I92184, I18219, I107803, I72389, I107941, I72366, I107757, I72453, I97192, I97173, I107769, I26398, I26397, I26400, I72455, I26403, I70858, I26404, I26402, I26405, I26399, I107808, I72296, I92310, I107939, I72203, I107942, I72202, I109645</p> <p>I98641, I98638, I98642, I126910, I126737, I98632, I98640, I98639</p> <p>I27071, I27072, I27070, I27068, I27067, I27069</p> <p>I107823, I11787, I107853, I72274, I111049</p> <p>I100866, I100806, I92185, I27257, I100805</p> <p>I125730, I125726, I116237, I97601, I97603, I97605</p> <p>I82004, I97502, I111173, I23699, I73734, I87017</p> <p>I71514, I19695, I19679, I72297, I19680, I66887, I16634, I89824, I69649, I82581, I10703, I19667, I19668, I68699, I19686, I19692, I19693, I108146, I19709, I76125, I77711, I78422, I19699, I19685, I66705, I19669</p> <p>I97444, I5497, I101506, I75618, I78281, I131024, I31915, I132049, I132032</p> <p>I97445, I5501, I5500</p> <p>I110287, I5506, I108712, I101507, I111354, I5507, I5509, I111172, I5508, I5505, I132051, I132038</p> <p>I101586</p> <p>I5512, I131025</p> <p>I5514, I5515</p> <p>I24858, I107772, I5517, I108078, I107771, I24860, I107767, I24859</p> <p>I5519, I5518, I111693</p> <p>I130948, I5522</p> <p>I5525, I5524</p>
--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I107774, I5529, I77195, I5528, I5527, I78292</p> <p>I5533</p> <p>I5538, I5537, I5536</p> <p>I107776, I5542, I107775, I5541</p> <p>I87819, I5545, I110684, I5546, I19020, I132054, I132039</p> <p>I131016, I131015, I98180, I98181, I131031, I131030, I131032, I131033</p> <p>I87772</p> <p>I87918, I87917, I87919</p> <p>I130706, I87922, I87926, I87923</p> <p>I130720, I87856</p> <p>I87857</p> <p>I87921, I87920, I87915</p> <p>I87925, I87924, I130709, I87916</p> <p>I87949, I130710, I87951</p> <p>I87950, I87939</p> <p>I88409, I88408, I88415</p> <p>I130712, I88413, I88412, I88417</p> <p>I130715, I88420</p> <p>I88422</p> <p>I88029, I88028, I88032, I111650</p> <p>I88031, I88030, I88033, I130716</p> <p>I87977</p> <p>I87978</p> <p>I17126, I17125, I107756, I87943, I108710, I72458, I17127, I31931, I21904, I72208, I110695, I21902, I21903, I107900, I110112</p> <p>I107862, I107877, I107883, I28520, I72333, I72312, I72322, I107829, I92186, I107830, I72313, I19164, I72460, I20050, I72426, I28521</p> <p>I14103, I14102, I110807</p> <p>I14639, I116495, I14638, I14643, I14642, I14641, I14640</p> <p>I110851, I17174, I72301, I111945, I24679, I17322, I72329, I17176, I108717, I72334, I25632, I72338, I17759, I32534, I72328, I72300, I18488, I107850, I72314, I19001, I17760, I25631, I72299, I17177, I18489, I107945, I72209</p> <p>I107848, I72339, I128383, I14099, I14101, I14100, I14098, I72325, I64474</p> <p>I7052, I101312, I101310, I101311, I101313, I7055,</p>
--	--

<p>I7056, I7053, I7054, I100555, I7058, I7057, I100556, I7060, I7059, I7062, I7061, I100558, I100557, I7064, I7063, I7066, I7065, I117903, I7068, I7067, I120358, I77840, I100559, I22283, I22286, I72496, I88143, I72497, I18031, I72462, I72498, I7051, I7050, I18032, I18035</p> <p>I19649, I77855, I91165, I82438, I19851, I19723, I19562, I87157, I19563, I20135, I19647, I19569, I19725, I19750, I19850, I19586, I19724, I96604, I79992, I77856, I73834, I93748, I117132, I20136, I20506, I19564</p> <p>I7550, I72340, I7552, I72330, I7553, I7551, I116781, I7557, I12509, I88133, I94816, I88134, I12510, I94966, I7559, I71906, I94817, I88135, I94967, I19189, I32120, I19188, I7555, I7556, I7554, I107895, I94902, I7558, I7565, I7566, I107925, I72239, I28831, I72238, I28832, I7561, I7562, I7563, I14670, I7567, I7560, I28833, I7564, I28834, I90103, I94901, I28830</p> <p>I30745, I14797, I65031, I14798, I72336, I72337, I107891, I72226, I32255, I107869, I110613, I107791, I72307, I72344, I107819, I72390, I9286, I72234, I72391, I27605, I27607, I27606, I27608, I68447, I27604, I27603, I32256, I107768, I72506, I68446, I110621, I110625, I110723, I110624, I68445, I16670, I32257, I16669, I127734, I14534, I14535, I72308, I18904, I18911, I20197, I14536, I107898, I72247, I21212, I110554, I107920, I72246, I9285, I72469</p> <p>I107751, I72408, I28519, I107759, I72519, I110294, I110233, I70970, I73557, I13238, I107878, I110947, I13240, I13791, I32314, I13241, I72348, I72362, I110727, I11290, I72347, I116351, I97274, I107876, I72412, I20497, I72229, I73570, I107904, I107874, I72363, I107910, I72237, I107930, I13239, I107933, I72243, I21618</p> <p>I116034, I133781</p> <p>I108716, I100018, I26401, I98193</p> <p>I31017, I88643</p> <p>I9638, I88644, I88645, I97439, I72321, I88646, I72388, I9639</p> <p>I126741, I98635, I98631, I98634, I98633, I98636, I107917, I98637, I9640, I92387, I9641</p> <p>I9642, I92217, I92397, I72520</p> <p>I18384, I79125, I18216, I82754, I88649, I88652, I108097, I108138, I108139, I108140, I94593, I21078, I21080, I71623, I92394, I92380, I72248, I9644, I108525, I21079, I88647, I92216, I88650, I108526,</p>
--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I21081, I94767, I72467, I88648, I88651, I83933, I83930, I83931, I83932, I94613, I83929, I94364, I100970, I83934, I94365, I94427, I111393
Alpha-ID: Fortlaufende, nicht-sprechende, stabile Identifikationsnummer im Alphabethischen Verzeichnis für die Diagnosebezeichnung; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision, German Modification Version 2025; PZN: Pharmazentralnummer	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	26.04.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen.</p>		
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 24. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Plasmaexpander umfassen. Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patient:innen optimal intensivmedizinisch behandelt werden.

Die AstraZeneca GmbH folgt dieser Festlegung und weist darauf hin, dass Andexanet alfa zum aktuellen Zeitpunkt das einzig zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist. Hingegen umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für Andexanet alfa im zu bewertenden Anwendungsgebiet ausschließlich nicht zugelassene Behandlungsmaßnahmen.

Zudem ist laut Fachinformation von Andexanet alfa eine gleichzeitige Anwendung mit anderen prokoagulatorischen Maßnahmen, wie der Anwendung von *Prothrombin complex concentrates* (PCC), zu vermeiden, da bisher keine verlässlichen Daten zu potenziellen Interaktionen oder deren Auswirkungen vorliegen. Somit ist Andexanet alfa keine *Add-on*-Therapie.

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)

Andexanet alfa wurde am 26. April 2019 durch die Europäische Kommission zugelassen zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Nach Zulassung und Markteinführung im Jahr 2019 durchlief Andexanet alfa in der Indikation „Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation“ erstmalig die Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487). Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde dabei aufgrund der von der EMA im Rahmen der bedingten Zulassung beauftragten randomisierten kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) ANNEXA-I bis zum 01. November 2023 befristet. Diese Befristung wurde zunächst bis zum 01. August 2024 verlängert. Anschließend erfolgte eine erneute Fristverlängerung bis zum 01. Juli 2025, um den Abschluss des laufenden Bewertungsverfahrens bei der Zulassungsbehörde abzuwarten. Zu jenem Zeitpunkt wurde der Abschluss der behördlichen Bewertung im März/April 2025 erwartet. Das Bewertungsverfahren der Zulassungsbehörde dauert weiterhin an. Das vorliegende Dossier wird aufgrund der Befristung durch den G-BA für die Neubewertung eingereicht. Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zu der vom G-BA genannten zVT. Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV vom 24. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) wurde als zVT eine Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen. Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patient:innen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die AstraZeneca GmbH folgt dieser Festlegung.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung konnte im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche neben der Studie ANNEXA-I keine weitere für die Nutzenbewertung geeignete RCT identifiziert werden. Bei der RCT ANNEXA-I handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene, multizentrische Phase-IV-Studie, in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienteilnehmer:innen mit akuten intrazerebralen Blutungen (*intracerebral hemorrhage*, ICB) als Hauptdiagnose unter einer Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor eingeschlossen wurden.¹

Bei den erlaubten FXa-Inhibitoren konnte es sich neben Apixaban und Rivaroxaban auch um Edoxaban und Enoxaparin handeln, die jedoch nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst werden. Daher wurden die bewertungsrelevanten modifizierten Populationen, die *Intention-to-treat* (ITT)-bzw. *Safety-Analysis-Set* (SAS)-Population der *Extended Population* der Studie ANNEXA-I unter Ausschluss derjenigen Patient:innen, die unter einer Therapie mit Edoxaban oder Enoxaparin eingeschlossen wurden, analysiert (mITT- bzw. mSAS-Population). Das gesamte vorliegende Dossier bezieht sich damit ausschließlich auf die für die Nutzenbewertung relevante Label-Population der Studie ANNEXA-I: Patient:innen mit lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie basiert die daraus vorliegende Evidenz vornehmlich auf Patient:innen mit akuten Blutungen im Hirngewebe (ICB).

Die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der RCT ANNEXA-I erfolgte im Hinblick auf die Bewertungsdimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit gegenüber der vom G-BA definierten zVT. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwar ebenfalls erhoben, es fehlten jedoch adäquate Baseline-Werte um patientenrelevante Veränderungen darstellen zu können. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Andexanet alfa sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

¹ Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls wurden Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (*intracranial hemorrhage*, ICH) in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium #3 wurde jedoch gemäß Amendment 1 vom 15. April 2020 dahingehend abgeändert, sodass ab diesem Zeitpunkt ausschließlich Patient:innen mit ICB als Hauptdiagnose in die Studie eingeschlossen wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer ^a [95%-KI] p-Wert ^b	
Morbidität (statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse)						
Effektive Hämostase	151/241 (62,7)	-	122/233 (52,4)	-	RR: 1,19 [1,02; 1,39] 0,0244	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Keine Hämatomexpansion >35%	171/241 (71,0)	-	135/233 (57,9)	-	RR: 1,22 [1,07; 1,39] 0,0031	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Keine Hämatomexpansion >20% (ergänzend dargestellt)	151/241 (62,7)	-	115/223 (49,4)	-	RR: 1,27 [1,08; 1,49] 0,0037	
Keine Notfalltherapie zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung	235/241 (97,5)	-	218/233 (93,6)	-	RR: 1,04 [>1,00 ^c ; 1,08] 0,0384	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Verträglichkeit (statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse)						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Schwerwiegende UE	111/239 (46,4)	-	86/232 (37,1)	-	RR: 1,25 [1,01; 1,55] 0,0394	Hinweis auf einen Nachteil
Thrombotische Ereignisse						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)						
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)	19/239 (7,9)	-	8/232 (3,4)	-	RR: 2,31 [1,03; 5,16] 0,0358	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^c						
PT: Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 13,59 [1,80; 102,52] 0,0008	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer ^a [95%-KI] p-Wert ^b		
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^d							
PT: Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 11,65 [1,53; 88,87] 0,0024	Hinweis auf einen Nachteil	
SOC: Herzerkrankungen	21/239 (8,8)	-	4/232 (1,7)	-	RR: 5,10 [1,78; 14,62] 0,0006		
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^d							
PT: Ischämischer Schlaganfall	10/239 (4,2)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 9,71 [1,25; 75,23] 0,0071		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie							
Ischämischer Schlaganfall	16/239 (6,7)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 5,18 [1,53; 17,53] 0,0029		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie							
Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 4,53 [1,32; 15,56] 0,0080		
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 5,34 [1,20; 23,83] 0,0133		
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie							
Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 3,88 [1,11; 13,58] 0,0214		
Weitere Morbiditätsendpunkte (nicht statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Ergebnisse)							
Invasive intrakranielle Eingriffe	16/239 (6,7)	-	20/232 (8,6)	-	RR: 0,78 [0,41; 1,46] 0,4320		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer ^a [95%-KI] p-Wert ^b	
Neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores ≥ 7 Skaleneinheiten	211/241 (87,6)	-	201/233 (86,3)	-	RR: 1,01 [0,95; 1,09] 0,6938	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Veränderungen des NIHSS-Scores im Durchschnitt über die Zeit	-	0,85 (0,35)	-	1,84 (0,35)	LS-MWD: -0,98 [-1,95; -0,02] 0,0450 SMD: -0,19 [-0,37; -0,00]	
Weitere Verträglichkeitsendpunkte (nicht statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Ergebnisse)						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Jegliche UE	205/239 (85,8)	-	190/232 (81,9)	-	RR: 1,05 [0,97; 1,13] 0,2533	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	101/239 (42,3)	-	82/232 (35,3)	-	RR: 1,20 [0,95; 1,50] 0,1242	
UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
UE, die zum Tod führen	59/239 (24,7)	-	49/232 (21,1)	-	RR: 1,17 [0,84; 1,63] 0,3579	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)						
Jegliche UESI	26/239 (10,9)	-	13/232 (5,6)	-	RR: 1,94 [1,02; 3,68] 0,0380	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende UESI	24/239 (10,0)	-	12/232 (5,2)	-	RR: 1,94 [0,99; 3,79] 0,0470	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standard- behandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer ^a [95%-KI] p-Wert ^b	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^d						
SOC: Herz- erkrankungen	45/239 (18,8)	-	28/232 (12,1)	-	RR: 1,56 [1,01; 2,41] 0,0429	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
PT: Harnretention	10/239 (4,2)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 4,85 [1,07; 21,91] 0,0223	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	67/239 (28,0)	-	45/232 (19,4)	-	RR: 1,45 [1,04; 2,01] 0,0279	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	3/239 (1,3)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 2,91 [0,31; 27,79] 0,3303	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Tiefe Venenthrombose	1/239 (0,4)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 0,49 [0,04; 5,32] 0,5455	
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 3,56 [1,01; 12,60] 0,0347	
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	6/232 (2,6)	-	RR: 0,16 [0,02; 1,33] 0,0522	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	2/239 (0,8)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 1,94 [0,18; 21,27] 0,5804	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer ^a [95%-KI] p-Wert ^b	
Tiefe Venenthrombose	1/239 (0,4)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 0,49 [0,04, 5,32] 0,5455	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	6/232 (2,6)	-	RR: 0,16 [0,02; 1,33] 0,0522	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	1/239 (0,4)	-	0/232 (0,0)	-	RR: 2,91 [0,12; 71,13] 0,3245	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Tiefe Venenthrombose	0/239 (0,0)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 0,32 [0,01; 7,90] 0,3101	
Myokardinfarkt	8/239 (3,3)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 3,88 [0,83; 18,09] 0,0617	
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 0,32 [0,03; 3,09] 0,3015	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Weitere Verträglichkeitsendpunkte						
30-Tage-Mortalität	67/239 (28,0)	-	61/232 (26,3)	-	RR: 1,07 [0,79; 1,43] 0,6716	
Initiale Hospitalisierungsdauer	-	12,88 (0,593)	-	12,07 (0,608)	LS-MWD: 0,81 [-0,83; 2,46] 0,3323 SMD: 0,09 [-0,10; 0,29]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer ^a [95%-KI] p-Wert ^b	
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in Tagen	-	9,72 (0,665)	-	8,28 (0,679)	LS-MWD: 1,44 [-0,43; 3,30] 0,1302 SMD: 0,20 [-0,06; 0,45]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Re-Hospitalisierungsrate	17/239 (7,1)	-	7/232 (3,0)	-	RR: 2,36 [<1,00 ^c ; 5,58] 0,0435	
Re-Hospitalisierungsdauer	-	8,03 (1,771)	-	3,50 (2,513)	LS-MWD: 4,52 [-1,75; 10,79] 0,1469 SMD: 0,65 [-0,28; 1,59]	
<p>Datenschnitt der <i>Extended Population</i> vom 18.09.2023</p> <p>Aufgrund der niedrigen Erhebungsraten (<70% der ITT-Population) für den GCS-Score, werden die darauf basierenden Endpunkte „Veränderungen des GCS-Scores“ und „Neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS und GCS“ nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>a: Fett gedruckt sind ausschließlich statistisch signifikante UND klinisch relevante Ergebnisse. b: gemäß CMH-Test c: 1.0018; p=0,0403 d: Nur signifikante Ergebnisse dargestellt e: 0.9961; p=0,0510</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; GCS: <i>Glasgow Coma Scale</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: <i>Least-Squares-Mittelwert</i>; LS-MWD: <i>Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz</i>; mITT: <i>Intention-to-treat</i> modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; n. b.: Nicht berechenbar; NIHSS: <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</p>						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen (ICB) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist ^c	ja
	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (andere als ICB) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist ^c	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
c: Dabei handelt es sich um ein Teilanwendungsgebiet von Andexanet alfa.		
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); ICB: Intrazerebrale Blutungen		

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 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)

Die für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogene Studie ANNEXA-I umfasste Patient:innen mit lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren ICB, die unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban aufgetreten sind.

Morbidität

Effektive Hämostase

Bei intrazerebralen Blutungen, die unter Therapie mit Apixaban bzw. Rivaroxaban auftreten, handelt es sich um eine lebensbedrohliche Notfallsituation. Nach der Diagnosestellung gilt es den akuten Zustand der Patient:innen zu stabilisieren und die Blutung schnell, spezifisch und wirksam zu stoppen, um irreversible kognitive oder körperliche Folgeschäden bzw. den Tod der Patient:in zu verhindern. Als objektive Beurteilung der Blutungskontrolle, ist der primäre Endpunkt der Studie ANNEXA-I zur Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit eines Arzneimittels geeignet und patientenrelevant. Für den Endpunkt „Effektive Hämostase (12 Stunden nach Randomisierung)“ liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Andexanet alfa im Vergleich zur zVT vor: 62,7% der Patient:innen unter Andexanet alfa-Therapie vs. 52,4% der Patient:innen unter Standardbehandlung (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,19 [1,02; 1,39]; p=0,024) erreichten eine effektive Hämostase. Es ergibt sich mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Keine Hämatomexpansion >35%

Jegliche Hämatomexpansion bei ICB kann zu direkter Beschädigung von Hirngewebe und damit zu dramatischen kognitiven und körperlichen Folgen für die betroffenen Patient:innen führen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Andexanet alfa im Hinblick auf den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ (Andexanet alfa: 71,0%; Vergleichsarm: 57,9%; RR [95%-KI]: 1,22 [1,07; 1,39]; p=0,0031). Dieser Vorteil bestätigte sich auch beim Schwellenwert von >20% (Andexanet alfa: 62,7%; Vergleichsarm: 49,4%; RR [95%-KI]: 1,27 [1,08; 1,49]; p=0,0037). Vor dem Hintergrund dieses robusten Ergebnisses ist ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

Der Einsatz von Notfalltherapien in der akuten lebensbedrohlichen Behandlungssituation folgt einer ärztlichen Indikationsstellung, um das Risiko für schwerwiegende und irreversible Folgeschäden bzw. Tod zu reduzieren und ist damit eine medizinisch zwingend notwendige Intervention. Auf Grundlage des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds zugunsten von Andexanet alfa (RR [95%-KI]: 1,04 [1,0018; 1,08]; p=0,0384), wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Verträglichkeit

In der Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse (UE) wurde ein signifikant häufigeres Auftreten von thrombotischen Ereignissen (TE) im Interventionsarm beobachtet, basierend auf den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI) „Ischämischer Schlaganfall“ und „Akuter Myokardinfarkt“. Hier zeigten sich klinisch relevante Effekte zuungunsten von Andexanet alfa, welche sich auch schwerwiegend äußerten und sich gleichzeitig in der Gesamtrate für schwere UE sowie letzteres auch innerhalb der Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) „Herzerkrankungen“ in einem klinisch relevanten Nachteil für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Andexanet alfa widerspiegeln. Da alle statistisch signifikant und klinisch relevant aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Gesamtbetrachtung im Zusammenhang mit einem signifikant häufigeren Auftreten von TE im Interventionsarm stehen, ist insgesamt ein **Hinweis auf einen Nachteil** abzuleiten.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Andexanet alfa ist das einzige verfügbare Antidot zur schnellen, spezifischen und verlässlichen Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban und Rivaroxaban. Patient:innen mit einer ICB befinden sich in einer akut lebensbedrohlichen Situation. Insbesondere ICB können aufgrund der direkten Schädigung von Hirngewebe bereits vor der Diagnose des Blutungsereignisses zu langfristigen, irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden führen (Primärschaden). Nach der Diagnosestellung gilt es den kritischen Zustand der Patient:innen zu stabilisieren: In dieser akuten Phase ist es essenziell, die Blutung schnell, spezifisch und wirksam zu stoppen. Somit stehen in der akuten Phase zunächst die Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung der effektiven Hämostase und die Eingrenzung der Hämatomexpansion im Vordergrund. Im Anschluss gewinnen weitere Therapieziele, wie die Vermeidung von erneuten Blutungen und die Eindämmung des thrombotischen Risikos in der „sub-akuten“ Phase an Bedeutung.

Es zeigten sich eindeutige Vorteile von Andexanet alfa im Vergleich zur Standardbehandlung hinsichtlich des Erreichens einer effektiven Hämostase, der Begrenzung der Hämatomexpansion und der geringeren Notwendigkeit einer Notfalltherapie. Diese patientenrelevanten Effekte resultieren aus der schnellen und spezifischen Wirkung von Andexanet alfa auf die im Indikationsgebiet etablierten Laborparameter „Anti-FXa-Aktivität“ und „Thrombinbildung“ (beide ergänzend dargestellt).

Nach Therapieerfolg in der akuten Blutungssituation sollte zwingend eine angemessene Kontrolle des thrombotischen Risikos durchgeführt werden, da die Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes von Apixaban und Rivaroxaban für die Patient:innen bedeutet, dass sie wieder dem thromboembolischen Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen ausgesetzt sind. Auf das thrombotische Risiko durch spezifische Aufhebung einer Antikoagulation sowie die prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa durch Hemmung des TFPI wird bereits in der Fachinformation von Andexanet alfa hingewiesen und eine Re-Initiierung der Antikoagulation nach ärztlichem Ermessen empfohlen.

Unter Berücksichtigung der Schwere des akuten Blutungsereignisses im Hirngewebe und der lebensbedrohlichen Notfallsituation ergibt sich der patientenrelevante Vorteil einer spezifischen, schnellen und verlässlichen Aufhebung der Antikoagulation von Andexanet alfa gegenüber der zVT. Durch Wiederherstellung der effektiven Hämostase und Reduktion der Hämatomexpansion erfüllt Andexanet alfa die Anforderungen an eine Therapie in der akuten Phase der Hirnblutung und reduziert das Risiko schwerwiegender Folgeschäden. Aufgrund des thrombotischen Risikos bedarf es einer individuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

thrombotischer Ereignisse. Vor dem Hintergrund dieser Therapiesituation hat sich Andexanet alfa seit 2019 in der Versorgung etabliert – Ärzt:innen sind mit der Therapie vertraut.

In der Gesamtschau lässt sich für Andexanet alfa im Anwendungsgebiet der durch Antikoagulation mit Apixaban- oder Rivaroxaban-assoziierten ICB ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** ableiten.

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 wird bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Daher stellt die „Grunderkrankung“ des zu bewertenden Anwendungsgebiets im eigentlichen Sinne keine Erkrankung dar, sondern geht aus der Anwendung von Apixaban oder Rivaroxaban hervor.

Patient:innen mit einer ICH, unter Einnahme von FXa-Inhibitoren, sind einem hohen Risiko von schwerwiegenden Komplikationen, Folgeschäden und Tod ausgesetzt. So sind ICH im Vergleich zu anderen Blutungslokalisationen unter anderem mit besonders hohen Mortalitätsraten assoziiert. Insbesondere ICB – eine Sub-Form der ICH – können aufgrund der direkten Schädigung von Hirngewebe bereits vor der Diagnose des Blutungsereignisses zu langfristigen, irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden führen.

Das vorliegende Dossier wird zur erneuten Nutzenbewertung eingereicht, da der Beschluss zur erstmaligen Nutzenbewertung von Andexanet alfa vom 20. Februar 2020 in Erwartung der Daten der RCT ANNEXA-I befristet wurde. Aufgrund der Einschlusskriterien der ANNEXA-I-Studie bezieht sich die vorliegende Evidenz vornehmlich auf Patient:innen mit intrazerebralen Blutungen unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban.

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)

Apixaban und Rivaroxaban sind u. a. indiziert zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, sofern weitere Risikofaktoren vorliegen, sowie zur Behandlung und Prävention von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE). Eine Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban ist jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insbesondere ICB stellen eine herausfordernde klinische Situation dar. Patient:innen mit Blutungen im Hirngewebe befinden sich in einer akuten Notfallsituation, da Hirnblutungen häufig zu direkter und irreversibler Beschädigung von Hirngewebe führen. Für das meist sehr vulnerable Patient:innenkollektiv können wenige Minuten über die langfristigen Folgen der Blutung entscheiden („time is brain“). In der akuten Phase des Blutungsereignis besteht zunächst der therapeutische Bedarf nach einer schnellen und spezifischen Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung der Hämostase, um die Blutstillung zu erreichen, die Expansion des Hämatomvolumens zu begrenzen und damit das Risiko langfristiger Schäden bis hin zum Tod der Patient:innen zu vermeiden. Im Anschluss gewinnen weitere Therapieziele, wie die Vermeidung von erneuten Blutungen und die Eindämmung des thrombotischen Risikos in der „sub-akuten“ Phase an Bedeutung.

Vor der Zulassung von Andexanet alfa beschränkten sich die Behandlungsempfehlungen auf Maßnahmen, die im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine Zulassung besitzen und zudem die Wirkung der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban nicht spezifisch aufheben. Der bis dahin ungedeckte therapeutische Bedarf wird inzwischen durch das Antidot Andexanet alfa adressiert, welches spezifisch auf die Aufhebung der FXa-Aktivität der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) Apixaban und Rivaroxaban wirkt. Andexanet alfa weist eine schnelle (innerhalb von zwei bis fünf Minuten nach Bolus-Gabe) und exzellente hämostatische Wirksamkeit auf, wird in zahlreichen Leitlinien präferiert empfohlen und hat sich seit Markteinführung im Jahr 2019 in der Versorgung etabliert.

Mit ANNEXA-I liegt nun erstmalig eine RCT für den Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Andexanet alfa gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter optimal intensivmedizinischer Behandlung vor. Gegenüber den unspezifischen Therapieoptionen des Vergleichsarms zeigt Andexanet alfa signifikante Vorteile in Hinblick auf die spezifische Aufhebung der Anti-FXa-Inhibition mit einem bekannten Sicherheitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	UG^c: 9.891 [8.902; 10.974] OG^d: 32.573 [30.775; 34.462]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Unter- und Obergrenze jeweils angegeben als n (Anzahl an Patient:innen), mit 95%-Konfidenzintervall [UKI; OKI] c: Definiert durch die Anzahl an Patient:innen, die innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung eine lebensbedrohliche Blutung aufwiesen. Eine lebensbedrohliche Blutung lag bei intrakranieller Blutungslokalisierung vor oder, wenn der:die Patient:in während der Hospitalisierung verstarb. d: Definiert durch die Anzahl an Patient:innen, bei denen innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verordnung eine schwere Blutung auftrat; Schwere Blutungen sind in diesem Zusammenhang mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gleichzusetzen.		
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; OKI: Oberes Konfidenzintervall; UG: Untergrenze; UKI: Unteres Konfidenzintervall		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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)

Tabelle 1-10: 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	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen (ICB) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist ^b	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	2.966 (UKI: 2.447; OKI: 3.579)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Dabei handelt es sich um ein Teilanwendungsgebiet von Andexanet alfa.				
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICB: Intrazerebrale Blutungen; OKI: Oberes Konfidenzintervall; UKI: Unteres Konfidenzintervall				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist ^b	niedrige Dosis ^c : 11.007,50 €
		hohe Dosis ^c : 19.813,50 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten pro Patient:in gelten für das gesamte Anwendungsgebiet von Andexanet alfa. Für das Teilanwendungsgebiet, für das der Zusatznutzen beansprucht wird (Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor [Apixaban oder Rivaroxaban] behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen [ICB] eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist) entstehen keine abweichenden Kosten.</p> <p>c: Die Dosierung entspricht den Angaben aus der Tabelle „Dosierungsschemata“ (Tabelle 1) der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®).</p>		
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); ICB: Intrazerebrale Blutungen		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zielpopulation	patienten-individuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen.				
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)				

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)

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

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

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

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

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

Bei älteren Patient:innen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Weder bei Nieren- noch bei Leberfunktionsstörungen wird eine Dosisanpassung von Andexanet alfa empfohlen. Es liegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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