

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa (Ondexxya[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 3 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	67
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	68
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	81
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	81
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	101
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	112
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	117
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	117
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	118
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	119
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	123

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	124
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	125

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anwendungsgebiete der direkten oralen Antikoagulanzen	18
Tabelle 3-2: Definition schwerer Blutungen gemäß den Kriterien der ISTH	20
Tabelle 3-3: PCC-Varianten und die enthaltenen Gerinnungsfaktoren	25
Tabelle 3-4: Vergleich der Mortalitätsraten bei FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen nach Anwendung von Andexanet alfa versus PCC	36
Tabelle 3-5: Hochrechnung der Prävalenz für Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV im Jahr 2022	43
Tabelle 3-6: Hochrechnung der Prävalenz für Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV im Jahr 2022 stratifiziert nach Alter und Geschlecht	44
Tabelle 3-7: Hochrechnung der Inzidenz für Patient:innen in der GKV, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie im Jahr 2022 neu begannen	47
Tabelle 3-8: Hochrechnung der Inzidenz für Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, in der GKV im Jahr 2022 stratifiziert nach Alter und Geschlecht	48
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-10: Blutungsbedingte Hospitalisierungen innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung im Jahr 2022 stratifiziert nach Blutungslokalisation	56
Tabelle 3-11: Prävalenz der Zielpopulation in der GKV	58
Tabelle 3-12: Prävalenz der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung	60
Tabelle 3-13: Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten in den Jahren 2017–2030	63
Tabelle 3-14: Entwicklung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2017–2030	65
Tabelle 3-15: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	66
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	86
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	90

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	91
Tabelle 3-23: EU-Risk-Management Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	115
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	119
Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	125

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Therapieschema zur Behandlung schwerer Blutungen unter der Anwendung von oralen Antikoagulantien.	28
Abbildung 2: Herleitung der Zielpopulation von Andexanet alfa.....	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3F-PCC	Drei-Faktor-PCC (<i>three-factor-prothrombin complex concentrate</i> ; bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FIX, FX)
4F-PCC	Vier-Faktor-PCC/ Prothrombinkomplex-Konzentrat (<i>four-factor-prothrombin complex concentrates</i> ; bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX, FX; Synonym: PPSB)
ABCDE-Schema	Atemwege (<i>Airway</i>), Atmung (<i>Breathing</i>), Kreislauf (<i>Circulation</i>), neurologischer Zustand (<i>Disability</i>), Ganzkörperuntersuchung (<i>Exposure/Environment</i>) (Schema zur Behandlung nicht-traumatischer Blutungen)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPCC	Aktiviertes PCC
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHA2DS2-VASc-Score	Herzinsuffizienz (<i>Congestive heart failure</i>), Hypertonus, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall/Transitorische ischämische Attacke/Thromboembolien in der Anamnese, Gefäßerkrankungen (<i>Vascular disease</i>), Alter zwischen 65–74 Jahren und Geschlecht (<i>Sex category</i>) (Instrument zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalls)
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DDD	Definierte Tagesdosis (<i>defined daily dose</i>)
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
DTI	Direkter Thrombin-Inhibitor
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (<i>European Society of Cardiology</i>)
ETP	Endogenes thrombotisches Potenzial
EU	Europäische Union
FFP	Gefrorenes Frischplasma (<i>fresh frozen plasma</i>)
FII	Faktor II (Gerinnungsfaktor)

FVII	Faktor VII (Gerinnungsfaktor)
FVIIa	Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FIX	Faktor IX (Gerinnungsfaktor)
FX	Faktor X (Gerinnungsfaktor)
FXa	Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
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
ICH	Intrakranielle Blutung (<i>intracranial hemorrhage</i>)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
ISTH	Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
IU	Internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
i. v.	Intravenös
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KI	Konfidenzintervall
KM6-Statistik	Mitgliederstatistik der GKV
LE	Lungenembolie
LPFV	<i>Last Patient First Visit</i>
LPI	<i>Last Patient In</i>
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Market authorization holder</i>)
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MWSt	Mehrwertsteuer
n	Anzahl
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOAK	Neue orale Antikoagulantien (auch als Nicht-VKA orale Antikoagulantien bezeichnet; Synonym: DOAK)

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OKI	Oberes Konfidenzintervall
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCC	<i>Prothrombin complex concentrates</i> (3F-PCC und 4F-PCC/PPSB, falls nicht näher spezifiziert)
PDF	<i>Portable-Document-Format</i>
POC	<i>Point of care</i>
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat (bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX, FX; Synonym: 4F-PCC)
PSM	<i>Propensity Score Matching</i>
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (<i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
rFVIIa	Rekombinanter Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
START-Register	Survey on anticoagulated patients register
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
TAT	<i>Turnaround Time</i>
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombosen
UKI	Unteres Konfidenzintervall
ULN	Oberer Normalwert (<i>upper limit of normal</i>)
VK	Verkaufspreis
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Andexanet alfa (Ondexxya[®]) wird bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet lautet: Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe. Dies entspricht der Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 G-BA wurde dabei aufgrund der von der Europäischen Arzneimittelbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) im Rahmen

der bedingten Zulassung beauftragten randomisierten kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) ANNEXA-I bis zum 01. November 2023 – und später verlängert zunächst zum 01. August 2024 und anschließend zum 01. Juli 2025 – befristet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024). Das vorliegende Dossier wird aufgrund der Befristung durch den G-BA für die Neubewertung eingereicht.

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 24.02.2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) hat der G-BA als 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 Plasmaexpander umfassen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patient:innen in beiden Armen 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 (AstraZeneca AB 2023). 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 (AstraZeneca AB 2023). Somit ist Andexanet alfa keine *Add-on*-Therapie.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Indikation von Andexanet alfa (Ondexxya®) wurde der aktuellen Fachinformation entnommen (AstraZeneca AB 2023).

Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 24.02.2023 mit der Vorgangsnummer 2022-B-337 entnommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. 2023. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014> [Zugriff am: 19.05.2025].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Andexanet alfa (BANz AT 27.03.2020 B4) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4176/2020-02-20_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation (durch Apixaban oder Rivaroxaban) bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen) (BANz AT 16.10.2023 B3) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6178/2023-09-21_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV vom 24.02.2023 – Beratungsanforderung 2022-B-337 – Andexanet alfa zur Aufhebung der Antikoagulation durch einen Faktor-Xa-Inhibitor.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation nach

einer Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen) (BAnz AT 14.08.2024 B5) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6704/2024-07-04_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf [Zugriff am: 12.05.2025].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des spezifischen Antidots Andexanet alfa umfasst erwachsene 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 (AstraZeneca AB 2023).

Diverses Bild von Grunderkrankungen eines älteren und komorbiden Patient:innenkollektivs

Grunderkrankungen mit Erfordernis einer Antikoagulation

Im Allgemeinen haben Thrombosen ihren Ursprung entweder im arteriellen oder venösen Gefäßsystem und gehen aus einer unterschiedlichen Pathophysiologie hervor. So sind arterielle Thrombosen das Resultat einer Aktivierung der Thrombozyten und treten in Gefäßen mit hohem Blutfluss auf, wohingegen venöse Thrombosen aus einer Aktivierung der Gerinnungskaskade resultieren und in Gefäßen mit niedrigem Blutfluss auftreten (Badimon and Vilahur 2014, Phillippe 2017). Ungeachtet dessen liegen aber auch Hinweise auf mehrere Assoziationen zwischen den jeweiligen Typen der Thrombose vor (Franchini and Mannucci 2012, Poredos 2017).

Venöse Thromboembolien (VTE) gehen initial aus einem Trias von Verletzungen oder Dysfunktionen des venösen Endothels, einer Stase des Blutflusses und einer Überaktivierung von Gerinnungsfaktoren hervor, infolgedessen sich ein Thrombus bildet (sogenanntes Virchow-Trias) (Pastori et al. 2023). Dies führt zum Auftreten von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), welche eine potenziell lebensbedrohliche Situation darstellen. Vor diesem Hintergrund ist eine Antikoagulation zur Verhinderung der Thrombusbildung essentiell für die Patient:innen. Zudem sind insbesondere Patient:innen nach elektiven Hüft- und Kniegelenksoperationen aufgrund der Bettlägerigkeit und der darauffolgenden Stase des Blutflusses und operationsbedingter Verletzungen der Venen für eine prophylaktische Antikoagulation prädestiniert (Encke et al. 2015).

Demgegenüber sind Patient:innen mit Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom für das Auftreten einer arteriellen Thrombose prädestiniert (Yang et al. 2023). Das Vorhofflimmern ist

eine der am häufigsten vorkommende Herzrhythmusstörung in der erwachsenen Bevölkerung (Van Gelder et al. 2024). Dabei handelt es sich um eine Störung im Erregungsleitungssystem, wodurch im linken Vorhof eine Stase des Blutflusses die Bildung eines Thrombus begünstigt, der das Risiko für Schlaganfälle und andere thromboembolische Ereignisse erhöht. Weiterhin ist eine orale Antikoagulation indiziert bei Patient:innen nach akutem Koronarsyndrom zur Verhinderung von atherothrombotischen Ereignissen. Hierbei kommt es aufgrund der Plaques zu einer Koagulation des Blutes, welche zu einem Verschluss der Herzkranzgefäße führen kann (Byrne et al. 2023).

Komorbides Patient:innenkollektiv mit Grunderkrankungen

Die von diesen Grunderkrankungen betroffenen Patient:innen weisen zumeist ein hohes Lebensalter und eine Vielzahl an Komorbiditäten auf (Donkin et al. 2023). Bei Hüft- und Kniegelenksoperationen beträgt der Anteil der über 60-Jährigen bei Erstimplantation einer Hüft-Endoprothese ca. 79%, bei Knie-Totalendoprothesen-Erstimplantation sogar ca. 83% (aQua – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (aQua) 2015). Die jährliche Inzidenz symptomatischer tiefer Beinvenenthrombosen kann mit zunehmendem Alter auf fast 1:100 ansteigen (Rabe et al. 2009). Die Prävalenz für Vorhofflimmern steigt von 0,8% bei Männern und 0,6% bei Frauen im Alter von 55–59 Jahren auf 17,9% bei Männern und 17,5% bei Frauen in der Altersgruppe der >85-Jährigen (Heeringa et al. 2006).

Zudem weisen die Patient:innen mit Vorhofflimmern oftmals auch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen auf, wie beispielsweise eine Hypertonie, eine Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Übergewicht und Schlafapnoe (Van Gelder et al. 2024). Weitere Begleiterkrankungen umfassen unter anderem Hyperlipidämie, Herzklappenerkrankungen, Adipositas, endokrine Stoffwechselstörungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz und Kardiomyopathien (Nabauer et al. 2009). Zur Abschätzung des Risikos einen Schlaganfall zu erleiden, hat sich die Erhebung des CHA₂DS₂-VASc-Scores etabliert, bei dem die folgenden Risikofaktoren betrachtet werden: Herzinsuffizienz (*Congestive heart failure*), Hypertonus, Alter (65–74 Jahre und ≥ 75 Jahre), Diabetes mellitus, Schlaganfall/Transitorische ischämische Attacke (TIA)/Thromboembolien in der Anamnese, Gefäßerkrankungen (*Vascular disease*) und das Geschlecht (*Sex category*), wobei die einzelnen Faktoren mit einem Punkt, sowie die Faktoren Alter ≥ 75 Jahre und Schlaganfall/TIA/Thromboembolien mit zwei Punkten bewertet werden (Camm et al. 2010, Van Gelder et al. 2024). Hieraus ergibt sich ein maximaler CHA₂DS₂-VASc-Score von neun Punkten, der mit einem jährlichen Schlaganfallrisiko von 15,2% pro Jahr assoziiert ist (Camm et al. 2010).

In der Gesamtschau wird deutlich, dass das Patient:innenkollektiv, welches einer oralen Antikoagulation bedarf, durch ein hohes Lebensalter charakterisiert ist und neben der eigentlichen Grunderkrankung, die eine orale Antikoagulation erforderlich macht, noch zahlreiche weitere Komorbiditäten aufweist.

Behandlung der Grunderkrankungen mit Blutungsrisiko

Zur Behandlung der beschriebenen Grunderkrankungen werden vorrangig orale Antikoagulantien eingesetzt. Hierzu stehen in Deutschland aktuell Vitamin-K-Antagonisten

(VKA) und direkte orale Antikoagulantien (DOAK), ehemals auch als neue orale Antikoagulantien (NOAK) bezeichnet, zur Verfügung (Altiok and Marx 2018, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2019, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK) 2020, Knuuti et al. 2020, Steffel et al. 2021, Van Gelder et al. 2024).

Zu den VKA gehören die Wirkstoffe Phenprocoumon (z. B. Marcumar) und Warfarin (Coumadin). Deren Anwendungsgebiet erstreckt sich auf die Prophylaxe von Thrombosen und Embolien sowie die Langzeitbehandlung des Myokardinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist (Viatrix Healthcare GmbH 2024). Beim Auftreten von Nebenwirkungen, wie Blutungen infolge der Antikoagulation, ist eine spezifische Aufhebung der Wirkung der VKA durch die Gabe von Vitamin K sowie eine Aufhebung der Wirkung durch die Gabe von Gerinnungsfaktoren möglich, da nach Absetzen der Therapie eine Normalisierung der Hämostase erst nach 7–10 Tagen stattfindet (Kirchhof et al. 2016, Viatrix Healthcare GmbH 2024).

Neuere Therapieoptionen der zuvor beschriebenen Grunderkrankungen stellen die DOAK dar, zu denen der direkte Thrombin-Inhibitor (DTI) Dabigatran sowie die drei in Deutschland verfügbaren FXa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban gehören (Tabelle 3-1). Die DOAK weisen gegenüber den VKA therapeutische Vorteile auf, da weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten auftreten, die antikoagulierende Wirkung schnell eintritt, diese aufgrund der kurzen Halbwertszeit schnell wieder nachlässt und die Wirkung unabhängig von Vitamin K ist, welches über die Nahrung aufgenommen wird (Mekaj et al. 2015, Ruff et al. 2016). So werden in diversen Leitlinien für die orale Antikoagulation DOAK präferiert und VKA nachrangig empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK) 2020, Knuuti et al. 2020, Steffel et al. 2021, Van Gelder et al. 2024). Seit der Marktzulassung von DOAK und aufgrund ihres deutlich vorteilhafteren Nutzen-Risiko-Profiles sanken die Verordnungszahlen der VKA deutlich, wodurch die FXa-Inhibitoren einen hohen Stellenwert in der Versorgung erlangt haben verordnet (Ludwig et al. 2024).

Tabelle 3-1: Anwendungsgebiete der direkten oralen Antikoagulanzen

Anwendungsgebiet	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz (Dabigatran) Zur Prophylaxe von VTE bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen (Apixaban/Rivaroxaban)	✓	✓	✗	✓
Prävention (Dabigatran) / Prophylaxe (Apixaban/Rivaroxaban/Edoxaban) von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren ^a	✓	✓	✓	✓
Behandlung von TVT und LE sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	✓	✓	✓	✓
In Kombination mit Acetylsalicylsäure oder mit Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel oder Ticlopidin, zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern	✗	✓	✗	✗
In Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse	✗	✓	✗	✗
Quellen: Bayer AG (2024a), Bayer AG (2024b), Bayer AG (2024c), Boehringer Ingelheim International GmbH (2023), Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG (2025a), Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG (2025b), Daiichi Sankyo Europe GmbH (2023).				
a: Zu den Risikofaktoren zählen ein vorausgegangener Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke, ein Alter von ≥ 75 Jahre, eine symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II), Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie.				
LE: Lungenembolie; NYHA: <i>New York Heart Association</i> ; TVT: Tiefe Venenthrombosen; VTE: Venöse Thromboembolie				

Eine Therapie mit Antikoagulantien ist jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (Bayer AG 2024c, Boehringer Ingelheim International GmbH 2023, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2023, Viatrix Healthcare GmbH 2024). Auch wenn DOAK im Vergleich zur bisher üblichen Therapie mit VKA weniger häufig Blutungen zur Folge haben, besteht unter der Einnahme eines DOAK weiterhin das bedeutsame Risiko schwerer und zum Teil lebensbedrohlicher Blutungen (Beyer-Westendorf et al. 2014, Demchuk et al. 2021, Ruff et al. 2016, Ruff et al. 2014, Testa et al. 2018). Das Auftreten möglicher schwerwiegender Blutungen unter der Einnahme von DOAK wird durch

Risikofaktoren beeinflusst, die in modifizierbare, potenziell modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren unterschieden werden:

- Als modifizierbare Risikofaktoren gelten ein unkontrollierter Bluthochdruck (systolisch >160 mmHg), die Einnahme von weiteren Medikamenten, die das Auftreten von Blutungen begünstigen (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer, nicht-steroidale Antirheumatika), Stürze, exzessiver Alkoholkonsum, eine fehlende Adhärenz, gefährliche Hobbies und die falsche Wahl des oralen Antikoagulans oder der Dosierung (Burnett et al. 2016, Steffel et al. 2021, Summers and Sterling 2016, Van Gelder et al. 2024).
- Unter potenziell modifizierbaren Risikofaktoren fallen das Vorliegen einer Anämie, eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine verringerte Thrombozytenzahl, eine Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und eine hohe Gebrechlichkeit sowie ein erhöhtes Risiko für Stürze (Burnett et al. 2016, Summers and Sterling 2016, Van Gelder et al. 2024).
- Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen gehören ein Lebensalter >65 Jahren, das männliche Geschlecht, das vorherige Auftreten von schweren Blutungen und Schlaganfällen, ein kürzlich zurückliegender chirurgischer Eingriff oder die Setzung eines zentralen Venenkatheters, eine Hospitalisierung von mindestens drei Tagen, eine Re-Hospitalisierung, ein Aufenthalt auf der Intensivstation oder einer kardiologischen Station, genetische Faktoren sowie Begleiterkrankungen, wie schwere Nieren- und Leberinsuffizienz, Krebserkrankungen, rheumatoide Erkrankungen, ein gastroduodenales Geschwür, kognitive Beeinträchtigungen und Demenz (Burnett et al. 2016, Summers and Sterling 2016, Van Gelder et al. 2024).

Daher ist bei der Anwendung oraler Antikoagulantien eine Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, die das Risiko der Grunderkrankung im Vergleich zur erhöhten Blutungsneigung berücksichtigt (Bayer AG 2024c, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b).

Klassifikation und Lokalisation von Blutungen

Klassifikation der Blutungsschwere

Im Allgemeinen wird bei Blutungen zwischen drei Schweregraden differenziert: leichte Blutungen, moderate bis schwere/nicht-lebensbedrohliche Blutungen und schwere/lebensbedrohliche Blutungen (Steffel et al. 2021, Summers and Sterling 2016, Van Gelder et al. 2024). Allerdings sind die spezifischen Bezeichnungen nicht feststehend, sondern weichen teilweise im exakten Wortlaut voneinander ab. Die Zuordnung erfolgt auf Grundlage der klinischen Beurteilung, wobei die Lokalisation und das Ausmaß der Blutung sowie spezifische Patient:innencharakteristika, wie das Lebensalter und bestehende Komorbiditäten, die Kategorisierung des Blutungsschweregrads beeinflussen (Steffel et al. 2021). Im klinischen Kontext wird oftmals zwischen schweren/lebensbedrohlichen und nicht-schweren/nicht-

lebensbedrohlichen Blutungen differenziert. Dafür dienen vor allem die Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) (Piran and Schulman 2019). Die ISTH kategorisiert die Blutungsschwere in klinisch relevante und nicht-schwere sowie schwere Blutungen. Klinisch relevante und nicht-schwere Blutungen, die mit moderaten Blutungen gleichgesetzt werden können, liegen bei Vorhandensein eines jeglichen Anzeichens oder Symptoms vor, das nicht die Kriterien einer schweren/lebensbedrohlichen Blutung erfüllt. Eine derartige Blutung wird anhand mindestens eines der folgenden Kriterien definiert: (1) Erfordernis einer medizinischen Intervention, (2) Notwendigkeit einer Hospitalisierung oder eines erhöhten Pflegemaßes und (3) Notwendigkeit einer persönlichen klinischen Beurteilung (Kaatz et al. 2015). Spezifische Kriterien für das Vorliegen von schweren Blutungen bei nicht-chirurgischen Patient:innen sind gemäß der ISTH solche, die zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, chronische Folgeerkrankungen verursachen oder hohe Ressourcen im Gesundheitswesen verbrauchen. Eine Blutung wird gemäß ISTH-Definition als schwer klassifiziert, sobald eines der drei in Tabelle 3-2 aufgeführten Kriterien zutrifft (Schulman et al. 2005, Tomaselli et al. 2020). Diese Kriterien werden nach wie vor interdisziplinär zur Klassifizierung schwerer und lebensbedrohlicher Blutungen sowie dadurch bedingter Hospitalisierung herangezogen (Cunningham et al. 2011, Tomaselli et al. 2020). Diese Blutungen können unkontrollierbar und lebensbedrohlich sein (Testa et al. 2018).

Tabelle 3-2: Definition schwerer Blutungen gemäß den Kriterien der ISTH

Kriterium	
1	Blutungen mit tödlichem Verlauf
2	Symptomatische Blutungen in kritischen Körperregionen oder Organen (z. B. intrakraniell, intraspinal oder intraartikulär)
3	Blutungen, die zu einem Abfall des Hämoglobinspiegels von ≥ 2 g/dL (1,24 mmol/L) oder zu der Notwendigkeit von zwei oder mehr Bluttransfusionen (Vollblut oder Erythrozyten) führen
Quelle: Schulman et al. (2005)	

Diverse Blutungslokalisationen mit herausfordernden klinischen Implikationen

Das klinische Krankheitsbild von Blutungen ist äußerst heterogen, da diese in unterschiedlichen Körperregionen auftreten können. Es können unter anderem intrakranielle Blutungen (*intracranial hemorrhage*, ICH) und weitere Blutungen des zentralen Nervensystems auftreten, sowie gastrointestinale (GI-) Blutungen, intraabdominelle Blutungen oder ein Hämatothorax (Tomaselli et al. 2020). Die ICH lassen sich in epidurale, subdurale, subarachnoidale und intrazerebrale Blutungen (*intracerebral hemorrhage*, ICB) aufteilen und stellen eine große klinische Herausforderung dar. Bedingt durch die unterschiedlichen Blutungslokalisationen äußern sich die oben genannten Blutungen anhand diverser z. T. schwerwiegender Symptome, wie Kopfschmerzen, neurologische Einschränkungen, Rückenschmerzen, Lungenversagen, Kurzatmigkeit, Taubheitsgefühl, Tachykardie, Schmerzen, Schwellungen und Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl (Teerstuhl bzw. Hämatochezie) (Abraham et al. 2022, Tomaselli et al. 2020).

Implikationen und Symptome von GI-Blutungen

Bei Patient:innen im fortgeschrittenen Lebensalter führen GI-Blutungen oftmals zu einer Hospitalisierung und bergen eine hohe Morbidität und Mortalität, sofern nicht rechtzeitig eine adäquate Behandlung der Blutung erfolgt. Zu den vorherrschenden Symptomen bei GI-Blutungen zählen das Auftreten von Teerstuhl bzw. Hämatochezie, Bluterbrechen, Übelkeit und abdominelle Schmerzen (Costable and Greenwald 2021, Rockey 2005).

ICH mit besonders herausfordernden Implikationen

Patient:innen mit einer ICH, unter Einnahme von FXa-Inhibitoren, sind einem hohen Risiko für schwerwiegende Komplikationen, Folgeschäden und Tod ausgesetzt. So sind ICH im Vergleich zu anderen Blutungslokalisationen mit besonders hohen Mortalitätsraten assoziiert (Tomaselli et al. 2020). Doch auch bei rechtzeitiger Verhinderung eines fatalen Ausgangs sind viele der Patient:innen mit ICH von langfristigen neurologischen Einschränkungen betroffen (Tomaselli et al. 2020). Zur Beurteilung des Outcomes von Schlaganfällen hat sich im klinischen Kontext die Erhebung mittels der modifizierten Rankin-Skala (mRS) bewährt (van Swieten et al. 1988). Die mRS umfasst eine Skala von 0–6, wobei mit höherem Wert das Ausmaß der Einschränkung bis hin zum Tod zunimmt. Patient:innen mit einem Wert von ≥ 3 auf der mRS sind in ihrem Alltag mindestens auf fremde Hilfe angewiesen. In einer Studie zeigte sich, dass die Behandlung mit einer „Best Supportive Care“ bei dem Großteil von überlebenden Patient:innen mit DOAK-assoziierten ICH zu hohen mRS-Werten führte und diese damit ein schlechtes Outcome aufwiesen (Purrucker et al. 2016).

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 (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlathshahi et al. 2011, Nag et al. 2012, Purrucker et al. 2016, Tomaselli et al. 2020).

Häufigkeit und Lokalisation schwerwiegender Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban

Schwere bzw. lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen treten bei zwei bis vier Prozent der Patient:innen auf, die FXa-Inhibitoren erhalten (Beyer-Westendorf et al. 2014, Chai-Adisaksopha et al. 2014, Milling and Frontera 2017). Zur Häufigkeit der Blutungen unter der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban geben die Zulassungsstudien ARISTOTLE (für Apixaban) und ROCKET-AF (für Rivaroxaban) Aufschluss: In der Zulassungsstudie von Apixaban wurden schwere Blutungen bei 327 von insgesamt 9.088 Patient:innen unter Apixaban-Therapie beobachtet, woraus sich eine Gesamtrate von 3,6% und eine jährliche Rate von 2,1% ergibt (Granger et al. 2011, Hylek et al. 2014). Gleichzeitig traten in der Zulassungsstudie von Rivaroxaban bei 5,6% der Patient:innen schwere Blutungen auf, was einer jährlichen Rate von 3,6% entspricht (Patel et al. 2011, Piccini et al. 2014).

Am häufigsten treten gemäß den Zulassungsstudien schwere ICH und schwere GI-Blutungen auf (Granger et al. 2011, Piccini et al. 2014). Weiterhin wurden schwere rektale, intraspinale

und retroperitoneale Blutungen festgestellt (Hylek et al. 2014, Piccini et al. 2014). Gemäß dem Dresdner NOAC Register und dem durch die ISTH geförderten internationalen START (*Survey on anticoagulated patients register*)-Register tritt ein Großteil der Blutungen spontan auf, und nur ein geringer Anteil wird durch Traumata ausgelöst (Beyer-Westendorf et al. 2014, Testa et al. 2018). Allerdings handelt es sich dabei um Literaturangaben, denen nicht die tatsächliche Ereignisrate an lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen für Patient:innen, die sich unter einer Therapie mit einem FXa-Inhibitor befinden, zu entnehmen ist, da ein eingeschränktes Patient:innenkollektiv betrachtet wird und sich die Angaben nicht ausschließlich auf die deutsche Gesamtbevölkerung beziehen.

Therapieziele der medikamentösen Therapie bei lebensbedrohlichen / nicht kontrollierbaren Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban

Das primäre Ziel der Behandlung schwerer DOAK-assoziiierter Blutungen ist eine möglichst schnelle und spezifische Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung einer effektiven Hämostase, um die Blutstillung zu erreichen, die Expansion des Hämatomvolumens zu begrenzen und damit langfristige Schäden bis hin zum Tod der Patient:innen zu vermeiden.

Die Ausdehnung des Hämatomvolumens sowie die Verschlechterung des neurologischen Status gelten als wichtige Prädiktoren eines schlechten klinischen Outcomes und erhöhter Mortalität bei Patient:innen mit ICB (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012), sodass die Hemmung des Hämatomwachstums ein zentrales Therapieziel der Behandlung darstellt. Bei Patient:innen mit ICH wird gemäß den ISTH-Kriterien eine effektive Hämostase erreicht und eine Therapie somit als wirksam erachtet, wenn das Hämatomvolumen um <35% innerhalb der ersten 12 Stunden nach Auftreten des Ereignisses expandiert, keine neurologische Verschlechterung gemäß einem validierten Scoring-System nach 24 h bzw. 30 Tagen eintritt, und bis zu 48 h seit Behandlungsbeginn keine Notwendigkeit für weitere antikoagulatorische Maßnahmen besteht (Khorsand et al. 2016).

Ein anerkanntes Scoring-System zur Beurteilung des neurologischen Zustands stellt die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) dar (Lyden 2017). In einer Validierungsstudie konnte gezeigt werden, dass die Verwendung der NIHSS geeignet ist, um Patient:innen mit einem schlechten funktionellen Outcome und einem großen Hämatomvolumen zu identifizieren (Dusenbury et al. 2023).

Insgesamt ergibt sich hieraus, dass nicht nur die effektive Hämostase selbst, sondern insbesondere das schnelle Erreichen der effektiven Hämostase von wesentlicher Relevanz für das langfristige Outcome der Patient:innen ist – „*time is brain*“¹.

¹ „*Time is brain*“ („Zeit ist Hirn“) ist ein etabliertes Motto bei der Schlaganfallbehandlung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b). Es weist auf die Dringlichkeit einer zeitnahen Behandlung des Schlaganfalls hin, um langfristige Folgeschäden zu minimieren.

Therapieoptionen bei lebensbedrohlichen und nicht kontrollierbaren Blutungen

Schwere Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban stellen eine medizinische Notfallsituation dar, welche einer schnellen und zielgerichteten Behandlung bedarf. Die Patient:innen befinden sich oftmals in akuter Lebensgefahr, sodass ein optimales intensivmedizinisches Behandlungsmanagement mit sofortiger Entscheidungsfindung und zuverlässiger Wirksamkeit der eingesetzten Therapien für den Therapieerfolg und die Vermeidung langfristiger irreversibler Folgeschäden essenziell ist. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar. Somit kann die Therapieentscheidung in Abhängigkeit der Therapiesituation und der Charakteristika der Patient:innen individuell ausfallen.

Maßnahmen vor Behandlung der Blutung

Unabhängig von der jeweiligen Blutungslokalisierung empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC, *European Society of Cardiology*) in ihrer Leitlinie zum Management von Blutungen unter der Einnahme von direkten FXa-Inhibitoren zunächst die Durchführung einer Anamnese (Steffel et al. 2021, Van Gelder et al. 2024). Hierbei sollen die Blutungsschwere und -lokalisierung sowie Risikofaktoren erfasst und der eingenommene FXa-Inhibitor sowie dessen Einnahmezeitpunkt und Dosierung ermittelt werden (Heidbuchel et al. 2017, Rank et al. 2017, Van Gelder et al. 2024). Koagulationstests für Patient:innen unter DOAK-Therapie umfassen unter anderem die verdünnte Thrombinzeit, die Ecarin-Gerinnungszeit und die Messung der Anti-FXa-Aktivität (Van Gelder et al. 2024). Die Anamnese-Erhebung und Voruntersuchungen sind jedoch bei schweren Blutungen aufgrund der vorliegenden lebensbedrohlichen Notfallsituation herausfordernd (Steffel et al. 2021). Zusätzlich ist auch die Verfügbarkeit der Tests zur Messung der Anti-FXa-Aktivität nicht immer gegeben, oder das Testergebnis liegt nicht in einem akzeptablen Zeitrahmen vor (Salmonson et al. 2017). Im Fall von akut lebensbedrohlichen Zuständen wird daher unmittelbar mit der Behandlung der Patient:innen begonnen, um eine potenziell lebensrettende Behandlung einzuleiten.

Weitere Maßnahmen, die bei Patient:innen mit schweren Blutungen unter Antikoagulation noch vor der Therapie der Blutung durchgeführt werden sollen, sind einem von Backus et al. (2023) veröffentlichten Konsensus-Statement zu entnehmen (Backus et al. 2023). Patient:innen mit nicht-traumatischen Blutungen sollen zunächst gemäß dem ABCDE-Schemata behandelt werden, welches die Überprüfung der Atemwege (*Airway*), der Atmung (*Breathing*), des Kreislaufs (*Circulation*), des neurologischen Zustands (*Disability*) sowie eine Ganzkörperuntersuchung (*Exposure/Environment*) einschließt. Sofern die Patient:innen hämodynamisch stabil sind, werden die folgenden Basisuntersuchungen durchgeführt:

- Physische Untersuchung einschließlich Anamnese (inkl. der Erhebung von Informationen zum angewendeten Antikoagulans und dem letzten Einnahmezeitpunkt)
- Monitoring
- Legen eines Venenzugangs
- Laboruntersuchungen hinsichtlich der venösen Blutgase, der Blutzellkonzentrationen, der Nierenfunktion und Koagulationstests

- Untersuchung zur Identifikation der Blutungslokalisierung.

Unterstützende Maßnahmen in der Behandlung schwerer Blutungen

Im ersten Schritt der Notfallbehandlung einer schweren Blutung soll die Therapie mit dem oralen Antikoagulans unterbrochen und die Atemwege freigehalten werden. Bei Patient:innen mit anhaltenden Blutungen und/oder hämodynamischer Instabilität sollen lokale Maßnahmen zur Blutungskontrolle, wie eine Kompression der Wunde, in Kombination mit einer Volumenreanimation durchgeführt werden, wobei das Ziel die Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität ist. Weiterhin birgt der lebensbedrohliche Zustand der Patient:innen das Risiko des Auftretens einer Hypothermie und Azidose, welche die Blutung verschlimmern können und daher umgehend behandelt werden sollen. Zusätzlich kann eine Transfusion von Blutprodukten erwogen werden. So ist bei Vorliegen einer symptomatischen Anämie die Administration von Erythrozytenkonzentraten, bei Vorliegen einer Thrombozytopenie die Administration von Thrombozytenkonzentraten indiziert (Tomaselli et al. 2020). Gefrorenes Frischplasma (*fresh frozen plasma*, FFP) eignet sich zum Ausgleich des Verlustes an Gerinnungsfaktoren aufgrund der Blutung. Weiterhin ist der Calcium-Plasmaspiegel zu überwachen und der Einsatz von Antifibrinolytika wie Tranexamsäure oder ϵ -Aminocaprinsäure in Erwägung zu ziehen (Tomaselli et al. 2020). Sofern die Einnahme der FXa-Inhibitoren maximal vier Stunden zurückliegt, kann zudem eine Magenspülung oder Aktivkohleverabreichung eine weitere Absorption der FXa-Inhibitoren abschwächen (Steffel et al. 2021, Van Gelder et al. 2024).

Speziell die Behandlung von ICH (Blutung in den Schädel) erfordert eine Überwachung des intrakraniellen Drucks. Ein chirurgischer Eingriff kann in ausgewählten Fällen das Outcome der Patient:innen positiv beeinflussen, jedoch sollte dieser, aufgrund des Risikos einer erneuten Blutung, erst nach vollständiger Wiederherstellung der natürlichen Hämostase erfolgen (Flaherty 2010). Zudem sollte der systolische Blutdruck auf einen Zielwert von <140 mmHg eingestellt werden (Hemphill et al. 2015). Die Expansion des Hämatomvolumens ist einer der wichtigsten Prädiktoren für das langfristige Outcome der Patient:innen (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlathshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012). Insbesondere bei ICB (Blutung in das Hirngewebe) ist die Hämatomvolumenzunahme mit irreversiblen Folgeschäden bis hin zum Tod der betroffenen Patient:innen verbunden (Delcourt et al. 2012).

Off-Label-Therapien als Möglichkeit der (unspezifischen) Behandlung lebensbedrohlicher und nicht kontrollierbarer Blutungen

Empfehlungen für Prothrombinkomplex-Konzentrate vor der Zulassung von Andexanet alfa

Vor der Zulassung von Andexanet alfa standen bei lebensbedrohlichen FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen lediglich unspezifische *Off-Label*-Behandlungen zur Verfügung, gegebenenfalls mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung, wie mechanische und chirurgische Blutstillung in Kombination mit einer Flüssigkeitssubstitution und/oder Bluttransfusion (Kirchhof et al. 2016, Steffel et al. 2018). Daher wurden auch bei FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen vornehmlich PCC analog zur Aufhebung der Antikoagulation

durch VKA empfohlen, obwohl diese unspezifisch und nicht über die direkte Aufhebung der FXa-Inhibitorenaktivität wirken, sowie im Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind.

Zusammensetzung und Variabilität der Wirksamkeit von PCC

PCC ist ein Blutprodukt, in welchem Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren konzentriert sind (Hellstern 1999), wobei zwischen verschiedenen Varianten unterschieden wird: Drei-Faktor-PCC (3F-PCC), Vier-Faktor-PCC (4F-PCC/PPSB) und aktiviertem PCC (aPCC). In den gängigen Leitlinien und der zugrundeliegenden Evidenz werden unterschiedliche Varianten von Prothrombinkomplex-Konzentraten genannt (Christensen et al. 2019, Triantafyllou et al. 2021, Witt et al. 2018). Aufgrund dieser Heterogenität wird bei fehlender Spezifikation der adressierten inaktivierten Prothrombinkonzentratvariante in der Originalquelle, im Folgenden die weitverbreitete Bezeichnung „PCC“ verwendet. Eine Übersicht der unterschiedlichen PCC-Varianten zur *Off-Label*-Behandlung ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Das Wirkprinzip von PCC basiert auf einer Supplementation der verschiedenen Gerinnungsfaktoren, deren Produktion durch die orale Antikoagulation mittels VKA herabgesetzt ist. Vor dem Hintergrund, dass bei der oralen Antikoagulation mit Apixaban und Rivaroxaban ausschließlich der aktive Gerinnungsfaktor FXa reversibel gehemmt ist (Bayer AG 2024a, Bayer AG 2024b, Bayer AG 2024c, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025a, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b), kann PCC nicht als spezifisches Antidot fungieren. Durch Therapie mit PCC kann zudem keine verlässliche Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban und Rivaroxaban erreicht werden, da PCC als Blutprodukt ein Gemisch aus Gerinnungsfaktoren enthält, wobei nur der Gehalt des Faktor IX (FIX) standardisiert ist. Alle anderen Gerinnungsfaktoren unterliegen einer gewissen Schwankungsbreite (CSL Behring GmbH 2024, OCTAPHARMA GmbH 2024). Somit variiert auch der Gehalt an FX und damit das Potenzial die Wirkung der FXa-Inhibitoren (bspw. Apixaban und Rivaroxaban) überhaupt aufheben zu können.

Tabelle 3-3: PCC-Varianten und die enthaltenen Gerinnungsfaktoren

Prothrombinkomplex-Konzentrat	Enthaltene Gerinnungsfaktoren
3F-PCC	Faktor II (FII), Faktor IX (FIX) und Faktor X (FX)
4F-PCC/PPSB	Faktor II (FII), Faktor VII (FVII), Faktor IX (FIX) und Faktor X (FX)
aPCC	Faktor II (FII), aktiver Faktor VIIa (FVIIa), Faktor IX (FIX) und Faktor X (FX)
Quellen: CSL Behring GmbH (2024), OCTAPHARMA GmbH (2024), Takeda GmbH (2024)	
3F-PCC: Drei-Faktor-PCC; 4F-PCC: Vier-Faktor-PCC (Synonym: PPSB); aPCC: Aktiviertes PCC; PCC: <i>Prothrombin complex concentrates</i> (Bezeichnung für 3F-PCC und 4F-PCC/PPSB); PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat (Synonym: 4F-PCC)	

Nachrangige Empfehlungen für PCC seit der Zulassung von Andexanet alfa

Derzeit wird die unspezifische Behandlung mit PCC nur als Alternativbehandlung empfohlen, sofern Andexanet alfa als spezifisches Antidot nicht verfügbar ist (Andrade et al. 2020, Baugh

et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Lip et al. 2018, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). Diese nachrangigen Empfehlungen von PCC werden mit einer begrenzt verfügbaren Evidenz basierend auf Beobachtungsstudien und der fehlenden Zulassung im Anwendungsgebiet sowie der fehlenden Spezifität begründet (Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Van Gelder et al. 2024). Für Patient:innen, bei denen ICB unter Edoxaban-Behandlung auftreten, wird die Erwägung einer alternativen Therapie mit PCC empfohlen, da Andexanet alfa in Deutschland derzeit als spezifisches Antidot für Edoxaban nicht zugelassen ist (Steiner et al. 2021). Dennoch wird in den USA und Kanada auch bei Edoxaban-assoziierten schweren Blutungen bereits die *Off-Label*-Behandlung mit Andexanet alfa, aufgrund guter klinischer Ergebnisse, empfohlen (Andrade et al. 2020, Benz et al. 2022, Cuker et al. 2019). Zudem wurde in Japan die Zulassung für Andexanet alfa bei Edoxaban-assoziierten schweren Blutungen erteilt (AstraZeneca PLC 2022).

Andexanet alfa als spezifisches Antidot mit zielgerichteter Behandlung lebensbedrohlicher und nicht kontrollierbarer Blutungen

Vor der Zulassung von Andexanet alfa bestand bei vielen Patient:innen und Ärzt:innen die Sorge, dass Apixaban- und Rivaroxaban-assoziierte schwere Blutungen in Notfallsituationen nicht hinreichend behandelt werden können (Beyer-Westendorf et al. 2014, Ruff et al. 2016). Diese Versorgungslücke schließt Andexanet alfa. Mit Andexanet alfa steht erstmals ein spezifisches und schnellwirkendes Antidot zur Behandlung dieser kritischen Blutungen zur Verfügung, welches innerhalb von wenigen Minuten zielgerichtet die FXa-Aktivität wiederherstellt und somit die Erreichung der effektiven Hämostase (=Blutstillung) unterstützt (AstraZeneca AB 2023).

Leitlinien-Empfehlungen für Andexanet alfa bei schweren und lebensbedrohlichen Blutungen

Schwere bzw. lebensbedrohliche Blutungen nach DOAK-Einnahme erfordern die unmittelbare Aufhebung der Antikoagulation. Neben dem sofortigen Absetzen des entsprechenden DOAK soll dies, je nach Verfügbarkeit, durch ein spezifisches Antidot erreicht werden (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Lip et al. 2018, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). Sofern es sich um Apixaban- bzw. Rivaroxaban-assoziierte Blutungen handelt, soll Andexanet alfa als spezifisches Antidot verabreicht werden, um die Hämostase unmittelbar wiederherzustellen (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Tomaselli et al. 2020).

Aufgrund des hohen Bedarfs für ein spezifisches Antidot in dieser kritischen Behandlungssituation wurde Andexanet alfa bereits vor Zulassung in diversen Leitlinien, unter der Maßgabe von Verfügbarkeit und Zulassungsstatus, empfohlen (Christensen et al. 2019, Sembill et al. 2019, Spahn et al. 2019, Steffel et al. 2018). Kurz nach der europäischen Zulassung von Andexanet alfa im Jahr 2019, erkannte auch die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) in einer Stellungnahme Andexanet alfa als zusätzliche therapeutische Option an (Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) 2019). Zudem wurden in der S2k-

Leitlinie für die Behandlung von spontanen ICB der Deutschen Gesellschaft für Neurologie konkrete Empfehlungen für den therapeutischen Einsatz von Andexanet alfa bei ICB unter einer Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie gegeben (Steiner et al. 2021). Auch die ESC empfiehlt in ihren Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern die Anwendung von Andexanet alfa (Steffel et al. 2021, Van Gelder et al. 2024). Zum aktuellen Zeitpunkt wird Andexanet alfa von zahlreichen weiteren deutschen, europäischen und internationalen Fachgesellschaften zur Behandlung von schweren bzw. lebensbedrohlichen Blutungen bei Patient:innen, die mit den direkten FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban behandelt wurden, präferiert empfohlen (Andrade et al. 2020, Backus et al. 2023, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Fuhrmann et al. 2023, Iwasaki et al. 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). In zwei Stellungnahmen der DSG aus dem Jahr 2024 wird die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieentscheidung vor Verabreichung spezifischer Antidota wie Andexanet alfa bei Antikoagulationen-assoziierten intrazerebralen Blutungen unterstrichen. Die Entscheidung zur Gabe spezifischer Antidota sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, wobei sowohl das Risiko einer Hämatomprogression als auch das Risiko thrombotischer Ereignisse abzuwägen sind (Kuramatsu et al. 2024, Steiner et al. 2024). Die Fachinformation von Andexanet alfa weist ebenfalls auf ein thrombotisches Risiko hin und empfiehlt dringend die Überwachung von Anzeichen und Symptomen einer Thrombose (AstraZeneca AB 2023).

Allgemein anerkannte Therapieschemata empfehlen Andexanet alfa als spezifisches Antidot

Hinsichtlich der Notwendigkeit für die Aufhebung der Antikoagulation bei Patient:innen mit schweren oder kritischen Blutungen, die mit DOAK therapiert werden, wurde von Heubner et al. ein Therapiealgorithmus publiziert (Heubner et al. 2023). Aus diesem geht hervor, dass bei Patient:innen mit FXa-assoziierten Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation nach Anwendung von Apixaban oder Rivaroxaban:

- Erwogen werden sollte, wenn der Einnahmezeitpunkt des angewendeten DOAK weniger als 8 Stunden zurückliegt oder wenn die Anti-FXa-Aktivität, festgestellt durch einen spezifisch kalibrierten Test, >50 ng/mL beträgt oder wenn viskoelastische *point of care* (POC)-Verfahren einen relevanten Einfluss auf die Gerinnungszeit bestätigen.
- Erwogen werden kann, wenn der Einnahmezeitpunkt des angewendeten DOAK zwischen 8–24 Stunden zurückliegt oder die Anti-FXa-Aktivität zwischen 35-50 ng/mL beträgt oder viskoelastische POC-Verfahren einen möglichen Einfluss auf die Gerinnungszeit bestätigen.
- Nicht indiziert ist, falls der Einnahmezeitpunkt des DOAK mehr als 24 Stunden zurückliegt und/oder bei einer Anti-FXa-Aktivität von <35 ng/mL und/oder, falls viskoelastische POC-Verfahren keinen Effekt auf die Gerinnungszeit bestätigen.

Vom American College of Cardiology wurde ein Therapieschema zur Behandlung schwerer Blutungen unter der Anwendung von oralen Antikoagulantien veröffentlicht (Tomaselli et al. 2020). Dies empfiehlt vorrangig die Anwendung von Andexanet alfa und nur bei fehlender

Verfügbarkeit von Andexanet alfa die Anwendung von PPSB oder aPCC. Zusätzlich kann die Gabe von Aktivkohle in Erwägung gezogen werden, wenn die letzte FX-Inhibitor-Dosis maximal vier Stunden zurückliegt (siehe Abbildung 1). Eine ähnliche Empfehlung für Andexanet alfa wurde jüngst auch in einer Konsenserklärung der europäischen Experten zum Management für schwere Blutungen infolge von Antikoagulation bei Patient:innen in der Notfallbehandlung ausgesprochen (Backus et al. 2023).

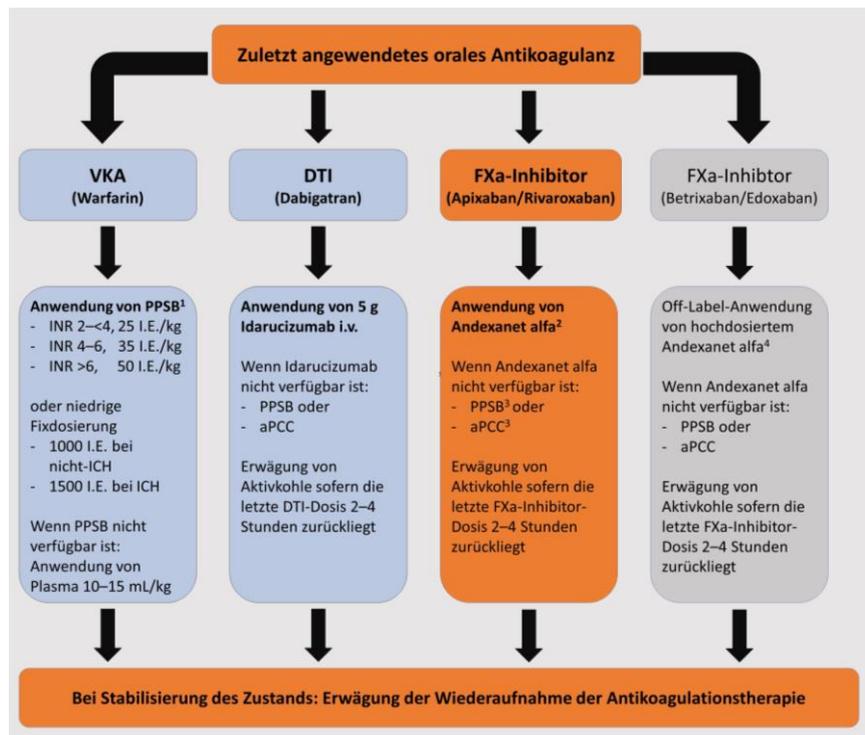


Abbildung 1: Therapieschema zur Behandlung schwerer Blutungen unter der Anwendung von oralen Antikoagulantien.

Quelle: modifiziert nach Tomaselli et al. (2020). ¹Wenn PCC zur Aufhebung der Wirkung von VKA verwendet wird, sollte zusätzlich immer auch Vitamin K gegeben werden. ²Verabreichung von Andexanet alfa niedrig dosiert (400 mg intravenöser Bolus, gefolgt von einer Infusion von 4 mg/min über 120 Minuten [480 mg]), wenn (i) die letzte Rivaroxaban- oder Apixaban-Dosis innerhalb von ≥ 8 Stunden angewendet wurde, (ii) die letzte Rivaroxaban-Dosis ≤ 10 mg betrug und innerhalb von < 8 Stunden angewendet wurde oder der Zeitpunkt unbekannt ist oder (iii) die letzte Apixaban-Dosis ≤ 5 mg betrug und innerhalb von < 8 Stunden angewendet wurde oder der Zeitpunkt unbekannt ist. Verabreichung von Andexanet alfa hoch dosiert (800 mg intravenöser Bolus, gefolgt von einer Infusion von 8 mg/min über 120 Minuten [960 mg]), wenn (i) die letzte Rivaroxaban-Dosis > 10 mg betrug und innerhalb von < 8 Stunden angewendet wurde oder der Zeitpunkt unbekannt ist, (ii) die letzte Apixaban-Dosis > 5 mg betrug und innerhalb von < 8 Stunden angewendet wurde oder der Zeitpunkt unbekannt ist oder (iii) die letzte Rivaroxaban- oder Apixaban-Dosis unbekannt ist und innerhalb von < 8 Stunden angewendet wurde. Der vollständige Bericht zur Studie ANNEXA-4 schloss Patient:innen mit DOAK-Konzentrationen < 75 ng/ml aus, da diese Patient:innen mit klinisch unzureichenden Konzentrationen für die Aufhebung der Antikoagulation bewertet wurden. Wenn die Wirkung bzw. die Konzentration des verwendeten DOAK ohne Beeinträchtigung dringender klinischer Entscheidungen beurteilt werden kann, sollte die Beurteilung vor der Verabreichung von Andexanet alfa erfolgen. ³Entsprechend der höchsten Dosierung laut Fachinformation. ⁴Andexanet alfa ist in Europa nicht zur Aufhebung der Antikoagulation von Edoxaban und Betrixaban zugelassen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wiederaufnahme der Antikoagulation

In zahlreichen deutschen, europäischen und internationalen Leitlinien wird ein spezifisches Antidot zur unmittelbaren Aufhebung der Antikoagulation bei Apixaban- und Rivaroxaban-assoziierten schweren und lebensbedrohlichen Blutungen präferiert empfohlen. Aufgrund der wirksamen Aufhebung der FXa-Inhibition können die Symptome der jeweiligen Grunderkrankung, auf die sich die initiale Einnahme der FXa-Inhibitoren begründet hat, wieder auftreten. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die Aufhebung der Antikoagulation durch Einmalgabe von Andexanet alfa im Rahmen einer akuten Notfallsituation erfolgt (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Oakland et al. 2019, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020). Nachdem die Blutung erfolgreich gestillt ist, muss unter Nutzen-Risiko-Abwägung der Zeitpunkt der Re-Initiierung der DOAK-Therapie patientenindividuell abgewogen werden (Tomaselli et al. 2020). Eine Re-Initiierung sollte frühestens 48–72 Stunden nach der Antagonisierung erfolgen; im Fall von traumatischen ICB wird sogar ein Abstand von vier bis acht Wochen zum Blutungsereignis empfohlen (Steiner et al. 2021).

Fazit

FXa-Inhibitoren sind wichtige, etablierte Behandlungsoptionen zur Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung im Rahmen der Prophylaxe oder Behandlung von Thrombosen und Embolien. Dessen ungeachtet bergen die FXa-Inhibitoren das Risiko von Blutungen unterschiedlichen Schweregrads und diverser Lokalisationen. Hierbei stellen lebensbedrohliche und nicht kontrollierbare Blutungen die schwerwiegendste Nebenwirkung der FXa-Inhibitoren dar. Derartige Blutungen erfordern eine unmittelbare Wiederherstellung der Hämostase, um schwerwiegende Folgeschäden bis hin zum Tod der Patient:innen zu vermeiden. Während für die Aufhebung der Wirkung von Dabigatran seit 2015 der Antikörper Idarucizumab zugelassen ist (Boehringer Ingelheim International GmbH 2024), stand vor der Markteinführung von Andexanet alfa kein spezifisches Antidot und bis dato kein anderes zugelassenes Arzneimittel für die Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung der beiden FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zur Verfügung. Diese Versorgungslücke schließt Andexanet alfa und wird seit seiner Zulassung von zahlreichen Fachgesellschaften in deutschen, europäischen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen zur Aufhebung der Antikoagulation empfohlen (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, National Comprehensive Cancer Network 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieziele in der Behandlung lebensbedrohlicher und nicht kontrollierbarer Blutungen infolge einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban

Viele Patient:innen, die eine orale Antikoagulation benötigen, sind durch eine Vielzahl von Grunderkrankungen und Komorbiditäten charakterisiert und daher besonders vulnerabel (vgl. Abschnitt 3.2.1). Diese Grunderkrankungen umfassen ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, VTE, wie TVT und LE, sowie atherothrombotische Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (DeWald et al. 2018, Myers 2015, Otsuka et al. 2016). Zudem weisen diese vulnerablen Patient:innen zumeist ein hohes Lebensalter auf, wodurch ihre Konstitution zusätzlich herabgesetzt ist. Schwere Blutungen stellen die schwerwiegendste Nebenwirkung der oralen Antikoagulation mit FXa-Inhibitoren dar (Hylek et al. 2014, Piccini et al. 2014) und bergen insbesondere für diese Population ein hohes Risiko: Die betroffenen Patient:innen befinden sich in einer akuten Notfallsituation und sind somit oftmals in Lebensgefahr (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Lebensbedrohliche und nicht kontrollierbare Blutungen mit schwerwiegenden Folgen für Patient:innen und Angehörige

Schwere Blutungen sind gemäß Kriterien der ISTH durch einen tödlichen Verlauf, das Auftreten in einer kritischen Körperregion oder einem kritischen Organ, oder einen starken Abfall des Hämoglobinspiegels bzw. die Notwendigkeit von mindestens zwei Bluttransfusionen definiert (vgl. Tabelle 3-2).

Lebensbedrohliche Blutungen treten bei zwei bis vier Prozent der Patient:innen auf, die FXa-Inhibitoren erhalten, und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Beyer-Westendorf et al. 2014, Chai-Adisaksopha et al. 2014, Milling and Frontera 2017). Insbesondere die Mortalitätsrate bei ICH ist deutlich höher im Vergleich zu den Mortalitätsraten anderer Blutungslokalisationen (Tomaselli et al. 2020). Zudem führen DOAK-assoziierte ICH bei den überlebenden Patient:innen oftmals zu irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden (Purrucker et al. 2016). Diese irreversiblen Folgeschäden führen vermehrt dazu, dass die Patient:innen dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen sein werden. Je nach Ausmaß der Schädigung kann jedoch auch eine schwere Behinderung mit Bettlägerigkeit, Inkontinenz und dem Bedarf an einer ständigen Versorgung durch Pflegepersonal bestehen (van Swieten et al. 1988). Neben diesen schwerwiegenden Folgen für die Patient:innen selbst, sind auch die Angehörigen maximal belastet. Neben dem Gefühl des emotionalen Verlustes eines gewohnten familiären Zusammenlebens, leisten Angehörige kontinuierliche Pflegeunterstützung. Auch für

die gesetzliche Versichertengemeinschaft ziehen die Folgeerscheinungen der Patient:innen enorme Folgekosten nach sich.

Therapieziele bei lebensbedrohlichen und nicht kontrollierbaren Blutungen

Das primäre Ziel der Behandlung schwerer DOAK-assoziiierter Blutungen ist eine möglichst schnelle und spezifische Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung einer effektiven Hämostase, um die Blutstillung zu erreichen, die Expansion des Hämatomvolumens zu begrenzen und damit langfristige Schäden bis hin zum Tod der Patient:innen zu vermeiden. Die Ausdehnung des Hämatomvolumens sowie die Verschlechterung des neurologischen Status gelten als wichtige Prädiktoren eines schlechten klinischen Outcomes und erhöhter Mortalität bei Patient:innen mit ICB (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012), sodass die Hemmung des Hämatomwachstums insbesondere bei ICB ein zentrales Therapieziel der Behandlung darstellt.

Therapeutischer Bedarf

Bei vielen Patient:innen und Ärzt:innen bestand vor der Zulassung von Andexanet alfa im Rahmen der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Apixaban bzw. Rivaroxaban die Sorge, dass mögliche Medikamenten-assoziierte schwerwiegende Blutungen in Notfallsituationen nicht hinreichend behandelt werden können (Beyer-Westendorf et al. 2014, Ruff et al. 2016). So gibt die Mehrheit oral antikoagulierter Patient:innen an, dass in der Entscheidungsfindung bei der Therapiewahl ein Antikoagulans präferiert wird, dessen Wirkung aufgehoben werden kann (Lutsey et al. 2018, Siegal et al. 2023, Toorop et al. 2020).

Limitationen der bisherigen Therapieoptionen

Vor der Zulassung von Andexanet alfa stand in Deutschland kein spezifisches Arzneimittel zur Verfügung, um bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen unter Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie die Antikoagulation spezifisch aufzuheben. Daher war die Therapie lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen lediglich auf unspezifische *Off-Label*-Behandlungen, gegebenenfalls mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung, beschränkt (Kirchhof et al. 2016, Steffel et al. 2018).

Zu den unterstützenden Standardmaßnahmen zählen unter anderem die Gabe von Blutprodukten, wie Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten bei Vorliegen einer Anämie bzw. Thrombozytopenie sowie die Administration von Flüssigkeitssubstitutionen und Plasmaexpandern (Tomaselli et al. 2020). Das primäre Ziel der unterstützenden Standardmaßnahmen ist die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität. Hingegen wird durch diese Maßnahmen keine spezifische Aufhebung der Antikoagulation erzielt, was zur Folge hat, dass auch bei Verfügbarkeit eines spezifischen Antidots für Apixaban und Rivaroxaban diese Maßnahmen weiterhin zur Anwendung kommen.

Als unspezifische *Off-Label*-Therapie wurde die Gabe von hämostatischen Faktoren zur Aufhebung der durch Apixaban bzw. Rivaroxaban hervorgerufenen Antikoagulation empfohlen (Encke et al. 2015, Heidbuchel et al. 2017, Kirchhof et al. 2016, Steffel et al. 2018).

Allerdings ergeben sich neben der fehlenden Zulassung im zu bewertenden Anwendungsgebiet verschiedenste weitere Limitationen dieser *Off-Label*-Therapien:

Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

Früher wurde rFVIIa zur Behandlung lebensbedrohlicher Blutungen empfohlen (Encke et al. 2015, Heidbuchel et al. 2017), allerdings wurde gleichzeitig darauf hingewiesen, dass keine Daten zu einem etwaigen Nutzen vorliegen (Heidbuchel et al. 2017). Inzwischen wird von der Anwendung von rFVIIa für die Behandlung von ICH und ICB klar abgeraten (Christensen et al. 2019, Steiner et al. 2021), da keine klinische Evidenz zur Wirksamkeit von rFVII bei DOAK-assoziierten Blutungen vorliegt (Tomaselli et al. 2020).

FFP

Prinzipiell kommt auch die Anwendung von FFP zur unspezifischen Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban und Rivaroxaban in Frage. Allerdings wurde eine Empfehlung für FFP in den Leitlinien vor Zulassung von Andexanet alfa ausschließlich bei nicht-lebensbedrohlichen DOAK-assoziierten Blutungen als Plasmaexpander ausgesprochen (Heidbuchel et al. 2017, Steffel et al. 2018). In aktuelleren Leitlinien findet sich keine Empfehlung für FFP zur Behandlung von DOAK-assoziierten Blutungen (Steffel et al. 2021, Van Gelder et al. 2024), da die FXa-Inhibitoren unmittelbar den in FFP enthaltenen FX nach Aktivierung inhibieren, sodass ein sehr großes Volumen zur Aufhebung der Antikoagulation benötigt werden würde (Steffel et al. 2021).

PCC

PCC ist der Überbegriff verschiedener Varianten von Arzneimitteln, die im Wesentlichen aus hämostatischen Faktoren bestehen, und zu denen 3F-PCC, PPSB sowie aPCC zählen (siehe Tabelle 3-3). Vor der Zulassung von Andexanet alfa wurde zur Aufhebung der Antikoagulation bei lebensbedrohlichen Blutungen vorrangig eine Behandlung mit aPCC/PCC empfohlen (Encke et al. 2015, Heidbuchel et al. 2017, Kirchhof et al. 2016, Steffel et al. 2018). Das Wirkprinzip von PCC basiert auf einer Supplementation der verschiedenen Gerinnungsfaktoren, deren Produktion durch die orale Antikoagulation mittels VKA herabgesetzt ist. In Bezug auf die Aufhebung der Antikoagulation durch Apixaban und Rivaroxaban ergeben sich hieraus folgende Limitationen:

- PCC enthält neben FX noch weitere Gerinnungsfaktoren, die zur Aufhebung der FXa-Inhibition nicht notwendig sind und stellen aufgrund dessen eine unnötige Belastung des komorbiden Patient:innenkollektivs dar. Somit ist PCC kein spezifisches Antidot für die FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Bei der oralen Antikoagulation mit Apixaban und Rivaroxaban ist ausschließlich der aktive Gerinnungsfaktor X (FXa) reversibel gehemmt (Bayer AG 2024a, Bayer AG 2024b, Bayer AG 2024c, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025a, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b). PCC enthält lediglich die inaktivierte Form des Gerinnungsfaktors FX² (CSL Behring GmbH

² Sofern nicht aPCC eingesetzt wird.

2024, OCTAPHARMA GmbH 2024, Takeda GmbH 2024). Es bedarf einem massiven Überschuss an FX sowie dessen Aktivierung um die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban zu inhibieren und auch ausreichend FXa für die effektive Hämostase bereitzustellen (Lu et al. 2020). Es zeigte sich bereits bei gesunden Proband:innen, dass PCC weder der Anti-FXa-Aktivität noch der Plasmakonzentration von ungebundenem Apixaban oder Rivaroxaban entgegenwirkt (Levi et al. 2014, Nagalla et al. 2016). Zudem ist der Effekt von PCC auf die Thrombinbildung variabel, sodass diese verzögert sein kann (Dzik 2015, Lu et al. 2020, Nagalla et al. 2016) und Blutungen so potenziell expandieren können, mit dem Risiko von schwerwiegenden Folgeschäden.

- PCC ist keine zuverlässige therapeutische Option zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität von Apixaban und Rivaroxaban: PCC enthält als Blutprodukt ein Gemisch aus Gerinnungsfaktoren, wobei nur der Gehalt des Faktor IX (FIX) standardisiert ist. Alle anderen Gerinnungsfaktoren unterliegen einer gewissen Schwankungsbreite (CSL Behring GmbH 2024, OCTAPHARMA GmbH 2024, Takeda GmbH 2024). Somit variiert auch der Gehalt an FX und damit das Potenzial die Wirkung der FXa-Inhibitoren (bspw. Apixaban und Rivaroxaban) aufzuheben. Die variable Wirksamkeit der unspezifischen Aufhebung der Antikoagulation durch PCC bestätigt sich auch anhand von Wirksamkeitsendpunkten. In einer retrospektiven Studie wurden die Daten des RETRACE-II-Registers bezüglich des Einflusses der Behandlung mit PCC auf die Hämatomvergrößerung bei Patient:innen mit DOAK-assoziierten ICH analysiert. Im Rahmen dieser Studie konnte keine signifikante Reduktion der Hämatomvergrößerung belegt werden (Gerner et al. 2018). Zudem zeigte sich in einem systematischen Review von Fallserien hinsichtlich der *Off-Label*-Anwendung von PPSB, dass die Interpretation der entsprechenden Berichte zur Wirksamkeit aufgrund mangelnder Qualität mit Vorsicht zu genießen sind (Costa et al. 2020).

In Anbetracht der Notfallsituation und der schwerwiegenden Konsequenzen einer lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung unter Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban, unterstreichen die Limitationen der zur Verfügung stehenden *Off-Label*-Therapien den notwendigen therapeutischen Bedarf nach einem schnellwirkenden und spezifischen Antidot.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Andexanet alfa

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patient:innen angewendet, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023). Andexanet alfa ist damit das einzige verfügbare Antidot zur verlässlichen und schnellen Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban und Rivaroxaban.

Aufgrund der therapeutischen Lücke, wurde bereits vor Zulassung die Behandlung mit dem spezifischen Antidot Andexanet alfa in diversen Leitlinien, unter der Maßgabe von Verfügbarkeit und Zulassungsstatus, empfohlen (Christensen et al. 2019, Sembill et al. 2019, Spahn et al. 2019, Steffel et al. 2018). Anhand dessen zeigt sich, dass viele Fachgesellschaften den Nutzen von Andexanet alfa zur Deckung des bis dato ungedeckten therapeutischen Bedarfs bereits frühzeitig anerkannt haben. Die hohe therapeutische Relevanz wurde zudem durch das beschleunigte Zulassungsverfahren der Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2018 unterstrichen.

Andexanet alfa deckt den therapeutischen Bedarf, indem es die zentralen Therapieziele der Behandlung Apixaban- und Rivaroxaban-assoziiierter Blutungen adressiert: Das spezifische Antidot ermöglicht eine schnelle, spezifische und zuverlässige Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban bzw. Rivaroxaban, führt zu einer Wiederherstellung der effektiven Hämostase und senkt die Mortalität gemäß verschiedener *Real World Evidence* (RWE) Studien (vgl. Tabelle 3-4). Einschlägige deutsche, europäische und internationale Leitlinien sprechen deshalb eine Empfehlung für die Therapie mit Andexanet alfa aus, mit der Folge, dass sich Andexanet alfa seit 2019 essenziell für die Versorgung der Therapie Apixaban- und Rivaroxaban-assoziiierter Blutungen etabliert hat.

Andexanet alfa wirkt schnell, spezifisch und zuverlässig: Vorteile von Andexanet alfa in Hinblick auf die effektive Hämostase und Mortalität

Als spezifisches Antidot weist Andexanet alfa gegenüber den unspezifischen *Off-Label*-Therapien den Vorteil auf, dass die antikoagulierende Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban zielgerichtet und schnell aufgehoben werden kann (Siegal et al. 2015). So zeigte sich in den Studien ANNEXA-A und ANNEXA-R eine Aufhebung der Antikoagulation durch Andexanet alfa innerhalb von zwei bis fünf Minuten nach der Bolus-Verabreichung sowie anhaltend während einer Infusion bei gesunden Probanden (Siegal et al. 2015). Zudem konnte in der zulassungsbegründenden Studie ANNEXA-4 auch bei 297 Patient:innen mit akuten schweren Blutungen unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban gezeigt werden, dass Andexanet alfa die Anti-FXa-Aktivität innerhalb von wenigen Minuten stark reduziert und bei 79% (Apixaban) bis 81% (Rivaroxaban) der Patient:innen eine exzellente oder gute Hämostase erreicht werden kann (Milling et al. 2023). Wenige Minuten entscheiden in dieser kritischen Behandlungssituation über die langfristigen Auswirkungen der Blutung auf die Schädigung der Patient:innen. Vor diesem Hintergrund ist eine schnelle Wirksamkeit essenziell für den Therapieerfolg.

Weiterhin konnte auch eine verbesserte hämostatische Wirksamkeit für Andexanet alfa bei ICH-Patient:innen unter Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie in einigen nicht-randomisierten Studien festgestellt werden (Barra et al. 2020, Costa et al. 2022, Vestal et al. 2022). Die zuvor beschriebenen nachrangigen Empfehlungen der *Off-Label*-Therapie mit PCC begründen sich neben dem fehlenden Zulassungsstatus bei FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen auch auf Basis der Evidenz. So zeigen mehrere Studien einen Vorteil zugunsten von Andexanet alfa hinsichtlich der Mortalität:

- In dem indirekten Vergleich von Datensets der Studie ANNEXA-4 mit denen der

ORANGE-Studie war die 30-Tage-Mortalitätsrate nach Anwendung von Andexanet alfa gegenüber der Anwendung von PCC um mehr als die Hälfte reduziert (Cohen et al. 2022). In der Subgruppe der Patient:innen mit ICH war der Vorteil zugunsten von Andexanet alfa hinsichtlich der 30-Tages-Mortalitätsrate sogar noch ausgeprägter (Cohen et al. 2022). Hervorzuheben ist, dass im Rahmen dieser Analyse die Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer:innen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika durch die Verwendung der Methode des *propensity score matching* (PSM) gewährleistet wurde (Austin 2011).

- In einer multizentrischen, retrospektiven Untersuchung von hospitalisierten Patient:innen mit FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen zwischen Januar 2016 und September 2019 ist im Zusammenhang mit der Behandlung mit Andexanet alfa die geringste Mortalitätsrate während des Krankenhausaufenthalts im Vergleich zu Patient:innen, die beispielsweise mit PPSB oder FFP behandelt wurden, festgestellt worden (Coleman et al. 2020).
- In einer weiteren retrospektiven Beobachtungsstudie mit Gesundheitsdaten aus 354 US-amerikanischen Krankenhäusern zwischen Mai 2018 und September 2022 ergab die Analyse von 4.395 Patient:innen, von denen rund ein Drittel mit ICH und fast 60% mit GI-Blutungen infolge einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Behandlung hospitalisiert wurden, eine 50% niedrigere Mortalitätsrate bei Behandlung mit Andexanet alfa gegenüber der Behandlung mit PPSB in beiden Subgruppen (Dobesh et al. 2023).
- In einem Zwei-Kohorten-Vergleich wurden Patient:innen mit ICH der Studie ANNEXA-4 mit PPSB-behandelten Patient:innen, deren Daten von Dezember 2016 bis August 2020 im US-amerikanischen Gesundheitssystem erfasst wurden, unter Verwendung des PSM miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die gewichtete Mortalitätsrate bei Patient:innen nach Administration von Andexanet alfa gegenüber den Patient:innen, die PPSB erhalten haben, um mehr als die Hälfte reduziert war (Costa et al. 2022).
- In einer Meta-Analyse wurden Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa identifiziert und die Checkliste des Joanna Briggs Institute für die kritische Bewertung von Kohortenstudien und Fallserien zur Beurteilung der Qualität und des Risikos einer Verzerrung genutzt (Joanna Briggs Institute (JBI) 2020, Munn et al. 2020). Hierbei zeigte sich, dass FXa-Inhibitor-behandelte Patient:innen mit ICB eine geringere Mortalitätsrate nach Behandlung mit Andexanet alfa als nach PPSB-Behandlung aufwiesen (Shrestha et al. 2021).

Eine Übersicht der angeführten Analysen ist der Tabelle 3-4 zu entnehmen.

Tabelle 3-4: Vergleich der Mortalitätsraten bei FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen nach Anwendung von Andexanet alfa versus PCC

Studienbeschreibung	Endpunkte
<p>Cohen et al. (2022)</p> <p>Datensets: ANNEXA-4, ORANGE-Studie</p> <p>Studienpopulation: Patient:innen mit schweren FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen</p>	<p><u>30-Tage-Mortalitätsrate (gesamt)^a:</u></p> <p>Andexanet alfa: 14,6%</p> <p>PCC: 34,1%</p> <p>adjustierte Risikoreduktion: -57,2%</p> <p><u>30-Tage-Mortalitätsrate in der ICH-Subgruppe^a:</u></p> <p>Andexanet alfa: 15,3%</p> <p>PCC: 48,9%</p> <p>adjustierte Risikoreduktion: -68,7%</p> <p><u>30-Tage-Mortalitätsrate in der GI-Subgruppe^a:</u></p> <p>Andexanet alfa: 12,2%</p> <p>PCC: 25,0%</p> <p>adjustierte Risikoreduktion: -51,2%</p>
<p>Coleman et al. (2020)</p> <p>Datenset: Elektronische Aufzeichnungen von 45 Krankenhäusern in den USA zwischen Januar 2016 und September 2019</p> <p>Studienpopulation: Patient:innen mit schweren FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen</p>	<p><u>Krankenhaus-Mortalitätsrate (gesamt):</u></p> <p>Andexanet alfa: 4%</p> <p>PPSB: 10%</p> <p>FFP: 11%</p> <p>Andere Therapie^b: 8%</p> <p>Keine Therapie: 8%</p> <p><u>Krankenhaus-Mortalitätsrate in der ICH-Subgruppe:</u></p> <p>Andexanet alfa: 9%</p> <p>PPSB: 25%</p> <p>FFP: 27%</p> <p>Andere Therapie^b: 23%</p> <p>Keine Therapie: 23%</p> <p><u>Krankenhaus-Mortalitätsrate in der GI-Subgruppe:</u></p> <p>Andexanet alfa: 1%</p> <p>PPSB: 4%</p> <p>FFP: 4%</p> <p>Andere Therapie^b: 4%</p> <p>Keine Therapie: 5%</p>
<p>Dobesh et al. (2023)</p> <p>Datenset: Elektronische Aufzeichnungen von 354 Krankenhäusern in den USA zwischen Mai 2018 und September 2022</p> <p>Studienpopulation: Patient:innen mit Blutungen aufgrund einer Antikoagulation</p>	<p><u>Krankenhaus-Mortalitätsrate (gesamt):</u></p> <p>Andexanet alfa: 6,0%</p> <p>PPSB: 10,6%</p> <p>adjustierte OR^c: 0,50 (95%-KI: 0,39–0,65; p= <0,01)</p> <p><u>Krankenhaus-Mortalitätsrate in der ICH-Subgruppe:</u></p> <p>Andexanet alfa: 12,6%</p> <p>PPSB: 23,3%</p> <p>adjustierte OR^c: 0,55 (95%-KI: 0,39–0,76; p= <0,01)</p> <p><u>Krankenhaus-Mortalitätsrate in der GI-Subgruppe:</u></p> <p>Andexanet alfa: 2,5%</p> <p>PPSB: 4,3%</p> <p>adjustierte OR^c: 0,49 (95%-KI: 0,29–0,81; p= 0,01)</p>
<p>Costa et al. (2022)</p> <p>Datenset: Zwei-Kohortenanalyse der ANNEXA-4 ICH-Subgruppe und PPSB-behandelte Patient:innen im Gesundheitssystem der USA von Dezember 2016 bis August 2020</p> <p>Studienpopulation: Patient:innen mit ICH mit letzter Dosis an Apixaban oder Rivaroxaban</p>	<p><u>30-Tage-Mortalitätsrate in der ICH-Subgruppe^d:</u></p> <p>Andexanet alfa: 7,9%</p> <p>PPSB: 19,6%</p> <p>OR: 0,36 (95%-KI: 0,13–0,98)</p> <p><u>30-Tage-Mortalitätsrate in der ICB- und/oder intraventrikulären Subgruppe^d:</u></p> <p>Andexanet alfa: 7,5%</p>

Studienbeschreibung	Endpunkte
innerhalb von 24 Stunden	PPSB: 26,7% OR: 0,22 (95%-KI: 0,04–1,41)
Shrestha et al. (2021) Datenset: Meta-Analyse basierend auf 3 Studien für die quantitative Auswertung Studienpopulation: Patient:innen mit intrazerebralen Blutungen	<u>Krankenhaus-Mortalitätsrate:</u> Andexanet alfa: 21/113 Ereignisse; 18,6% PPSB: 56/197 Ereignisse; 28,4% OR mit <i>fixed effect model</i> : 0,37 (95%-KI: 0,20–0,71) OR mit <i>random effect model</i> : 0,39 (95%-KI: 0,14–1,06)
a: Adjustierte Mortalitätsrate nach PSM-Methode b: Andere Therapien: 3F-PCC, rFVIIa, aktiviertes 4F-PCC, Tranexamsäure und Vitamin K c: Adjustierte OR nach multivariabler logistischer Regression d: Gewichtete Mortalitätsrate nach PSM mittels multivariabler logistischer Regression. Für die Berechnung der OR fand ein <i>Propensity Score Matching</i> mittels gewichteter logistischer Regression statt.	
3F-PCC: Drei-Faktor-PCC; 4F-PCC: Vier-Faktor-PCC (Synonym: PPSB); FFP: Gefrorenes Frischplasma; GI: Gastrointestinal; ICB: Intrazerebrale Blutung; ICH: Intrakranielle Blutung; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PCC: <i>Prothrombin complex concentrates</i> (Bezeichnung für 3F-PCC und 4F-PCC/PPSB); PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat (Synonym: 4F-PCC); PSM: <i>Propensity Score Matching</i> ; rFVIIa: Rekombinanter Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)	

Aufgrund der wirksamen Aufhebung des gerinnungshemmenden Effekts durch Einmalgabe von Andexanet alfa und der Unterbrechung ihrer FXa-Langzeittherapie, sind die Patient:innen dem thromboembolischen Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen ausgesetzt. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die notwendige Aufhebung des gerinnungshemmenden Effekts durch Andexanet alfa erfolgt, um die effektive Hämostase zu erreichen und somit die akute Notfallsituation zu überwinden. Es bedarf somit einer Bewertung des individuellen Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder Thromboembolie, um eine optimale individuelle Therapie in der akuten Notfallsituation zu gewährleisten.

Leitlinien empfehlen Andexanet alfa

Andexanet alfa wird von zahlreichen deutschen, europäischen und internationalen Fachgesellschaften für die Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen bei Patient:innen, die mit den direkten FXa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban behandelt wurden, empfohlen (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, National Comprehensive Cancer Network 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). Hingegen werden *Off-Label*-Therapien wie PCC, die unspezifisch und nicht über die direkte Aufhebung der FXa-Inhibitoren-Aktivität wirken und im Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, bereits vielfach nur noch nachrangig empfohlen (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Lip et al. 2018, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024).

Andexanet alfa ist im Markt etabliert

Andexanet alfa wird im Rahmen einer medizinischen Notfallbehandlung ausschließlich im Krankenhaus angewendet (AstraZeneca AB 2023). Dabei erfolgte bis einschließlich des Jahres 2023 die Erstattung über ein Entgelt für Neue Untersuchungs- und

Behandlungsmethoden (NUB), wobei ein NUB-Antrag für Andexanet alfa im Jahr 2023 von insgesamt 750 Krankenhäusern in Deutschland gestellt wurde (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2023). Diese hohe Anzahl an NUB-Anträgen zeigt, dass der Bedarf nach dem spezifischen Antidot Andexanet alfa besteht, um lebensbedrohliche und nicht kontrollierbare Blutungen infolge einer Antikoagulation mit Apixaban bzw. Rivaroxaban leitliniengerecht zu behandeln. Seit 2024 wird Andexanet alfa über ein Zusatzentgelt vergütet und ist damit in der Regelversorgung des deutschen Gesundheitssystems angekommen (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2025).

Fazit

Lebensbedrohliche DOAK-assoziierte Blutungen treten bei zwei bis vier Prozent der Patient:innen unter FXa-Inhibitor-Therapie auf. Diese Blutungen stellen einen unmittelbaren medizinischen Notfall dar, der einer sofortigen Behandlung zur Wiederherstellung einer effektiven Hämostase bedarf, um langfristige Schäden und im schlimmsten Fall den Tod der Patient:innen zu verhindern. 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. In Anbetracht der Notfallsituation und der schwerwiegenden Konsequenzen einer lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung unter der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem schnellwirkenden, spezifischen und verlässlichen Antidot. Dieser ungedeckte therapeutische Bedarf wird durch das Antidot Andexanet alfa adressiert, welches spezifisch auf die Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität der 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. Andexanet alfa trägt als einziges zugelassenes spezifisches Antidot für Apixaban und Rivaroxaban zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs bei lebensbedrohlichen und nicht kontrollierbaren Blutungen nach Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban bei.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Andexanet alfa wird als Antidot zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023). Daher stellt die „Grunderkrankung“ des zu bewertenden Anwendungsgebiets im eigentlichen Sinne keine Erkrankung dar, sondern geht als Nebenwirkung bei der Anwendung von Apixaban oder Rivaroxaban hervor. Hieraus folgt, dass die Prävalenz der Anzahl an Personen entspricht, die mit Apixaban oder Rivaroxaban therapiert werden. Die Inzidenz entspricht der Anzahl an Personen, die eine Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban beginnen.

Da Patient:innen, die eine Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban beginnen, in Deutschland nicht systematisch erfasst werden, wurde zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz eine retrospektive Analyse von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt. Als Datengrundlage der Berechnung der Prävalenz und Inzidenz diente die retrospektive Routinedatenanalyse des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) zu welcher sowohl der Studienbericht (WIG2 GmbH 2025a) sowie die entsprechenden Datentabellen mit allen Analyseergebnissen (WIG2 GmbH 2025b) als Quelle beigefügt sind. Die im Folgenden dargestellten, für das vorliegende Dossier relevanten Datensätze sind in einer separaten Excel-Datei zusammengefasst und ebenfalls dem Dossier als Quelle beigefügt (AstraZeneca GmbH 2025).

Die für die Analyse genutzte WIG2-Datenbank enthielt im Jahr 2022 anonymisierte Routinedaten von ungefähr 3,01 Mio. Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland (WIG2 GmbH 2025a) und ist hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung für die deutsche Bevölkerung repräsentativ (Ständer et al. 2020). Der Stichprobenumfang der WIG2-Datenbank entspricht damit einem Anteil von ungefähr 3,6% der deutschen Gesamtbevölkerung (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2025) und einem Anteil von 4,1% aller in Deutschland gesetzlich Versicherten im Jahr 2022 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022).

In der Routinedatenanalyse wurden Abrechnungsdaten der repräsentativen Stichprobe im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2022 erhoben, wobei es sich zum Zeitpunkt der Durchführung der Analyse um die aktuellsten verfügbaren Daten der Datenbank handelte. Aus den analysierten Daten lässt sich sowohl die Anzahl an Patient:innen entnehmen,

die in den Jahren 2017–2022 eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie erhalten haben, als auch die Anzahl an Patient:innen, die im selben Beobachtungszeitraum eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begonnen haben. Die aus der WIG2-Datenbank erhaltenen Prävalenz- und Inzidenzwerte wurden unter Zuhilfenahme der KM6-Statistik auf die GKV-Population extrapoliert. Bei der KM6-Statistik handelt es sich um eine vom Bundesministerium für Gesundheit herausgegebene Statistik zu den Mitgliedern aller gesetzlichen Krankenkassen (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022), sodass von einer hohen Belastbarkeit der Angaben ausgegangen werden kann.

Datenanalyse der Stichprobe

Die Identifizierung derjenigen Patient:innen der WIG2-Datenbank, die sich in den jeweiligen Beobachtungszeiträumen unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden beziehungsweise eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begonnen, erfolgte anhand des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) -Codes. Der ATC-Code für Apixaban ist B01AF02 (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b) und für Rivaroxaban B01AF01 (Bayer AG 2024c).

Zur Bestimmung der administrativen 1-Jahres-Prävalenz von Patient:innen, die sich im Beobachtungszeitraum von Januar bis Dezember 2022 unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden, wurden die folgenden Einschluss- und Selektionskriterien definiert:

- Individuen, die im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022 durchgängig versichert waren mit Ausnahme neugeborener sowie verstorbener Versicherter.
- Individuen mit einem Mindestalter von 18 Lebensjahren innerhalb des Beobachtungszeitraums vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022.
- Individuen, die im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022 mindestens eine abgerechnete Verschreibung gemäß Abgabedatum von Apixaban und/oder Rivaroxaban aufwiesen, identifiziert anhand des jeweiligen ATC-Codes.

Zur Bestimmung der administrativen 1-Jahres-Inzidenz von Patient:innen, die im Beobachtungszeitraum von Januar bis Dezember 2022 eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begonnen, wurden die folgenden Einschluss- und Selektionskriterien definiert:

- Individuen, die im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022 sowie im Vorjahreszeitraum (01.01.2021 bis einschließlich 31.12.2021) durchgängig versichert waren mit Ausnahme neugeborener Versicherter im Beobachtungszeitraum oder Vorjahr sowie verstorbener Versicherter im Beobachtungsjahr.

- Individuen mit einem Mindestalter von 18 Lebensjahren innerhalb des Beobachtungszeitraums vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022.
- Individuen, die im Vorjahr des Beobachtungszeitraums, vom 01.01.2021 bis einschließlich zum 31.12.2021, keine Verschreibung gemäß Abgabedatum von Apixaban und/oder Rivaroxaban anhand des entsprechenden ATC-Codes erhalten haben.
- Individuen, die im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022 mindestens eine dokumentierte Verschreibung gemäß Abgabedatum von Apixaban und/oder Rivaroxaban aufwiesen, identifiziert anhand des entsprechenden ATC-Codes.

Administrative 1-Jahres Prävalenz

Anzahl an Patient:innen in der GKV unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie

Basierend auf der Routinedatenanalyse wurde die Anzahl an Patient:innen in der GKV, die sich im Beobachtungsjahr 2022 unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden, bestimmt (AstraZeneca GmbH 2025, WIG2 GmbH 2025a, WIG2 GmbH 2025b). Die Stichprobe aus der WIG2-Datenbank enthielt 3.007.965 Individuen, die im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022 durchgängig versichert waren mit Ausnahme neugeborener sowie verstorbener Versicherter. Von dieser Stichprobe ausgehend wurden 2.538.346 Individuen identifiziert, die innerhalb des Kalenderjahres das 18. Lebensjahr vollendet hatten und hinsichtlich mindestens einer Verschreibung für Apixaban und/oder Rivaroxaban gemäß Abgabedatum untersucht. Zu beachten ist, dass Patient:innen innerhalb eines Jahres sowohl eine Verschreibung für Apixaban als auch für Rivaroxaban erhalten können. Die Gesamtsumme der (1) erwachsenen Patient:innen, die sich unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden, betrug in der WIG2-Datenbank 100.235 Patient:innen, wovon (2) ausschließlich Apixaban 63.659 Patient:innen und (3) ausschließlich Rivaroxaban 35.340 Patient:innen erhielten. Eine Verschreibung gemäß Abgabedatum für (4) sowohl Apixaban als auch für Rivaroxaban erhielten im genannten Beobachtungszeitraum weitere 1.236 Patient:innen. Davon ausgehend fand mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht unter Zuhilfenahme der KM6-Statistik eine gewichtete Extrapolation der identifizierten Patient:innen der WIG2-Datenbank auf die Anzahl an Versicherten in der GKV statt (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022). Die hochgerechneten absoluten Versichertenzahlen innerhalb einer Alters- und Geschlechtsgruppe in der GKV ergab sich aus dem Quotienten der Anzahl an Patient:innen in der WIG2-Datenbank in dieser Alters- und Geschlechtsgruppe und der Anzahl an Versicherten in der WIG2-Datenbank in dieser Alters- und Geschlechtsgruppe, multipliziert mit der Anzahl der Versicherten in der GKV-Population für die jeweilige Alters- und Geschlechtsgruppe (I). Zur Bestimmung der Gesamtanzahl der Patient:innen in der GKV wurde die Summe der Schätzungen der Fallzahlen in den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen gebildet (II).

$$I. n_{AGG}^{GKV} = \frac{n_{AGG}^{DB}}{N_{AGG}^{DB}} \times N_{AGG}^{GKV}$$

$$II. n^{GKV} = \sum_{AGG} n_{AGG}^{GKV}$$

mit n_{AGG}^{GKV} = hochgerechnete absolute Versichertenzahl innerhalb einer Alters- und Geschlechtsgruppe in der GKV; N_{AGG}^{DB} = alle Versicherten in der WIG2-Datenbank in der jeweiligen Alters und Geschlechtsgruppe; n_{AGG}^{DB} = Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppe in der WIG2-Datenbank; N_{AGG}^{GKV} = Anzahl der Versicherten in der GKV-Population für die jeweilige Alters- und Geschlechtsgruppe; n^{GKV} = Gesamtanzahl der Patient:innen in der GKV

Zur Berücksichtigung von Unsicherheiten wurden zusätzlich das obere und untere Quantil der zugehörigen Konfidenzintervalle angegeben. Die Berechnung der Konfidenzintervalle erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode für die einzelnen Altersgruppen (Clopper and Pearson 1934) sowie nach Fay und Feuer für die nach Alter und Geschlecht standardisierten Werte für die GKV (Fay and Feuer 1997).

Auf Grundlage dieser Berechnungen ergibt sich für die GKV eine Anzahl von 2.478.574 (unteres Konfidenzintervall [UKI]: 2.463.019; oberes Konfidenzintervall [UKI]: 2.494.218) Patient:innen, die sich im Jahr 2022 unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden. Davon erhielten 1.592.120 (UKI: 1.579.578; OKI: 1.604.750) Patient:innen selektiv eine Apixaban-Therapie und 856.094 (UKI: 847.068; OKI: 865.205) Patient:innen selektiv eine Rivaroxaban-Therapie. Weitere 30.361 (UKI: 28.671; OKI: 32.140) Patient:innen befanden sich im Jahr 2022 sowohl unter einer Apixaban- als auch einer Rivaroxaban-Therapie (Tabelle 3-5).

Prävalenz in der GKV

Zur Bestimmung der Prävalenz von Patient:innen in der GKV im Jahr 2022, die sich unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden, wurde die extrapolierte Anzahl an Patient:innen in der GKV durch die Gesamtanzahl aller in der GKV versicherten Erwachsenen dividiert und auf eine Bezugsgröße von 100.000 Versicherten normiert. Im Jahr 2022 waren insgesamt 73.675.956 Einwohner:innen der deutschen Gesamtbevölkerung gemäß KM6-Statistik in der GKV versichert. Zur Ermittlung der Anzahl an erwachsenen gesetzlich Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde die Summe der Anzahl an Versicherten in den Altersgruppen von 20 Jahren bis >90 Jahren gebildet sowie zusätzlich die Altersgruppe der 15- bis <20-Jährigen zu 2/5 bzw. 40% berücksichtigt. Dabei ergab sich eine Anzahl von 61.815.322 Versicherten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben und somit potenziell für die Anwendung von Andexanet alfa in Frage kommen (AstraZeneca AB 2023, Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022). Die Werte für (1) die Prävalenz von Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie, (2) die Prävalenz von Patient:innen ausschließlich unter Apixaban-Therapie, (3) die Prävalenz von Patient:innen ausschließlich unter Rivaroxaban-Therapie und (4) die Prävalenz von Patient:innen unter Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie sind der Tabelle 3-5 zu entnehmen. Folgend dargestellt ist die zur Berechnung verwendete mathematische Formel für (1) die Prävalenz von

Patient:innen ≥ 18 Jahren unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV für das Jahr 2022:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV}}{\text{Anzahl erwachsener Versicherten in der GKV}} \times 100.000$$

Auf Grundlage dieser Berechnungen ergibt sich für Deutschland im Jahr 2022 eine Prävalenz von 4.010 (UKI: 3.984; OKI: 4.035) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen, die sich unter einer Apixaban und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden. Die Prävalenz für Patient:innen ausschließlich unter Apixaban-Therapie betrug 2.576 (UKI: 2.555; OKI: 2.596) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen. Selektiv für Patient:innen unter Rivaroxaban-Therapie betrug die Prävalenz 1.385 (UKI: 1.370; OKI: 1.400) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen. Weiterhin wurden innerhalb eines Jahres sowohl Apixaban als auch Rivaroxaban mit einer Prävalenz von 49 (UKI: 46; OKI: 52) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen verordnet (s. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Hochrechnung der Prävalenz für Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV im Jahr 2022

Population	Anzahl an Patient:innen in der GKV ^a (n [95%-KI])	Prävalenzrate ^b (n [95%-KI])
Erwachsene Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie ^c	2.478.574 [2.463.019; 2.494.218]	4.010 [3.984; 4.035]
Erwachsene Patient:innen ausschließlich unter Apixaban-Therapie	1.592.120 [1.579.578; 1.604.750]	2.576 [2.555; 2.596]
Erwachsene Patient:innen ausschließlich unter Rivaroxaban-Therapie	856.094 [847.068; 865.205]	1.385 [1.370; 1.400]
Erwachsene Patient:innen unter Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie	30.361 [28.671; 32.140]	49 [46; 52]
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025), WIG2 GmbH (2025b), WIG2 GmbH (2025a), Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022)		
a: Die Extrapolation auf die Anzahl an Patient:innen in der GKV basiert auf der Stichprobe von 2.538.346 Individuen ≥ 18 Jahren der WIG2-Datenbank und einer Anzahl von 61.815.322 gesetzlich versicherten Erwachsenen im Jahr 2022. Es erfolgte eine gewichtete Extrapolation unter Verwendung der KM6-Statistik.		
b: Die Prävalenzrate bezieht sich auf 100.000 GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre.		
c: Die Anzahl an Patienten:innen ausschließlich unter Apixaban-Therapie und ausschließlich unter Rivaroxaban-Therapie ergibt in Summe nicht die Anzahl an Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie, da im Beobachtungszeitraum ein:e Patient:in sowohl Apixaban als auch Rivaroxaban erhalten konnte.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl; KI: Konfidenzintervall; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung		

Anzahl an Patient:innen in der GKV unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Routinedatenanalyse nach Altersgruppen und Geschlecht stratifiziert und anschließend, wie bereits zuvor beschrieben, die identifizierte Anzahl an

Patient:innen der WIG2-Datenbank je Subgruppe auf die GKV-Population gewichtet extrapoliert (AstraZeneca GmbH 2025). Die Hochrechnung der Fallzahlen für die Altersgruppe der 18–29-Jährigen erfolgte unter Zusammenfassung der extrapolierten Ergebnisse der Altersgruppen 18–19 Jahren, 20–24 Jahren und 25–29 Jahren der KM6-Statistik, wobei die Anzahl an Individuen in der WIG2-Datenbank zu der Anzahl an Versicherten in der GKV, basierend auf der KM6-Statistik, ins Verhältnis gesetzt wurde. Für die Altersgruppe der 18 bis 19-Jährigen erfolgte die Extrapolation anhand der zugrunde liegenden Altersgruppe der 15 bis 19-Jährigen der KM6-Statistik, die zu 2/5 bzw. 40% berücksichtigt wurde.

Der Stratifizierung nach Altersgruppen ist zu entnehmen, dass im Jahr 2022 mit zunehmendem Alter der Patient:innen der Anteil an Patient:innen anstieg, die sich unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden. Ab einem Alter von ≥ 40 Jahren wurde ein zunehmend höherer Anteil an versicherten Patient:innen mit Apixaban als mit Rivaroxaban in den jeweiligen Altersgruppen behandelt. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung befanden sich im Jahr 2022 nahezu gleich viele Männer und Frauen unter Therapie mit Apixaban- und/oder Rivaroxaban. Insgesamt waren sowohl mehr Frauen als auch mehr Männer unter Apixaban- als unter Rivaroxaban-Therapie. Während mehr Frauen als Männer mit Apixaban behandelt wurden, waren mehr Männer als Frauen mit Rivaroxaban behandelt worden (s. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Hochrechnung der Prävalenz für Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV im Jahr 2022 stratifiziert nach Alter und Geschlecht

Alters- und Geschlechtsverteilung	Erwachsene Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV ^{a,b} (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen ausschließlich unter Apixaban-Therapie in der GKV (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen ausschließlich unter Rivaroxaban-Therapie in der GKV (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen unter Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie in der GKV (n [95%-KI])
18–29 Jahre	13.023 [11.861; 14.271]	5.171 [4.448; 5.981]	7.648 [6.765; 8.616]	205 [82; 425]
30–39 Jahre	32.633 [30.792; 34.558]	15.953 [14.672; 17.318]	16.313 [15.021; 17.689]	367 [195; 632]
40–49 Jahre	67.167 [64.835; 69.565]	34.808 [33.138; 36.544]	31.478 [29.885; 33.137]	881 [627; 1.205]
50–59 Jahre	202.841 [198.740; 207.009]	106.332 [103.372; 109.360]	93.902 [91.115; 96.756]	2.607 [2.161; 3.123]
60–69 Jahre	419.642 [413.563; 425.792]	243.209 [238.585; 247.904]	172.035 [168.152; 175.989]	4.398 [3.796; 5.072]
70–79 Jahre	647.167 [639.490; 654.916]	410.483 [404.369; 416.669]	228.366 [223.821; 232.983]	8.318 [7.464; 9.245]
80–89 Jahre	903.359 [893.765; 913.035]	630.249 [622.227; 638.353]	261.084 [255.956; 266.295]	12.026 [10.947; 13.188]
≥ 90 Jahre	192.742 [187.651; 197.940]	145.914 [141.487; 150.448]	45.269 [42.820; 47.824]	1.560 [1.140; 2.089]
Weiblich	1.265.897 [1.254.056; 1.277.832]	833.523 [823.863; 843.277]	417.042 [410.335; 423.842]	15.332 [14.065; 16.694]

Alters- und Geschlechtsverteilung	Erwachsene Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV ^{a,b} (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen ausschließlich unter Apixaban-Therapie in der GKV (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen ausschließlich unter Rivaroxaban-Therapie in der GKV (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen unter Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie in der GKV (n [95%-KI])
Männlich	1.212.677 [1.202.605; 1.222.821]	758.597 [750.614; 766.652]	439.051 [433.027; 445.146]	15.029 [13.925; 16.205]
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025), WIG2 GmbH (2025b), WIG2 GmbH (2025a), Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022)				
a: Die Extrapolation auf die Anzahl an Patient:innen in der GKV basiert auf der Stichprobe von 2.538.346 Individuen ≥ 18 Jahren der WIG2-Datenbank und einer Anzahl von 61.815.322 gesetzlich versicherten Erwachsenen im Jahr 2022. Es erfolgte eine gewichtete Extrapolation unter Verwendung der KM6-Statistik.				
b: Die Anzahl an Patienten:innen ausschließlich unter Apixaban-Therapie und ausschließlich unter Rivaroxaban-Therapie ergibt in Summe nicht die Anzahl an Patient:innen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie, da im Beobachtungszeitraum ein:e Patient:in sowohl Apixaban als auch Rivaroxaban erhalten konnte.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl; KI: Konfidenzintervall; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung				

Administrative 1-Jahres Inzidenz

Anzahl an Patient:innen in der GKV, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen

Basierend auf der Routinedatenanalyse wurde die Inzidenz für Patient:innen, die im Jahr 2022 eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, bestimmt (AstraZeneca GmbH 2025, WIG2 GmbH 2025a, WIG2 GmbH 2025b). Die Stichprobe aus der WIG2-Datenbank enthielt 2.921.858 Individuen, die im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2022 bis einschließlich zum 31.12.2022 sowie im Vorjahreszeitraum (01.01.2021 bis einschließlich 31.12.2021) durchgängig versichert waren mit Ausnahme neugeborener Versicherter im Beobachtungszeitraum oder Vorjahr sowie verstorbener Versicherter im Beobachtungsjahr. Davon hatten 2.468.564 Individuen innerhalb des Beobachtungszeitraums das 18. Lebensjahr vollendet. Von der Stichprobe erwachsener Patient:innen ausgehend, wurde die Anzahl der Patient:innen bestimmt, die gemäß Abgabedatum mindestens eine Verschreibung für Apixaban und/oder Rivaroxaban im Jahr 2022, jedoch keine Verschreibung im Vorjahr 2021 erhalten haben. Unberücksichtigt blieben Verschreibungen außerhalb des Beobachtungs- und Vorjahreszeitraums. Die Gesamtsumme der erwachsenen Patient:innen, die (1) eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie im Jahr 2022 neu begannen, betrug in der WIG2-Datenbank 26.074 Patient:innen, wovon (2) ausschließlich eine Apixaban-Therapie 16.351 Patient:innen und (3) ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie 9.271 Patient:innen neu begannen. Weitere 452 Patient:innen erhielten nach dem Therapie-freien Vorjahreszeitraum im Jahr 2022 eine Verschreibung für (4) sowohl Apixaban als auch Rivaroxaban. Davon ausgehend fand, wie bereits beschrieben, mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht unter Verwendung der KM6-Statistik eine gewichtete Extrapolation der identifizierten Patient:innen der WIG2-Datenbank auf die Anzahl an Versicherten in der GKV statt (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022). Analog zu dem Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz wurde zur

Berücksichtigung von Unsicherheiten zusätzlich das obere und untere Quantil der zugehörigen Konfidenzintervalle der Inzidenz nach der Clopper-Pearson-Methode für die einzelnen Altersgruppen angegeben (Clopper and Pearson 1934) sowie nach Fay und Feuer für die nach Alter und Geschlecht standardisierten Werte für die GKV-Versicherten (Fay and Feuer 1997).

Auf Grundlage dieser Berechnungen ergibt sich für die GKV eine Anzahl von 639.277 (UKI: 631.438; OKI: 647.204) Patient:innen, die im Jahr 2022 eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen. Davon begannen 404.189 (UKI: 397.929; OKI: 410.536) Patient:innen selektiv eine Apixaban-Therapie und 223.954 (UKI: 219.366; OKI: 228.628) Patient:innen selektiv eine Rivaroxaban-Therapie neu. Weitere 11.134 (UKI: 10.119; OKI: 12.239) Patient:innen begannen im Jahr 2022 eine Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie (s. Tabelle 3-7).

Inzidenz in der GKV

Zur Bestimmung der Inzidenz von Patient:innen in der GKV im Jahr 2022, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, wurde die extrapolierte Anzahl an Patient:innen in der GKV durch die Gesamtanzahl aller in der GKV versicherten Erwachsenen dividiert und auf eine Bezugsgröße von 100.000 Versicherten normiert. Im Jahr 2022 waren insgesamt 73.675.956 Einwohner:innen der deutschen Gesamtbevölkerung gemäß KM6-Staistik in der GKV versichert. Zur Ermittlung der Anzahl an erwachsenen gesetzlich Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde die Summe der Anzahl an Versicherten in den Altersgruppen von 20 Jahren bis >90 Jahren gebildet sowie zusätzlich die Altersgruppe der 15- bis <20-Jährigen zu 2/5 bzw. 40% berücksichtigt. Dabei ergab sich eine Anzahl von 61.815.322 Versicherten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben und somit potenziell für die Anwendung von Andexanet alfa in Frage kommen (AstraZeneca AB 2023, Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022). Die Werte für (1) die Inzidenz von Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, (2) die Inzidenz von Patient:innen, die ausschließlich eine Apixaban-Therapie neu beginnen, (3) die Inzidenz von Patient:innen, die ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, und (4) die Inzidenz von Patient:innen, die eine Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, sind der Tabelle 3-7 zu entnehmen. Folgend dargestellt ist die verwendete mathematische Formel für (1) die Inzidenz von Patient:innen ≥ 18 Jahren unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der GKV für das Jahr 2022:

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen in der GKV}}{\text{Anzahl erwachsener Versicherter in der GKV im Jahr 2022 und 2021}} \times 100.000$$

Auf Grundlage dieser Berechnungen ergibt sich für die GKV im Jahr 2022 eine Inzidenz für Patient:innen, die eine Apixaban und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, von 1.034 (UKI 1.021; OKI: 1.047) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen. Die Inzidenz selektiv für Patient:innen, die ausschließlich eine Apixaban-Therapie neu begannen, beträgt 654 (UKI: 644; OKI: 664) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen und selektiv für Patient:innen, die ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie neu begannen, 362 (UKI: 355; OKI: 370) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich

versicherten Erwachsenen. Weiterhin begannen innerhalb eines Jahres sowohl eine Apixaban- als auch eine Rivaroxaban-Therapie 18 (UKI: 16; OKI: 20) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen (s. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Hochrechnung der Inzidenz für Patient:innen in der GKV, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie im Jahr 2022 neu begannen

Population	Anzahl an Patient:innen in der GKV ^a (n [95%-KI])	Inzidenzrate ^b (n [95%-KI])
Erwachsene Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen ^c	639.277 [631.438; 647.204]	1.034 [1.021; 1.047]
Erwachsene Patient:innen, die ausschließlich eine Apixaban-Therapie neu begannen	404.189 [397.929; 410.536]	654 [644; 664]
Erwachsene Patient:innen, die ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie neu begannen	223.954 [219.366; 228.628]	362 [355; 370]
Erwachsene Patient:innen, die eine Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie neu begannen	11.134 [10.119; 12.239]	18 [16; 20]
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025), WIG2 GmbH (2025b), WIG2 GmbH (2025a), Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022)		
a: Die Extrapolation auf die Anzahl an Patient:innen in der GKV basiert auf der Stichprobe von 2.468.5642 Individuen ≥ 18 Jahren der WIG2-Datenbank und einer Anzahl von 61.815.32261 gesetzlich versicherten Erwachsenen im Jahr 2022. Es erfolgte eine gewichtete Extrapolation unter Verwendung der KM6-Statistik.		
b: Die Inzidenzrate bezieht sich auf 100.000 GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre.		
c: Die Anzahl an Patient:innen, die ausschließlich eine Apixaban-Therapie neu beginnen, und die Anzahl an Patient:innen, die ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, ergibt in Summe nicht die Anzahl an Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, da im Beobachtungszeitraum ein:e Patient:in sowohl Apixaban als auch Rivaroxaban erhalten konnte.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl; KI: Konfidenzintervall; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung		

Anzahl an Patient:innen in der GKV, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Routinedatenanalyse nach Altersgruppen und Geschlecht stratifiziert und anschließend, wie bereits beschrieben, die identifizierte Anzahl an Patient:innen der WIG2-Datenbank je Subgruppe auf die GKV-Population gewichtet extrapoliert (AstraZeneca GmbH 2025).

Der Stratifizierung nach Altersgruppen ist zu entnehmen, dass mit zunehmendem Alter der Patient:innen der Anteil an Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, ansteigt. Patient:innen < 30 Jahren beginnen zu einem höheren Anteil eine Rivaroxaban-Therapie, während mit zunehmendem Alter der Anteil an Patient:innen mit Neubeginn einer Apixaban-Therapie verhältnismäßig gegenüber dem Anteil an Patient:innen mit Start einer Rivaroxaban-Therapie ansteigt. Eine ungefähre Gleichverteilung findet sich in Hinblick auf die Geschlechter der Patient:innen mit Therapieneustart im Jahr 2022: Leicht

erhöhte Anteile an weiblichen Patient:innen finden sich sowohl in der Inzidenz für die Therapie mit Apixaban als auch mit Rivaroxaban (s. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Hochrechnung der Inzidenz für Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, in der GKV im Jahr 2022 stratifiziert nach Alter und Geschlecht

Alters- und Geschlechtsverteilung	Erwachsene Patient:innen in der GKV, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen ^{a,b} (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen in der GKV, die ausschließlich eine Apixaban-Therapie neu beginnen (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen in der GKV, die ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie neu beginnen (n [95%-KI])	Erwachsene Patient:innen in der GKV, die eine Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie neu beginnen (n [95%-KI])
18–29 Jahre	7.549 [6.640; 8.550]	3.127 [2.552; 3.796]	4.263 [3.589; 5.030]	159 [52; 374]
30–39 Jahre	16.456 [15.121; 17.880]	8.217 [7.283; 9.242]	8.033 [7.109; 9.048]	206 [82; 429]
40–49 Jahre	29.710 [28.136; 31.352]	15.710 [14.576; 16.912]	13.439 [12.383; 14.565]	560 [361; 834]
50–59 Jahre	79.624 [77.025; 82.293]	40.311 [38.474; 42.217]	37.547 [35.762; 39.402]	1.766 [1.397; 2.208]
60–69 Jahre	132.425 [128.984; 135.938]	74.497 [71.930; 77.136]	55.866 [53.631; 58.173]	2.062 [1.647; 2.553]
70–79 Jahre	159.811 [155.997; 163.696]	101.501 [98.469; 104.606]	55.401 [53.164; 57.711]	2.909 [2.411; 3.481]
80–89 Jahre	181.559 [177.268; 185.934]	134.473 [130.780; 138.248]	44.128 [42.029; 46.311]	2.958 [2.434; 3.569]
≥90 Jahre	32.143 [30.093; 34.300]	26.353 [24.503; 28.311]	5.276 [4.461; 6.200]	514 [285; 859]
Weiblich	326.418 [320.484; 332.446]	205.166 [200.431; 209.995]	115.034 [111.569; 118.591]	6.218 [5.426; 7.106]
Männlich	312.859 [307.752; 318.040]	199.023 [194.944; 203.176]	108.920 [105.928; 111.986]	4.916 [4.297; 5.612]
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025), WIG2 GmbH (2025b), WIG2 GmbH (2025a), Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022)				
a: Die Extrapolation auf die Anzahl an Patient:innen in der GKV basiert auf der Stichprobe von 2.468.5642 Individuen ≥18 Jahren der WIG2-Datenbank und einer Anzahl von 61.815.32261 gesetzlich versicherten Erwachsenen im Jahr 2022. Es erfolgte eine gewichtete Extrapolation unter Verwendung der KM6-Statistik.				
b: Die Anzahl an Patient:innen, die ausschließlich eine Apixaban-Therapie neu beginnen, und die Anzahl an Patient:innen, die ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, ergibt in Summe nicht die Anzahl an Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, da im Beobachtungszeitraum ein:e Patient:in sowohl Apixaban als auch Rivaroxaban erhalten konnte.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl; KI: Konfidenzintervall; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung				

Zusammenfassung der Ergebnisse zur administrativen 1-Jahres Prävalenz und Inzidenz

Auf Grundlage von Abrechnungsdaten der GKV wurde zur Ermittlung der administrativen 1-Jahres Prävalenz und administrativen 1-Jahres Inzidenz eine Routinedatenanalyse durchgeführt. Hieraus ergibt sich, dass im Jahr 2022 die Prävalenzrate für Patient:innen in der GKV, die sich unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden, bei 4.010 Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen lag, woraus sich eine Anzahl von insgesamt 2.478.574 Patient:innen in der GKV ergibt. Davon ausgehend befanden sich 1.592.120 Patient:innen (Prävalenzrate: 2.576) ausschließlich unter einer Apixaban-Therapie und 856.094 Patient:innen (Prävalenzrate: 1.385) ausschließlich unter einer Rivaroxaban-Therapie. Weitere 30.361 Patient:innen (Prävalenzrate: 49) befanden sich im Laufe des Betrachtungsjahrs sowohl unter einer Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie. Die Inzidenz bezieht sich auf die Anzahl an Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie im Jahr 2022 neu begannen und im Vorjahreszeitraum sich nicht unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden. Für die GKV ergibt sich für das Jahr 2022 eine Inzidenzrate von 1.034 Patient:innen pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, woraus sich eine Anzahl von insgesamt 639.277 Patient:innen in der GKV ergibt. Davon begannen 404.189 Patient:innen (Inzidenzrate: 654) ausschließlich eine Apixaban-Therapie und 223.954 Patient:innen (Inzidenzrate: 362) ausschließlich eine Rivaroxaban-Therapie. Weitere 11.134 Patient:innen (Inzidenzrate: 18) begannen eine Apixaban- und Rivaroxaban-Therapie. Die Subgruppenanalysen der Anzahl an Patient:innen, die sich unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befinden bzw. eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, zeigt auf, dass mit zunehmenden Patient:innen-Alter sowohl die Prävalenz als auch Inzidenz zunimmt. Jüngere Patient:innen erhalten für die Therapie zu einem höheren Anteil Rivaroxaban, ältere Patient:innen zu einem höheren Anteil Apixaban. Der Stratifizierung nach Geschlecht ist zu entnehmen, dass sich nahezu gleiche Anteile weiblicher und männlicher Patient:innen unter Therapie mit Apixaban- und/oder Rivaroxaban befinden sowie eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen.

Angaben zu Unsicherheiten

Die Berechnung der Prävalenz- und Inzidenzraten sowie der Anzahl an GKV-Versicherten Patient:innen, die sich unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befinden bzw. eine solche Therapie neu beginnen, erfolgte auf Grundlage der Routinedatenanalyse von Abrechnungsdaten der GKV (WIG2 GmbH 2025a, WIG2 GmbH 2025b). In einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE wurde keine Literatur zur Verifikation der berechneten epidemiologischen Kennzahlen für GKV-Versicherte in Deutschland identifiziert.

Eine erste Annäherung zur Plausibilitätsprüfung der berechneten epidemiologischen Kennzahlen ergibt sich aus dem Arzneiverordnungs-Report 2023, der Angaben zur definierten Tagesdosis (*defined daily dose*, DDD) für Apixaban und Rivaroxaban macht. Im Jahr 2022 wurden in Deutschland 403,6 Mio. DDD an Apixaban und 263,8 Mio. DDD an Rivaroxaban verordnet (Ludwig et al. 2024). Unter der Annahme, dass Patient:innen für mindestens ein Jahr

behandelt werden, ergibt sich durch Division mit 365 Tagen pro Jahr eine Anzahl von 1.105.753 Patient:innen unter Apixaban-Therapie und eine Anzahl von 722.740 Patient:innen unter Rivaroxaban-Therapie für das Jahr 2022. Damit spiegeln diese Werte eine Unterschätzung der sich aus der Routinedatenanalyse ergebenden Anzahl an Patient:innen wider. Dafür ist die Definition der DDD ursächlich, da sich diese an der durchschnittlichen Erhaltungsdosis pro Tag für die Hauptindikation eines Arzneimittels orientiert. Im Fall von Apixaban stellt die Hauptindikation die Behandlung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern dar und die DDD für Apixaban beträgt 10 mg (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC) 2024a). Hingegen beträgt die empfohlene Tagesdosis 5 mg zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer sechs-monatigen Behandlung der TVT oder LE (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025a, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b). Entsprechend ergibt sich aus der Angabe zur DDD für Apixaban unter Einbezug der Halbierung der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg auf 5 mg eine Spanne von 1.105.753–2.211.507 Patient:innen unter Apixaban-Therapie in der GKV. Ähnlich verhält es sich bei Rivaroxaban: Die DDD in der Hauptindikation, der Behandlung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern, beträgt 20 mg (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC) 2024b). Gemäß Fachinformation wird jedoch ebenfalls eine Tagesgesamtosis von 10 mg nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie der TVT oder LE empfohlen (Bayer AG 2024b, Bayer AG 2024c). Zudem beträgt die empfohlene Tagesdosis 5 mg zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms (Bayer AG 2024a). Aus den Angaben der verordneten DDD des Arzneiverordnungs-Reports 2023 und den unterschiedlichen Empfehlungen zur täglichen Gesamtdosis in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Verordnung zu Grunde liegenden Erkrankung gemäß Fachinformation von 5 bis 20 mg Rivaroxaban ergibt sich eine Spanne von 722.740–2.890.959 Patient:innen unter Rivaroxaban-Therapie in der GKV. Hieraus folgt, dass die unter Zuhilfenahme der Routinedatenanalyse berechneten epidemiologischen Kennzahlen vom Arzneiverordnungs-Report gedeckt werden, wenn auch mit einer hohen Spannweite. Zusätzlich lässt sich dem Arzneiverordnungs-Report ein Zuwachs um 14,0% an verordneten Apixaban-DDD sowie um 3,6% an verordneten Rivaroxaban-DDD entnehmen. Unklarheiten herrschen bezüglich der Anzahl an Patient:innen, die eine Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban beendeten bzw. verstarben, sodass keine Aussage zur Plausibilität der berechneten Anzahl an Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu beginnen, getroffen werden kann.

Weitere Informationen zur Anzahl der Patient:innen in der GKV lassen sich dem Barmer Arzneimittelreport entnehmen. Im Jahr 2022 wurden 223.565 Versicherte der Barmer von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten Apixaban und 120.526 Rivaroxaban verordnet (Grandt et al. 2023). Unter Bezugnahme auf die Anzahl der Versicherten der Barmer von 8.705.966 im Jahr 2022 (Barmer 2024) lässt sich dieser Wert auf die 73.675.956 gesetzlich Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 extrapolieren (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022). Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 1.891.963 Patient:innen in der GKV, die sich im Jahr 2022 unter einer Apixaban-Therapie befanden, und eine Anzahl von 1.019.975 Patient:innen in der GKV, unter einer Rivaroxaban-Therapie. Damit decken sich die Angaben des Barmer Arzneimittelreports weitgehend mit den Ergebnissen der Routinedatenanalyse für die Anzahl an Patient:innen unter Apixaban bzw.

Rivaroxaban. Bezüglich der Anzahl an Patient:innen, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, bestehen seitens des Barmer Arzneimittelreports 2023 Unklarheiten hinsichtlich der Anzahl an Patient:innen, die eine solche Therapie beendeten bzw. verstarben, sodass keine Aussage zur Plausibilität der sich aus der Routinedatenanalyse ergebenden Inzidenzwerte getroffen werden kann.

Die Inzidenz ist verglichen mit der Prävalenz als eher hoch zu bewerten, vor allem unter Beachtung der langen Therapiedauer von Apixaban und Rivaroxaban. Dies ist u. a. an der in den Routinedaten verwendeten Definition der Inzidenz zu erklären: Patient:innen galten als inzident, wenn sie sich beispielsweise im Jahr 2022 unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befanden, im Vorjahreszeitraum jedoch nicht. Da sich die Einschränkung lediglich auf den Vorjahreszeitraum bezieht, können Patient:innen mehrfach zur Inzidenz hinzugezählt werden, wenn eine Therapiepause von mindestens einem vollständigen Kalenderjahr bestanden hat. In der klinischen Praxis kann dies beispielsweise eintreten, wenn für einen Zeitraum das Risiko für eine LE oder eine TVT vom behandelnden ärztlichen Personal als ausreichend niedrig eingeschätzt wird, sodass keine Indikation für die Anwendung von Apixaban oder Rivaroxaban gegeben ist.

In der Gesamtschau stellen die Angaben der Routinedatenanalyse und die daraus berechneten epidemiologischen Kennzahlen die bestverfügbare Evidenz zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland dar. Zudem decken sich die berechneten Angaben der Routinedatenanalyse zur Prävalenz mit gewissen Einschränkungen mit den Angaben des Arzneiverordnungs-Reports 2023 sowie des Barmer Arzneimittelreports 2023 (Grandt et al. 2023, Ludwig et al. 2024). Somit ist insgesamt von einer hohen Belastbarkeit der Daten für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von Patient:innen in Deutschland, die sich unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie befinden bzw. beginnen, und somit auch eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a		Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	
	Untergrenze ^b	Obergrenze ^c	Untergrenze ^b	Obergrenze ^c
Andexanet alfa (Ondexxya®)	11.399 [10.259; 12.647]	37.540 [35.467; 39.717]	9.891 [8.902; 10.974]	32.573 [30.775; 34.462]
<p>a: Unter- und Obergrenze jeweils angegeben als n (Anzahl an Patient:innen), mit 95-%-Konfidenzintervall [UKI; OKI] b: 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 Blutungslokalisation vor oder, wenn der:die Patient:in während der Hospitalisierung verstarb. c: 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.</p>				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OKI: Oberes Konfidenzintervall; UKI: Unteres Konfidenzintervall				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Datengrundlage

Die Herleitung der Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Informationen zum Anwendungsgebiet aus der Fachinformation von Andexanet alfa und der retrospektiven Routinedatenanalyse des WIG2 (AstraZeneca AB 2023 [S. 1], WIG2 GmbH 2025a [S. 1 ff.], WIG2 GmbH 2025b [S. 1 ff.]). Die im Folgenden dargestellten, für das vorliegende Dossier relevanten Datensätze sind in einer separaten Excel-Datei zusammengefasst und dem Dossier als Quelle beigelegt (AstraZeneca GmbH 2025 [S. 17–35]). Gemäß Fachinformation umfasst die Zielpopulation von Andexanet alfa erwachsene Patient:innen, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Zudem ist Andexanet alfa ausschließlich für die Anwendung im Krankenhaus bestimmt (AstraZeneca AB 2023 [S. 1]). Gemäß ISTH-Kriterien wird eine Blutung als schwer klassifiziert, wenn der Verlauf tödlich ist, die Blutung in kritischen Körperregionen oder Organen auftritt oder der Hämoglobinwert um ≥ 2 g/dL sinkt bzw. ≥ 2 Bluttransfusionen für die Behandlung der Blutung notwendig sind (siehe Tabelle 3-2) (Schulman et al. 2005 [S. 2]). Die Definition des Schweregrads einer Blutung ist nicht Bestandteil des ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision, German Modification)-Katalogs, wodurch eine Erfassung von lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen auf Basis von Diagnosecodes nicht möglich ist. Daher wurden unter Einbezug der zuvor genannten ISTH-Kriterien und des für die Fragestellung modifizierten Cunningham Algorithmus blutungsbedingte Hospitalisierungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von oralen Antikoagulantien auftreten, identifiziert und als Surrogat-Parameter für klinische-diagnostizierte schwere Blutungen definiert (Cunningham et al. 2011 [S. 1 ff.], WIG2 GmbH 2025a [S. 11 ff.; S. 43 ff.]). Der Cunningham-Algorithmus ist klinisch validiert und wurde bereits in mehreren klinischen Studien zur Identifizierung schwerer Blutungen angewendet (Alpesh et al. 2015 [S. 2], Claxton et al. 2018 [S. 4], Coleman et al. 2023 [S. 191], Cunningham et al. 2011 [S. 1 ff.], Tamayo et al. 2015 [S. 65]).

Datenanalyse

Unter Zuhilfenahme des modifizierten Cunningham-Algorithmus wurden im Rahmen der Routinedatenanalyse diejenigen erwachsenen Patient:innen der WIG2-Datenbank identifiziert, bei denen aufgrund einer schweren Blutung eine Hospitalisierung stattgefunden hat (WIG2 GmbH 2025a [S. 11 ff.]). Darauf aufbauend wurde die Obergrenze gemäß der Fragestellung definiert, ob sich die Hospitalisierung innerhalb der Reichweite einer Verschreibung von Apixaban und/oder Rivaroxaban befand, zuzüglich einer Karenzzeit von sieben Tagen. Die Bestimmung der Medikamentenreichweite erfolgte anhand der DDD unter Annahme der Einnahme gemäß der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierung. Somit stellt die Obergrenze die Anzahl der erwachsenen Patient:innen dar, bei denen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie eine schwere Blutung aufgetreten ist. Eine tiefergehende Selektion fand zur Definition der Untergrenze statt. Diese umfasst diejenigen erwachsenen Patient:innen, die unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie eine lebensbedrohliche Blutung

aufwiesen. Die Identifikation dieser Patient:innen erfolgte gemäß der Fragestellung, ob die blutungsbedingte Hospitalisierung aufgrund einer ICH stattgefunden hat oder die Blutung letal war (siehe Abbildung 2). Eine letale Blutung wurde bei Tod als Entlassungsgrund oder dem Ende der Versicherungsperiode von verstorbenen Versicherten während des Krankenhausaufenthalts angenommen.

Anschließend fand, wie bereits beschrieben, mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht unter Zuhilfenahme der KM6-Statistik eine gewichtete Extrapolation der in den jeweiligen Berechnungsschritten identifizierten Patient:innen der WIG2-Datenbank auf die Anzahl der Versicherten in der GKV statt (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022 [S. 1 ff.]). Im Folgenden werden die Selektionsschritte detailliert beschrieben.

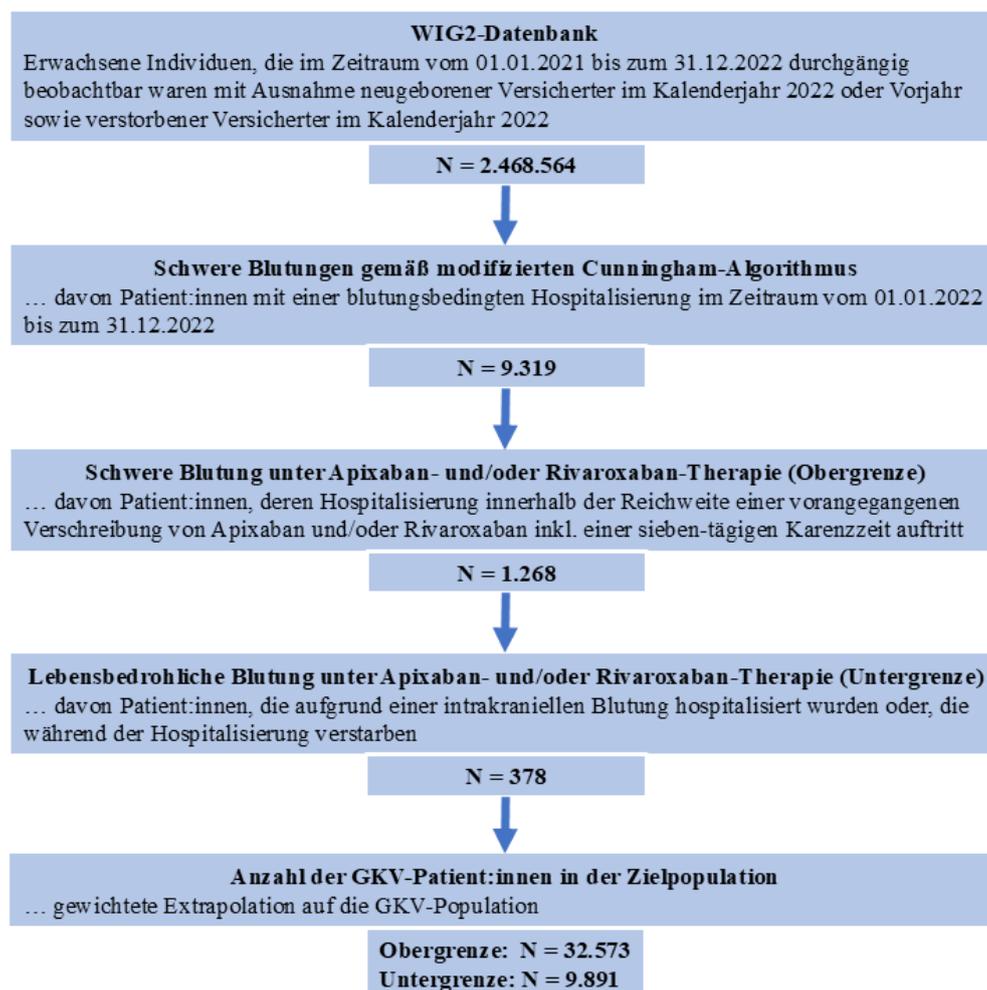


Abbildung 2: Herleitung der Zielpopulation von Andexanet alfa

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1. Hospitalisierung aufgrund von schweren Blutungen gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus

Die WIG2-Datenbank umfasst 2.921.858 Individuen, die vom 01.01.2021–31.12.2022 durchgängig beobachtbar waren mit Ausnahme neugeborener Versicherter im Kalenderjahr 2022 oder im Vorjahr sowie verstorbener Versicherter im Kalenderjahr 2022. Davon haben 2.468.564 Individuen im Kalenderjahr 2022 das 18. Lebensjahr vollendet. Auf Grundlage dieser Individuen wurden unter Zuhilfenahme des modifizierten Cunningham-Algorithmus diejenigen erwachsenen Patient:innen identifiziert, die aufgrund einer schweren Blutung hospitalisiert wurden. In Abweichung vom ursprünglichen Cunningham-Algorithmus wurden zusätzlich auch diejenigen Patient:innen eingeschlossen, deren Blutungsursache Trauma-bedingt war, da gemäß Fachinformation diese Patient:innen von der Zielpopulation von Andexanet alfa nicht ausgeschlossen werden (AstraZeneca AB 2023 [S. 1]). Die jeweilig berücksichtigten ICD-10-GM-Codes sind dem Studienbericht der Routinedatenanalyse zu entnehmen (WIG2 GmbH 2025a [S. 43 ff.]). Gemäß Cunningham-Algorithmus wurden in der WIG2-Datenbank 9.319 Patient:innen identifiziert, die im Kalenderjahr 2022 aufgrund einer schweren Blutung hospitalisiert wurden.

2. Schwere Blutungen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie (Obergrenze)

Die im Schritt 1 identifizierten Patient:innen wurden hinsichtlich der Reichweite ihrer Blutungen zu einer Apixaban- (ATC B01AF02) und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (ATC B01AF01) basierend auf den ATC-Codes der letzten Verschreibung selektiert. Die Reichweiten der Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung ergeben sich aus der DDD des jeweiligen Wirkstoffs unter Annahme der Einnahme gemäß Dosierungsvorschrift der Packungsbeilage zuzüglich einer sieben-tägigen Karenzzeit. Entsprechend repräsentiert die Obergrenze die Anzahl an Patient:innen der WIG2-Datenbank, die unter einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie eine schwere Blutung aufwiesen. Insgesamt wurden in der WIG2-Datenbank 1.268 Patient:innen im Jahr 2022 identifiziert, deren Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus aufgrund einer schweren Blutung und zusätzlich innerhalb der Reichweite von einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung stattfand. Unter Einbezug einer Gesamtanzahl von 1.403 blutungsbedingten Hospitalisierungen innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung ergibt sich eine Ereignisrate von 1,11 Blutungen pro Patient:in pro Jahr.

Nachfolgend wurden in der Routinedatenanalyse die Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung gemäß den individuellen Blutungscodes stratifiziert, um Rückschlüsse auf die jeweilige Blutungslokalisation zu ziehen. Dabei erfolgte die Bestimmung der Blutungslokalisation vorrangig auf Basis des Hauptdiagnosecodes. Sofern der Hauptdiagnosecode zu einer Kategorisierung als „Andere Blutungen“ führte, wurde bei Vorhandensein eines Nebendiagnosecodes gemäß der folgenden Hierarchie die Blutungslokalisation bestimmt: GI-Blutung, urogenitale Blutung, ICH. Zusätzlich erfolgte auf Basis des Nebendiagnosecodes eine Differenzierung der ICH in subarachnoidale, subdurale und epidurale Blutungen sowie ICB. Bei fehlendem Nebendiagnosecode blieb die Bezeichnung „Andere Blutungen“ erhalten.

In Tabelle 3-10 sind die prozentualen Anteile der jeweiligen Blutungslokalisationen an der Gesamtheit aller blutungsbedingten Hospitalisierungen innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung aufgeführt. Von den 1.268 Patient:innen in der Obergrenze der Zielpopulation, erfolgte bei 310 Patient:innen (24,4%) die Hospitalisierung aufgrund einer ICH und bei 813 Patient:innen (64,1%) aufgrund einer GI-Blutung. Hingegen trugen urogenitale Blutungen mit 8 identifizierten Patient:innen (0,6%) nur geringfügig zur Gesamtheit aller blutungsbedingten Hospitalisierung in der Obergrenze der Zielpopulation bei. Bei weiteren 144 Patient:innen (11,4%) konnte die Blutungslokalisation nicht näher spezifiziert werden. Eine detaillierte Betrachtung der 310 Patient:innen, die aufgrund einer ICH hospitalisiert wurden, zeigt auf, dass bei ungefähr einem Drittel dieser Patient:innen (117) eine ICB vorlag. Weiterhin erfolgte bei 103 Patient:innen die Hospitalisierung aufgrund einer subduralen ICH, bei 79 Patient:innen aufgrund einer subarachnoidalen ICH und bei 6 Patient:innen aufgrund einer epiduralen ICH. Bei weiteren 11 Patient:innen konnte die Lokalisation der ICH nicht näher spezifiziert werden. Da eine geringe Anzahl an Patient:innen mehr als eine Blutung im Beobachtungszeitraum aufwies, ergibt die Summe der einzelnen Blutungslokalisationen nicht exakt die Anzahl an Patient:innen gemäß Obergrenze.

Tabelle 3-10: Blutungsbedingte Hospitalisierungen innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung im Jahr 2022 stratifiziert nach Blutungslokalisation

Blutungslokalisation	Anzahl der identifizierten Patient:innen in der WIG2-Datenbank^a	Prozentualer Anteil an der Gesamtheit aller blutungsbedingten Hospitalisierungen innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie
Intrakraniell	310	24,4%
- Intrazerebral	117	9,2%
- Subdural	103	8,1%
- Epidural	6	0,5%
- Subarachnoidal	79	6,2%
- Unbekannte Lokalisation	11	0,9%
Gastrointestinal	813	64,1%
Urogenital	8	0,6%
Sonstige Blutungslokalisation	144	11,4%
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025 [S. 18]), WIG2 GmbH (2025b [S. 44 ff.])		
a: Die Summe der einzelnen Blutungslokalisationen ergibt nicht exakt die Anzahl an Patient:innen gemäß Obergrenze, da ein:e Patient:in mehr als eine Blutung im Beobachtungszeitraum aufweisen konnte.		
WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung		

3. Lebensbedrohliche Blutungen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie (Untergrenze)

Die in Schritt 2 identifizierten Patient:innen wurden anschließend hinsichtlich des Vorliegens einer lebensbedrohlichen Blutung selektiert. Hierfür wurden die Patient:innen identifiziert, die während der Hospitalisierung verstarben oder eine ICH aufwiesen. Eine letale Blutung wurde bei Tod als Entlassungsgrund oder dem Ende der Versicherungsperiode von verstorbenen Versicherten während des Krankenhausaufenthalts angenommen. Davon unabhängig galt gemäß der Leitlinie zur Umkehrung einer oralen Antikoagulation bei akuten intrazerebralen Blutungen der *European Stroke Organisation* eine über die Blutungscodes identifizierte ICH als lebensbedrohlich (Christensen et al. 2019 [S. 294; S. 302 f.]). Entsprechend stellt die Untergrenze die Anzahl an Patient:innen dar, die innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung aufgrund einer Blutung hospitalisiert wurden und gemäß Blutungscode eine ICH aufwiesen oder während der Hospitalisierung verstarben.

Aus der Routinedatenanalyse geht hervor, dass von den 1.268 Patient:innen der WIG2-Datenbank, die gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Verschreibung von Apixaban und/oder Rivaroxaban blutungsbedingt hospitalisiert wurden, 378 Patient:innen eine lebensbedrohliche Blutung aufwiesen. Dabei galt die Blutung bei 310 Patient:innen (82,0%) aufgrund des Vorliegens einer ICH als lebensbedrohlich (siehe Tabelle 3-10). Während der Hospitalisierung verstarben 159 Patient:innen (42,1%). Unter Einbezug einer Gesamtanzahl von 433 Hospitalisierungen aufgrund von lebensbedrohlichen Blutungen ergibt sich eine Ereignisrate von 1,15 Blutungen pro Jahr pro Patient:in. Die Ereignisrate selektiv für Patient:innen mit ICH beträgt 1,18 Blutungen pro Jahr pro Patient:in.

Hochrechnung auf die Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation

Die in den jeweiligen Schritten identifizierten Patient:innen der Routinedatenanalyse wurden, wie bereits beschrieben, mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht unter Verwendung der KM6-Statistik gewichtet auf die Anzahl an Patient:innen in der GKV extrapoliert. Zur Ermittlung der Prävalenzrate wurde die extrapolierte Anzahl an Patient:innen in der GKV anschließend durch die Gesamtanzahl aller in der GKV versicherten Erwachsenen dividiert und auf eine Bezugsgröße von 100.000 GKV-Versicherten normiert. Im Jahr 2022 waren insgesamt 73.675.956 Einwohner:innen der deutschen Gesamtbevölkerung gemäß KM6-Statistik in der GKV versichert. Zur Ermittlung der Anzahl an erwachsenen gesetzlich Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde die Summe der Anzahl an Versicherten in den Altersgruppen von 20 Jahren bis >90 Jahren gebildet sowie zusätzlich die Altersgruppe der 15- bis <20-Jährigen zu 2/5 bzw. 40% berücksichtigt. Dabei ergab sich eine Anzahl von 60.047.208 Versicherten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben und somit potenziell für die Anwendung von Andexanet alfa in Frage kommen (AstraZeneca AB 2023 [S. 1], Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022 [S. 1 ff.]). Aus Tabelle 3-11 wird ersichtlich, dass eine extrapolierte Anzahl von 231.845 (UKI: 227.088; OKI: 236.690) Patient:innen in der GKV im Jahr 2022 blutungsbedingt hospitalisiert wurde. Bei 32.573 (UKI: 30.775; OKI: 34.462) Patient:innen erfolgte die blutungsbedingte Hospitalisierung

innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze). Von diesen lag bei 9.891 (UKI: 8.902; OKI: 10.974) Patient:innen eine lebensbedrohliche Blutung vor, definiert durch eine intrakranielle Blutungslokalisierung oder durch ein Versterben während der Hospitalisierung (Untergrenze). Ausgehend von einer lebensbedrohlichen Blutung, wiesen 8.108 (UKI: 7.215; OKI: 9.094) Patient:innen eine ICH auf, 2.966 (UKI: 2.447; OKI: 3.579) Patient:innen eine ICB auf und 4.136 (UKI: 3.507; OKI: 4.859) Patient:innen verstarben während der blutungsbedingten Hospitalisierung unabhängig von der Blutungslokalisierung. Entsprechend ergibt sich eine Prävalenzrate von 375 (UKI: 367; OKI: 383) Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung pro 100.000 gesetzlich Versicherten. Die selektive Prävalenzrate für blutungsbedingte Hospitalisierungen innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung beträgt 53 (UKI: 50; OKI: 56) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich Versicherten, und für lebensbedrohliche Blutungen 16 (UKI: 14; OKI: 18) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich Versicherten. Eine ICH trat mit einer Prävalenzrate von 13 (UKI: 12; OKI: 15) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich Versicherten und eine ICB mit einer Prävalenzrate von 5 (UKI: 4; OKI: 6) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich Versicherten auf. Weiterhin verstarben 7 (UKI: 6; OKI: 8) Patient:innen pro 100.000 gesetzlich Versicherten unabhängig von der Blutungslokalisierung.

Tabelle 3-11: Prävalenz der Zielpopulation in der GKV

Beschreibung	Anzahl an Patient:innen in der GKV ^a (n [95%-KI])	Prävalenzrate ^b (n [95%-KI])
Schritt 1: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus	231.845 [227.088; 236.690]	375 [367; 383]
Schritt 2: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze)	32.573 [30.775; 34.462]	53 [50; 56]
Schritt 3: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung, die aufgrund einer ICH stattfand oder zum Tod führte (Untergrenze)	9.891 [8.902; 10.974]	16 [14; 18]
Schritt 3a: ... davon Patient:innen mit einer ICH	8.108 [7.215; 9.094]	13 [12; 15]
Schritt 3b: ... davon Patient:innen mit einer ICB	2.966 [2.447; 3.579]	5 [4; 6]
Schritt 3c: ... davon verstorbene Patient:innen	4.136 [3.507; 4.859]	7 [6; 8]
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025 [S. 20 f.]), WIG2 GmbH (2025a [S. 32 ff.]), WIG2 GmbH (2025b [S. 44 ff.])		
a: Die Extrapolation auf die Anzahl an Patient:innen in der GKV basiert auf der Stichprobe von 2.468.564 Individuen ≥ 18 Jahren der WIG2-Datenbank und einer Anzahl von 60.047.208 gesetzlich versicherten Erwachsenen im Jahr 2022. Es erfolgte eine gewichtete Extrapolation unter Verwendung der KM6-Statistik.		
b: Die Prävalenzrate bezieht sich auf 100.000 GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICB: Intrazerebrale Blutung; ICH: Intrakranielle Blutung; n: Anzahl; KI: Konfidenzintervall; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung		

Die identifizierten Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung in der GKV wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert unter Einbezug von 83.118.501 Einwohner:innen im Jahr 2022 in der deutschen Gesamtbevölkerung, wovon 69.202.552 Einwohner:innen das 18. Lebensjahr vollendet haben (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2025 [S. 1 ff.]), und einer Anzahl von insgesamt 73.675.956 GKV-Versicherten im Jahr 2022, von denen 60.047.208 GKV-Versicherte das 18. Lebensjahr vollendet haben (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022 [S. 1 ff.], WIG2 GmbH 2025b [S. 44 ff.]). So ergibt sich, wie in Tabelle 3-12 dargestellt, eine Anzahl von 267.194 (UKI: 261.712; OKI: 272.778) Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2022, die blutungsbedingt hospitalisiert wurde. Bei 37.540 (UKI: 35.467; OKI: 39.717) Patient:innen erfolgte die blutungsbedingte Hospitalisierung innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze). Davon lag bei 11.399 (UKI: 10.259; OKI: 12.647) Patient:innen eine lebensbedrohliche Blutung vor, definiert durch eine intrakranielle Blutungslokalisierung oder durch ein Versterben aufgrund der Blutung (Untergrenze). Bei 9.344 (UKI: 8.315; OKI: 10.480) dieser Patient:innen wurde eine ICH und bei 3.418 (UKI: 2.820; OKI: 4.124) Patient:innen eine ICB diagnostiziert. 4.766 (UKI: 4.042; OKI: 5.600) dieser Patient:innen verstarben während der blutungsbedingten Hospitalisierung unabhängig von der Blutungslokalisierung. Da die Extrapolation auf die deutsche Gesamtbevölkerung ohne Gewichtung erfolgte, entsprechen die Prävalenzraten aus Tabelle 3-11 den Prävalenzraten in der deutschen Gesamtbevölkerung.

Tabelle 3-12: Prävalenz der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung

Beschreibung	Anzahl an Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung ^a		
	Anzahl	Unteres Quantil	Oberes Quantil
Schritt 1: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus	267.194	261.712	272.778
Schritt 2: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze)	37.540	35.467	39.717
Schritt 3: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung, die aufgrund einer ICH stattfand oder zum Tod führte (Untergrenze)	11.399	10.259	12.647
Schritt 3a: ... davon Patient:innen mit einer ICH	9.344	8.315	10.480
Schritt 3b: ... davon Patient:innen mit einer ICB	3.418	2.820	4.124
Schritt 3c: ... davon verstorbene Patient:innen	4.766	4.042	5.600
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025 [S. 22]), Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2025 [S. 1 ff.])			
a: Die Extrapolation auf die Anzahl an Patient:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung basiert auf einer Anzahl von 60.047.208 gesetzlich versicherten Erwachsenen im Jahr 2022 und einer Anzahl von 69.202.552 erwachsenen Einwohner:innen in der deutschen Gesamtbevölkerung.			
ICB: Intrazerebrale Blutung; ICH: Intrakranielle Blutung			

Angaben zu Unsicherheiten der Schätzung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet von Andexanet alfa umfasst Patient:innen, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Andexanet alfa ist ausschließlich für die Anwendung im Krankenhaus bestimmt (AstraZeneca AB 2023 [S. 1]). Unsicherheiten bei der Schätzung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation ergeben sich aus der Definition des Schweregrads von Blutungen, da eine Klassifikation des Schweregrads von Blutungen nicht Bestandteil des ICD-10-GM-Katalogs ist. Die Erfassung von lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen auf Basis von Diagnosecodes ist somit nicht möglich. Daher wurden im Rahmen der Routinedatenanalyse Patient:innen, die aufgrund einer Blutung hospitalisiert wurden, in Anlehnung an den Cunningham-Algorithmus identifiziert (Cunningham et al. 2011 [S. 1 ff.]). Hierbei wurden auch Patient:innen mit einer traumatischen Blutungsursache eingeschlossen. Die Hospitalisierung der Patient:innen musste innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung liegen (WIG2 GmbH 2025a [S. 11 ff.]).

Der Cunningham-Algorithmus dient der Identifikation von Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung (Cunningham et al. 2011 [S. 1 ff.]) und wurde zu diesem Zweck bereits in mehreren klinischen Studien angewendet (Alpesh et al. 2015 [S. 2], Claxton et al. 2018 [S. 4], Coleman et al. 2023 [S. 191], Tamayo et al. 2015 [S. 65]). Der positive prädiktive Wert des Cunningham-Algorithmus entsprach in der Validierungsstudie 89% aller Blutungen jeglicher Blutungslokalisation, wobei spezifisch für zerebrale Blutungen der positive prädiktive Wert 94% entsprach (Cunningham et al. 2011[S. 4; S. 10]). Die Sensitivität des Algorithmus wurde nicht untersucht. Insofern ergibt sich aus den Ergebnissen der Validierungsstudie des Cunningham-Algorithmus möglicherweise eine Überschätzung der Anzahl an identifizierten schweren Blutungen.

In der Gesamtschau wird deutlich, dass die Angaben zur Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation plausibel sind und für den deutschen Versorgungskontext die Annäherung mit der bestmöglichen Evidenz darstellen. Da nicht jede blutungsbedingte Hospitalisierung lebensbedrohlich oder nicht kontrollierbar ist, kann die Obergrenze der Zielpopulation eine Überschätzung darstellen.

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet

Im Jahr 2020 erfolgte bereits eine Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Andexanet alfa durch den G-BA (Vorgangsnummer: 2019-09-01-D-487), sodass veraltete Patient:innenzahlen für die relevante Zielpopulation vorliegen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a [S. 1 ff.]). Für die Ermittlung der Größe der Zielpopulation diente ebenfalls eine Routinedatenanalyse von Abrechnungsdaten der GKV, welche auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH basierte (InGef) (Portola Deutschland GmbH 2019 [S. 18 ff.]). Das Vorgehen ist weitgehend mit der im vorliegenden Dossier vorgestellten Routinedatenanalyse basierend auf der WIG2-Datenbank konsistent: Zunächst wurden die Individuen der Forschungsdatenbank identifiziert, die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2017 oder vom 01.01.2016 bis zu ihrem Tod im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 durchgängig beobachtbar waren und zum 01.01.2017 mindestens 18 Jahre alt waren. Darauf folgend wurden Patient:innen mit einer schweren Blutung basierend auf dem Cunningham-Algorithmus identifiziert. Diese Patient:innen wurden in einem nächsten Schritt auf Patient:innen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban eingegrenzt. Anschließend wurden die Ober- und Untergrenze der Zielpopulation definiert. Die Obergrenze umfasste Patient:innen mit schweren Blutungen unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban. Die Untergrenze berücksichtigte Patient:innen mit lebensbedrohlichen Blutungen, d. h. Patient:innen, die aufgrund einer intrakraniellen Blutung hospitalisiert wurden oder die während der blutungsbedingten Hospitalisierung verstorben sind.

Die auf der InGef-Forschungsdatenbank basierende Routinedatenanalyse identifizierte für die Zielpopulation im Jahr 2017 eine Anzahl von 4.745 (UKI: 4.126; OKI: 5.430) Patient:innen in der Untergrenze und 31.484 (UKI: 29.857; OKI: 33.177) Patient:innen in der Obergrenze. Entsprechend ergaben sich spezifisch für die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017 eine Anzahl von 4.153 (UKI: 3.612; OKI: 4.753) Patient:innen in der Untergrenze und eine Anzahl

von 27.557 (UKI: 26.133; OKI: 29.039) Patient:innen in der Obergrenze (Portola Deutschland GmbH 2019 [S. 33]).

Im Vergleich dazu sind die im vorliegenden Dossier hergeleiteten Patient:innenzahlen der Zielpopulation für das Jahr 2022 erhöht. Bereits die damals vorgelegte Prognose der Prävalenz für Patient:innen unter Apixaban und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung wies auf einen steigenden Trend hin (Portola Deutschland GmbH 2019 [S. 29 ff.]). Damit einhergehend geht auch aus der in diesem Dossier präsentierten Routinedatenanalyse ein steigender Trend der Zielpopulation hervor. Insofern entspricht die Zunahme der Zielpopulation der zuvor und heute weiterhin gültigen prognostizierten Erwartung.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Routinedatenanalysen ergibt sich aus der verwendeten Datengrundlage, die jedoch aufgrund der gewichteten Extrapolation mittels der KM6-Statistik keinen relevanten Einfluss hat. Anderweitig wurde die Methodik der Routinedatenanalyse beibehalten, sodass die in diesem Dossier präsentierten Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation als Aktualisierung anzusehen ist. Somit bietet die in diesem Dossier vorgestellte Routinedatenanalyse von Abrechnungsdaten der GKV basierend auf der WIG2-Datenbank die aktuell bestmögliche Einschätzung zur Beurteilung der Epidemiologie und Größe der Zielpopulation.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurde eine Prognose für die voraussichtliche Entwicklung der Größe der Zielpopulation in den Jahren 2023–2030 getroffen (WIG2 GmbH 2025a [S. 19 f.; S. 33 f.; S. 41], WIG2 GmbH 2025b [S. 120]). Dazu erfolgte in einem ersten Schritt die Fortschreibung der Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten aus den Jahren 2017–2022 gemäß KM6-Statistik auf die Jahre 2023–2030 anhand eines logarithmischen Modells. Die Anzahl an GKV-Versicherten in den Jahren 2017–2030 ist der Tabelle 3-13 zu entnehmen. Folgend dargestellt ist die zur Berechnung verwendete mathematische Formel für die extrapolierte Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten in den Jahren 2023–2030:

$$y = 640.751 \times \ln(x - 2017 + 1) + 58.941.593$$

mit x: Prognosejahr; der Wert von 58.941.593 ergibt sich aus der Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2017.

Tabelle 3-13: Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten in den Jahren 2017–2030

Jahr	Anzahl an GKV-Versicherten ≥18 Jahre
2017 ^a	58.941.593
2018 ^b	59.372.206
2019 ^c	59.612.071
2020 ^d	59.793.458
2021 ^e	60.133.658
2022 ^f	60.047.208
2023 ^g	60.188.438
2024 ^g	60.273.998
2025 ^g	60.349.468
2026 ^g	60.416.978
2027 ^g	60.478.048
2028 ^g	60.533.800
2029 ^g	60.585.088
2030 ^g	60.632.573
Quellen: a: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2017 [S. 1 ff.]) b: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018 [S. 1 ff.]) c: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2019 [S. 1 ff.]) d: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020 [S. 1 ff.]) e: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021 [S. 1 ff.]) f: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022 [S. 1 ff.]) g: AstraZeneca GmbH (2025 [S. 25]), WIG2 GmbH (2025b [S. 120])	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Folgend wurde die Größe der Zielpopulation für die Jahre 2017–2022 bestimmt und darauf basierend die Größe der Zielpopulation in den Jahren 2023–2030 extrapoliert. Hierzu wurden die folgenden logarithmischen Modelle verwendet:

Schritt 1: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus:

$$y = -7.004 \times \ln(x - 2017 + 1) + 255.774$$

mit x: Prognosejahr; der Wert von 255.774 ergibt sich aus der Anzahl an Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus im Jahr 2017.

Schritt 2: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze):

$$y = 5.298 \times \ln(x - 2017 + 1) + 23.649$$

mit x: Prognosejahr; der Wert von 23.649 ergibt sich aus der Anzahl an Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze) im Jahr 2017.

Schritt 3: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung, die aufgrund einer ICH stattfand oder zum Tod führte (Untergrenze):

$$y = 2.231 \times \ln(x - 2017 + 1) + 5.090$$

mit x: Prognosejahr; der Wert von 5.090 ergibt sich aus der Anzahl an Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung, die aufgrund einer ICH stattfand oder zum Tod führte (Untergrenze) im Jahr 2017.

Tabelle 3-14 zeigt die Entwicklung der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2017–2030. In den Jahren 2017–2022 nimmt die Anzahl der Patient:innen ab, die aufgrund einer Blutung hospitalisiert und mittels des modifizierten Cunningham-Algorithmus identifiziert wurden [Prävalenzrate im Jahr 2017: 420; Prävalenzrate im Jahr 2022: 375]. Basierend auf dem logarithmischen Modell zur Prognose der Anzahl an Patient:innen setzt sich dieser fallende Trend fort, jedoch ergibt sich für das erste Prognosejahr 2023 eine Prävalenzrate von 402 Patient:innen pro 100.000 GKV-Versicherte. Im Jahr 2030 wird die Prävalenzrate für Patient:innen, die aufgrund einer Blutung hospitalisiert und mittels des modifizierten Cunningham-Algorithmus identifiziert werden, voraussichtlich 391 Patient:innen pro 100.000 GKV-Versicherte betragen.

Demgegenüber wird eine Zunahme der Ober- und Untergrenze bis zum Jahr 2030 prognostiziert. So stieg in den Jahren 2017–2022 die Prävalenzrate für Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze) von 39 auf 53 Patient:innen pro 100.000 GKV-Versicherte. Bis zum Jahr 2030 wird eine Prävalenzrate von 62 Patient:innen pro 100.000 GKV-Versicherte erwartet.

Gleichartig stieg in den Jahren 2017–2022 die Prävalenzrate für Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung, die aufgrund einer ICH stattfand oder zum Tod führte (Untergrenze), von 8 auf 16 Patient:innen pro 100.000 GKV-Versicherte. Bis zum Jahr 2030 wird eine weitere Zunahme der Untergrenze der Zielpopulation auf bis zu 18 Patient:innen pro 100.000 GKV-Versicherte prognostiziert.

Tabelle 3-14: Entwicklung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2017–2030

Jahr	Schritt 1: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus		Schritt 2: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (Obergrenze)		Schritt 3: Patient:innen mit einer blutungsbedingten Hospitalisierung gemäß modifizierten Cunningham-Algorithmus innerhalb der Reichweite einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Verschreibung, die aufgrund einer ICH stattfand oder zum Tod führte (Untergrenze)	
	Anzahl ^a	Prävalenzrate ^b	Anzahl ^a	Prävalenzrate ^b	Anzahl ^a	Prävalenzrate ^b
2017	255.774 [250.672; 260.975]	420 [412; 429]	23.649 [22.065; 25.337]	39 [36; 42]	5.090 [4.357; 5.932]	8 [7; 10]
2018	255.418 [250.327; 260.607]	417 [408; 425]	27.862 [26.136; 29.691]	45 [43; 48]	6.911 [6.057; 7.871]	11 [10; 13]
2019	262.308 [257.179; 267.534]	427 [419; 436]	30.556 [28.771; 32.441]	50 [47; 53]	6.886 [6.037; 7.839]	11 [10; 13]
2020	237.765 [232.900; 242.724]	386 [378; 394]	29.474 [27.746; 31.300]	48 [45; 51]	7.654 [6.781; 8.627]	12 [11; 14]
2021	233.066 [228.282; 237.941]	378 [371; 386]	31.602 [29.830; 33.468]	51 [48; 54]	8.895 [7.965; 9.920]	14 [13; 16]
2022	231.845 [227.088; 236.690]	375 [367; 383]	32.573 [30.775; 34.462]	53 [50; 56]	9.891 [8.902; 10.974]	16 [14; 18]
2023	242.144	402	33.958	56	9.431	16
2024	241.209	400	34.666	58	9.729	16
2025	240.384	398	35.290	58	9.992	17
2026	239.646	397	35.848	59	10.227	17
2027	238.979	395	36.353	60	10.440	17
2028	238.369	394	36.814	61	10.634	18
2029	237.808	393	37.238	61	10.812	18
2030	237.289	391	37.631	62	10.978	18

Quellen: AstraZeneca GmbH (2025 [S. 26 ff.]), WIG2 GmbH (2025a [S. 32 ff.]), WIG2 GmbH (2025b [S. 120])

a: Angegeben ist die Anzahl an Patient:innen inkl. des 95%-Konfidenzintervalls (n [95%-KI]; außer für prognostizierte Werte)

b: Angegeben ist die Prävalenzrate (pro 100.000 gesetzlich versicherten Erwachsenen) inkl. des 95%-Konfidenzintervalls (n [95%-KI]; außer für prognostizierte Werte)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl; KI: Konfidenzintervall

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient:innen in der GKV
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen (ICB) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist ^a	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	2.966 (UKI: 2.447; OKI: 3.579)
Quellen: AstraZeneca GmbH (2025), WIG2 GmbH (2025b), WIG2 GmbH (2025a)			
a: Dabei handelt es sich um ein Teilanwendungsgebiet von Andexanet alfa.			
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICB: Intrazerebrale Blutung; OKI: Oberes Konfidenzintervall; UKI: Unteres Konfidenzintervall			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patient:innenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind nicht identisch, da der Zusatznutzen nicht für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Andexanet alfa behandelte Patient:innenpopulation beansprucht wird, sondern nur für erwachsene 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. Ausschließlich für diese Patient:innengruppe, welche 2.966 (UKI: 2.447; OKI: 3.579) Patient:innen umfasst, liegen die der Nutzenbewertung zugrundeliegende patientenrelevante Endpunkte vor, aufgrund derer ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** beansprucht wird (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Die Angaben zur Berechnung der Zielpopulation sowie der Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind dem Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Darstellung des zu bewertenden Anwendungsgebiets sowie des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 basiert auf Angaben, die mittels Durchführung einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden. Zusätzliche Informationen wurden der Fachinformation von Andexanet alfa (AstraZeneca AB 2023), von Apixaban (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025a, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b), von Rivaroxaban (Bayer AG 2024a, Bayer AG 2024b, Bayer AG 2024c), von Edoxaban (Daiichi Sankyo Europe GmbH 2023) und Idarucizumab (Boehringer Ingelheim International GmbH 2023, Boehringer Ingelheim International GmbH 2024) entnommen.

Die Prävalenz und Inzidenz sowie die Angaben zur Zielpopulation einschließlich einer Prognose zur Größe der Zielpopulation in den nächsten Jahren basieren auf der Routinedatenanalyse von Abrechnungsdaten der GKV (WIG2 GmbH 2025a, WIG2 GmbH 2025b) und der Fachinformation von Andexanet alfa (AstraZeneca AB 2023).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abou Karam, G., Chen, M.-C., Zeevi, D., Harms, B. C., Torres-Lopez, V. M., Rivier, C. A., Malhotra, A., de Havenon, A., Falcone, G. J., Sheth, K. N. & Payabvash, S. 2024. Time-Dependent Changes in Hematoma Expansion Rate after Supratentorial Intracerebral Hemorrhage and Its Relationship with Neurological Deterioration and Functional Outcome. *Diagnostics*, 14(3).
2. Abraham, N. S., Barkun, A. N., Sauer, B. G., Douketis, J., Laine, L., Noseworthy, P. A., Telford, J. J. & Leontiadis, G. I. 2022. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of Anticoagulants and Antiplatelets During Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period. *Am J Gastroenterol*, 117(4), 542-558.
3. Alpers, A. N., Keshishian, A., Xie, L., Baser, O., Price, K., Vo, L., Singh, P., Bruno, A., Mardekian, J., Tan, W., Singhal, S., Patel, C., Odell, K. & Trocio, J. 2015. Early Comparison of Major Bleeding, Stroke and Associated Medical Costs Among Treatment-Naive Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients Initiating Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban or Warfarin. *Blood*, 126(23), 745.
4. Altiok, E. & Marx, E. 2018. Orale Antikoagulantien. *Dtsch Arztebl Int*, 115, 776-783.
5. Andrade, J. G., Aguilar, M., Atzema, C., Bell, A., Cairns, J. A., Cheung, C. C., Cox, J. L., Dorian, P., Gladstone, D. J. & Healey, J. S. 2020. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(12), 1847-1948.
6. aQua – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (aQua). 2015. Qualitätsreport 2014 [Online]. Verfügbar unter: https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/404_Qualitaetsreport/Qualitaetsreport_2014.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). 2019. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban. 3., überarbeitete Auflage November 2019 [Online]. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OA_KVHF.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
8. AstraZeneca AB. 2023. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014> [Zugriff am: 19.05.2025].
9. AstraZeneca GmbH 2025. Berechnungen der Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.
10. AstraZeneca PLC. 2022. Ondexxya approved in Japan for reversal of acute major bleeds in patients on Factor Xa inhibitors [Online]. Verfügbar unter:

- <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/ondexxya-approved-in-japan-for-foxai-reversal.html> [Zugriff am: 19.05.2025].
11. Austin, P. C. 2011. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*, 46(3), 399-424.
 12. Backus, B., Beyer-Westendorf, J., Body, R., Lindner, T., Möckel, M., Sehgal, V., Parry-Jones, A., Seiffge, D. & Gibler, B. 2023. Management of major bleeding for anticoagulated patients in the Emergency Department: an European experts consensus statement. *Eur J Emerg Med*, 30(5), 315-323.
 13. Badimon, L. & Vilahur, G. 2014. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*, 276(6), 618-32.
 14. Barmer. 2024. Jahresergebnis 2023 [Online]. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/ueberuns/barmer/geschaeftsberichte-bilanzen/jahresergebnis-2023-1056708> [Zugriff am: 11.04.2025].
 15. Barra, M. E., Das, A. S., Hayes, B. D., Rosenthal, E. S., Rosovsky, R. P., Fuh, L., Patel, A. B., Goldstein, J. N. & Roberts, R. J. 2020. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost*, 18(7), 1637-1647.
 16. Baugh, C. W., Levine, M., Cornutt, D., Wilson, J. W., Kwun, R., Mahan, C. E., Pollack, C. V., Jr., Marcolini, E. G., Milling, T. J., Jr., Peacock, W. F., Rosovsky, R. P., Wu, F., Sarode, R., Spyropoulos, A. C., Villines, T. C., Woods, T. D., McManus, J. & Williams, J. 2020. Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting: Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel. *Ann Emerg Med*, 76(4), 470-485.
 17. Bayer AG. 2024a. Fachinformation Xarelto® 2,5 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014747> [Zugriff am: 17.04.2025].
 18. Bayer AG. 2024b. Fachinformation Xarelto® 10 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011277> [Zugriff am: 17.04.2025].
 19. Bayer AG. 2024c. Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013452> [Zugriff am: 17.04.2025].
 20. Benz, A. P., Xu, L., Eikelboom, J. W., Middeldorp, S., Milling Jr, T. J., Crowther, M., Yue, P., Conley, P., Lu, G. & Connolly, S. J. 2022. Andexanet alfa for specific anticoagulation reversal in patients with acute bleeding during treatment with edoxaban. *Thrombosis and haemostasis*, 122(06), 998-1005.
 21. Beyer-Westendorf, J., Förster, K., Pannach, S., Ebertz, F., Gelbricht, V., Thieme, C., Michalski, F., Köhler, C., Werth, S., Sahin, K., Tittl, L., Hänsel, U. & Weiss, N. 2014. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*, 124(6), 955-62.
 22. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2023. Fachinformation Pradaxa 75 mg Hartkapseln [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/010963> [Zugriff am: 17.04.2025].
 23. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2024. Fachinformation Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung [Stand: November 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/020929> [Zugriff am: 17.04.2025].

24. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. 2025a. Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten [Stand: März 2025] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013064> [Zugriff am: 17.04.2025].
25. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. 2025b. Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten [Stand: März 2025] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014392> [Zugriff am: 17.04.2025].
26. Broderick, J. P., Brott, T. G., Duldner, J. E., Tomsick, T. & Huster, G. 1993. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*, 24(7), 987-93.
27. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2017. Mitglieder und Versicherte der GKV. KM6-Statistik. Stand: 16.08.2017 [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2017.xlsx [Zugriff am: 17.04.2025].
28. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2018. Mitglieder und Versicherte der GKV. KM6-Statistik. Stand: 20.08.2018 [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx [Zugriff am: 17.04.2025].
29. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2019. Mitglieder und Versicherte der GKV. KM6-Statistik. Stand: 16.08.2019 [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2019.xlsx [Zugriff am: 17.04.2025].
30. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2020. Mitglieder und Versicherte der GKV. KM6-Statistik. Stand: 17.08.2020 [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Versicherte_2020.xlsx [Zugriff am: 17.04.2025].
31. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2021. Mitglieder und Versicherte der GKV. KM6-Statistik. Stand: 20.08.2021 [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2021.xlsx [Zugriff am: 17.04.2025].
32. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2022. Mitglieder und Versicherte der GKV. KM6-Statistik. Stand: 16.08.2022 [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2022.xlsx [Zugriff am: 11.04.2025].
33. Burnett, A. E., Mahan, C. E., Vazquez, S. R., Oertel, L. B., Garcia, D. A. & Ansell, J. 2016. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*, 41(1), 206-32.
34. Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., Claeys, M. J., Dan, G. A., Dweck, M. R., Galbraith, M., Gilard, M., Hinterbuchner, L., Jankowska, E. A., Juni, P., Kimura, T., Kunadian, V., Leosdottir, M., Lorusso, R., Pedretti, R. F. E., Rigopoulos, A. G., Rubini Gimenez, M., Thiele, H., Vranckx, P., Wassmann, S., Wenger, N. K., Ibanez, B. & Group, E. S. C. S. D. 2023. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 44(38), 3720-3826.
35. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S. H., Kolh, P., Le Heuzey, J. Y., Ponikowski, P., Rutten, F. H. & Guidelines, E. S. C. C. f. P. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation:

- the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, 12(10), 1360-420.
36. Carballo, F., Albillos, A., Llamas, P., Orive, A., Redondo-Cerezo, E., Rodriguez de Santiago, E. & Crespo, J. 2022. Consensus document of the Spanish Society of Digestive Diseases and the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis on massive nonvariceal gastrointestinal bleeding and direct-acting oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig*, 114(7), 375-389.
 37. Chai-Adisaksopha, C., Crowther, M., Isayama, T. & Lim, W. 2014. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 124(15), 2450-8.
 38. Christensen, H., Cordonnier, C., Kõrv, J., Lal, A., Ovesen, C., Purruicker, J. C., Toni, D. & Steiner, T. 2019. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*, 4(4), 294-306.
 39. Claxton, J. S., MacLehose, R. F., Lutsey, P. L., Norby, F. L., Chen, L. Y., O'Neal, W. T., Chamberlain, A. M., Bengtson, L. G. S. & Alonso, A. 2018. A new model to predict major bleeding in patients with atrial fibrillation using warfarin or direct oral anticoagulants. *PLoS One*, 13(9), e0203599.
 40. Clopper, C. J. & Pearson, E. S. 1934. THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL. *Biometrika*, 26(4), 404-413.
 41. Cohen, A. T., Lewis, M., Connor, A., Connolly, S. J., Yue, P., Curnutte, J., Alikhan, R., MacCallum, P., Tan, J. & Green, L. 2022. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 3(2), e12655.
 42. Coleman, C. I., Caroti, K. S., Abdelgawwad, K., Psaroudakis, G., Fatoba, S., Rivera, M., Schaefer, B., Brobert, G., Khorana, A. A., Becattini, C., Lee, A. Y. Y., Ekbom, A., Carrier, M., Brescia, C. & Cohen, A. T. 2023. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban and Low Molecular Weight Heparin in Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *JACC CardioOncol*, 5(2), 189-200.
 43. Coleman, C. I., Dobesh, P. P., Danese, S., Ulloa, J. & Lovelace, B. 2020. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. *Future Cardiol*, 17(1), 127-135.
 44. Costa, O. S., Baker, W. L., Roman-Morillo, Y., McNeil-Posey, K., Lovelace, B., White, C. M. & Coleman, C. I. 2020. Quality evaluation of case series describing four-factor prothrombin complex concentrate in oral factor Xa inhibitor-associated bleeding: a systematic review. *BMJ Open*, 10(11), e040499.
 45. Costa, O. S., Connolly, S. J., Sharma, M., Beyer-Westendorf, J., Christoph, M. J., Lovelace, B. & Coleman, C. I. 2022. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Critical Care*, 26(1), 1-13.
 46. Costable, N. J. & Greenwald, D. A. 2021. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Geriatr Med*, 37(1), 155-172.
 47. CSL Behring GmbH. 2024. Fachinformation Beriplex P/N 250/500/1000 [Stand: März 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/007703> [Zugriff am: 19.05.2025].

48. Cuker, A., Burnett, A., Triller, D., Crowther, M., Ansell, J., Van Cott, E. M., Wirth, D. & Kaatz, S. 2019. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*, 94(6), 697-709.
49. Cunningham, A., Stein, C. M., Chung, C. P., Daugherty, J. R., Smalley, W. E. & Ray, W. A. 2011. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20(6), 560-6.
50. Daiichi Sankyo Europe GmbH. 2023. Fachinformation Lixiana Filmtablette [Stand: November 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024344> [Zugriff am: 17.04.2025].
51. Davis, S., Broderick, J., Hennerici, M., Brun, N., Diringer, M., Mayer, S., Begtrup, K. & Steiner, T. 2006. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 66(8), 1175-1181.
52. Delcourt, C., Huang, Y., Arima, H., Chalmers, J., Davis, S. M., Heeley, E. L., Wang, J., Parsons, M. W., Liu, G., Anderson, C. S. & Investigators, I. 2012. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*, 79(4), 314-9.
53. Demchuk, A. M., Yue, P., Zotova, E., Nakamya, J., Xu, L., Milling, T. J., Jr., Ohara, T., Goldstein, J. N., Middeldorp, S., Verhamme, P., Lopez-Sendon, J. L., Conley, P. B., Curnutte, J. T., Eikelboom, J. W., Crowther, M. & Connolly, S. J. 2021. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke*, 52(6), 2096-2105.
54. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK). 2020. ESC Pocket Guidelines. Management der akuten Lungenembolie, Version 2019. [Online]. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/06_2019_pocket_leitlinien_lungenembolie.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
55. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). 2019. Stellungnahme der DSG zum Einsatz von Andexanet Alpha [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2022/05/Andexanet-Stellungnahme-DSG-.pdf> [Zugriff am: 19.05.2025].
56. DeWald, T. A., Washam, J. B. & Becker, R. C. 2018. Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications. *Neurosurg Clin N Am*, 29(4), 503-515.
57. Dobesh, P. P., Fermann, G. J., Christoph, M. J., Koch, B., Lesén, E., Chen, H., Lovelace, B., Dettling, T., Danese, M., Ulloa, J., Danese, S. & Coleman, C. I. 2023. Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study. *Res Pract Thromb Haemost*, 7(6), 102192.
58. Donkin, R., Fung, Y. L. & Singh, I. 2023. Fibrinogen, Coagulation, and Ageing. *Subcell Biochem*, 102, 313-342.
59. Dowlatshahi, D., Demchuk, A., Flaherty, M., Ali, M., Lyden, P. & Smith, E. 2011. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*, 76(14), 1238-1244.
60. Dusenbury, W., Tsivgoulis, G., Chang, J., Goyal, N., Swartzell, V., Alexandrov, A. V., Lyden, P. & Alexandrov, A. W. 2023. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, 3(4), e000834.
61. Dzik, W. H. 2015. Reversal of oral factor Xa inhibitors by prothrombin complex concentrates: a re-appraisal. *J Thromb Haemost*, 13 Suppl 1, S187-94.

62. Encke, A., Haas, S., Kopp, I., Abholz, H.-H., Bode, C., Bootz, F., Diener, H. C., Eggeling, S., Eikermann, M., Gerlach, H., Gogarten, W., Greinacher, A., Hach-Wunderle, V., Heidrich, H., Kneser, U., rauspe, R., Krüger, C. M., Kujath, P., Kussmann, J., Mathes, T., Muhl, E., Nowak-Göttl, U., Pauschert, R., Protzel, C., Rabe, E., Riess, H., Rieß, F.-C., Rolle, U., Schellong, S., Schmitz-Rixen, T., Schwerdtfeger, K., Solomayer, E., Spannagl, M., Stürmer, K., Swoboda, L., Ulsenheimer, K., von Haussen, T., Waydhas, C. & Weigl, M. 2015. S3-Leitlinie, Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage [Stand: 15.10.2015] [Online]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
63. Fay, M. P. & Feuer, E. J. 1997. Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. *Stat Med*, 16(7), 791-801.
64. Flaherty, M. L. 2010. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol*, 30(5), 565-72.
65. Franchini, M. & Mannucci, P. M. 2012. Association between venous and arterial thrombosis: clinical implications. *Eur J Intern Med*, 23(4), 333-7.
66. Fuhrmann, V., Koscielny, J., Vasilakis, T., Andus, T., Herber, A., Fusco, S., Roeb, E., Schiefke, I., Rosendahl, J., Dollinger, M., Caca, K. & Tacke, F. 2023. Einsatz von spezifischen Antidots bei DOAK-assoziiierter schwerer gastrointestinaler Blutung – ein Expertenkonsensus. *DOAK-Antagonisierung bei gastrointestinaler Blutung*, (EFirst).
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Andexanet alfa (BANz AT 27.03.2020 B4) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4176/2020-02-20_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020b. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Andexanet alfa (06.01.2020) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-489/2020-01-06_Wortprotokoll_Andexanet%20alfa_D-487.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
69. Gerner, S. T., Kuramatsu, J. B., Sembill, J. A., Sprugel, M. I., Endres, M., Haeusler, K. G., Vajkoczy, P., Ringleb, P. A., Purrucker, J., Rizos, T., Erbguth, F., Schellinger, P. D., Fink, G. R., Stetefeld, H., Schneider, H., Neugebauer, H., Röther, J., Classen, J., Michalski, D., Dörfler, A., Schwab, S., Huttner, H. B. & Investigators, R. I. 2018. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 83(1), 186-196.
70. Grandt, D., Lappe, V. & Schubert, I. 2023. Barmer Arzneimittelreport 2023 [Online]. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1241248/8e2483171c80ba878809dfdac7ccdb8e/arzneimittelreport-2023-data.pdf> [Zugriff am: 11.04.2025].
71. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A. G., Hohnloser, S. H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B. S., Lopez-Sendon, J. L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F. W. A., Zhu,

- J. & Wallentin, L. 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992.
72. Heeringa, J., van der Kuip, D. A., Hofman, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Stricker, B. H., Stijnen, T., Lip, G. Y. & Witteman, J. C. 2006. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27(8), 949-53.
73. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H. C., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P., Camm, A. J., Kirchhof, P. & Group, E. S. C. S. D. 2017. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*, 38(27), 2137-2149.
74. Hellstern, P. 1999. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res*, 95(4 Suppl 1), S7-12.
75. Hemphill, J. C., 3rd, Greenberg, S. M., Anderson, C. S., Becker, K., Bendok, B. R., Cushman, M., Fung, G. L., Goldstein, J. N., Macdonald, R. L., Mitchell, P. H., Scott, P. A., Selim, M. H., Woo, D., American Heart Association Stroke, C., Council on, C., Stroke, N. & Council on Clinical, C. 2015. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 46(7), 2032-60.
76. Heubner, L., Vicent, O., Beyer-Westendorf, J. & Spieth, P. M. 2023. Bleeding management in patients with direct oral anticoagulants. *Minerva Anesthesiol.*
77. Hylek, E. M., Held, C., Alexander, J. H., Lopes, R. D., De Caterina, R., Wojdyla, D. M., Huber, K., Jansky, P., Steg, P. G., Hanna, M., Thomas, L., Wallentin, L. & Granger, C. B. 2014. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 63(20), 2141-2147.
78. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). 2023. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
79. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). 2025. Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz, Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz. aG-DRG-Version 2025 und Pflegeerlöskatalog 2025 [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/content/download/14155/file/Fallpauschalenkatalog%202025_2024-09-26.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
80. Iwasaki, Y. K., Noda, T., Akao, M., Fujino, T., Hirano, T., Inoue, K., Kusano, K., Nagai, T., Satomi, K., Shinohara, T., Soejima, K., Sotomi, Y., Suzuki, S., Yamane, T., Kamakura, T., Kato, H., Katsume, A., Kondo, Y., Kuroki, K., Makimoto, H., Murata, H., Oka, T., Tanaka, N., Ueda, N., Yamasaki, H., Yamashita, S., Yasuoka, R., Yodogawa, K., Aonuma, K., Ikeda, T., Minamino, T., Mitamura, H., Nogami, A., Okumura, K., Tada, H., Kurita, T. & Shimizu, W. 2025. JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias. *Circ J*.

81. Joanna Briggs Institute (JBI). 2020. CHECKLIST FOR COHORT STUDIES. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews [Online]. Verfügbar unter: https://jbi.global/sites/default/files/2021-10/Checklist_for_Cohort_Studies.docx [Zugriff am: 19.05.2025].
82. Kaatz, S., Ahmad, D., Spyropoulos, A. C., Schulman, S. & Subcommittee on Control of, A. 2015. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 13(11), 2119-26.
83. Khorsand, N., Majeed, A., Sarode, R., Beyer-Westendorf, J., Schulman, S., Meijer, K. & Anticoagulation, S. o. C. o. 2016. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(1), 211-214.
84. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P. & Group, E. S. C. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37(38), 2893-2962.
85. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J. J. & Group, E. S. C. S. D. 2020. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41(3), 407-477.
86. Kuramatsu, J., Beynon, C. & Schäbitz, W.-R. 2024. Stellungnahme der DSG zur Strategie der Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei Antikoagulanzen-assoziierten intrazerebralen Blutungen [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/11/Stellungnahme-der-DSG-Aufhebung-einer-Gerinnungshemmung-bei-Antikoagulanzen-assoziierten-intrazerebralen-Blutungen.pdf> [Zugriff am: 12.05.2025].
87. Levi, M., Moore, K. T., Castillejos, C. F., Kubitza, D., Berkowitz, S. D., Goldhaber, S. Z., Raghoobar, M., Patel, M. R., Weitz, J. I. & Levy, J. H. 2014. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*, 12(9), 1428-36.
88. Lip, G. Y. H., Banerjee, A., Boriani, G., Chiang, C. E., Fargo, R., Freedman, B., Lane, D. A., Ruff, C. T., Turakhia, M., Werring, D., Patel, S. & Moores, L. 2018. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 154(5), 1121-1201.
89. Lord, A. S., Gilmore, E., Choi, H. A. & Mayer, S. A. 2015. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 46(3), 647-52.
90. Lu, G., Lin, J., Bui, K., Curnutte, J. T. & Conley, P. B. 2020. Andexanet versus prothrombin complex concentrates: Differences in reversal of factor Xa inhibitors in vitro thrombin generation. *Res Pract Thromb Haemost*, 4(8), 1282-1294.
91. Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B. & Seifert, R. 2024. *Arzneiverordnungs-Report 2023*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag GmbH.

92. Lutsey, P. L., Horvath, K. J., Fullam, L., Moll, S., Rooney, M. R., Cushman, M. & Zakai, N. A. 2018. Anticoagulant Preferences and Concerns among Venous Thromboembolism Patients. *Thromb Haemost*, 118(3), 553-561.
93. Lyden, P. 2017. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke*, 48(2), 513-519.
94. Mekaj, Y. H., Mekaj, A. Y., Duci, S. B. & Miftari, E. I. 2015. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 967-977.
95. Milling, T. J., Jr. & Frontera, J. 2017. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care*, 23(4 Suppl), S67-S80.
96. Milling, T. J., Jr., Middeldorp, S., Xu, L., Koch, B., Demchuk, A., Eikelboom, J. W., Verhamme, P., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Gibson, C. M., Lopez-Sendon, J., Crowther, M., Shoamanesh, A., Coppens, M., Schmidt, J., Albaladejo, P., Connolly, S. J. & Annexa- Investigators 2023. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*, 147(13), 1026-1038.
97. Munn, Z., Barker, T. H., Moola, S., Tufanaru, C., Stern, C., McArthur, A., Stephenson, M. & Aromataris, E. 2020. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evidence Synthesis*, 18(10).
98. Myers, D. D., Jr. 2015. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology*, 30(1 Suppl), 7-13.
99. Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., Breithardt, G. & Steinbeck, G. 2009. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 11(4), 423-34.
100. Nag, C., Das, K., Ghosh, M. & Khandakar, M. 2012. Prediction of clinical outcome in acute hemorrhagic stroke from a single CT scan on admission. *North American Journal of medical sciences*, 4(10), 463.
101. Nagalla, S., Thomson, L., Oppong, Y., Bachman, B., Chervoneva, I. & Kraft, W. K. 2016. Reversibility of Apixaban Anticoagulation with a Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*, 9(3), 176-80.
102. National Comprehensive Cancer Network. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2025 [Online]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf [Zugriff am: 14.05.2025].
103. Oakland, K., Chadwick, G., East, J. E., Guy, R., Humphries, A., Jairath, V., McPherson, S., Metzner, M., Morris, A. J., Murphy, M. F., Tham, T., Uberoi, R., Veitch, A. M., Wheeler, J., Regan, C. & Hoare, J. 2019. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 68(5), 776-789.
104. OCTAPHARMA GmbH. 2024. Fachinformation Octaplex 500/1000 [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003437> [Zugriff am: 19.05.2025].
105. Otsuka, F., Yasuda, S., Noguchi, T. & Ishibashi-Ueda, H. 2016. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*, 6(4), 396-408.

106. Pastori, D., Cormaci, V. M., Marucci, S., Franchino, G., Del Sole, F., Capozza, A., Fallarino, A., Corso, C., Valeriani, E., Menichelli, D. & Pignatelli, P. 2023. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 24(4).
107. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A., Califf, R. M. & Investigators, R. A. 2011. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365(10), 883-91.
108. Phillippe, H. M. 2017. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*, 23(20 Suppl), S376-S382.
109. Piccini, J. P., Garg, J., Patel, M. R., Lokhnygina, Y., Goodman, S. G., Becker, R. C., Berkowitz, S. D., Breithardt, G., Hacke, W., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Nessel, C. C., Mahaffey, K. W., Singer, D. E., Califf, R. M., Fox, K. A. & Investigators, R. A. 2014. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 35(28), 1873-80.
110. Piran, S. & Schulman, S. 2019. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*, 133(5), 425-435.
111. Poredos, P. 2017. Interrelationship between venous and arterial thrombosis. *Int Angiol*, 36(4), 295-298.
112. Portola Deutschland GmbH. 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Andexanet alfa (Ondexxya®). Modul 3 A [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3245/2019-09_01_Modul3A_Andexanet%20alfa.pdf [Zugriff am: 06.05.2025].
113. Purrucker, J. C., Haas, K., Rizos, T., Khan, S., Wolf, M., Hennerici, M. G., Poli, S., Kleinschnitz, C., Steiner, T., Heuschmann, P. U. & Veltkamp, R. 2016. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*, 73(2), 169-77.
114. Rabe, E., Bauersachs, R., Pannier, F. & List, S. 2009. Venenerkrankungen der Beine. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 44 [Online]. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3197/253bKE5YVJxo_25.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
115. Rank, A., Diener, H. & Hiller, E. 2017. NOAK - Gerinnungsmanagement bei schweren Blutungen. Arzneimitteltherapie. *Arzneimitteltherapie*, 35(9), 321-327.
116. Rockey, D. C. 2005. Gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*, 34(4), 581-8.
117. Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B., Cerny, V., Cimpoesu, D., Curry, N., Duranteau, J., Filipescu, D., Grottke, O., Grønlykke, L., Harrois, A., Hunt, B. J., Kaserer, A., Komadina, R., Madsen, M. H., Maegele, M., Mora, L., Riddez, L., Romero, C. S., Samama, C. M., Vincent, J. L., Wiberg, S. & Spahn, D. R. 2023. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*, 27(1), 80.
118. Ruff, C. T., Giugliano, R. P. & Antman, E. M. 2016. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*, 134(3), 248-61.
119. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T. & Antman, E. M. 2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants

- with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921), 955-62.
120. Salmonson, T., Dogne, J. M., Janssen, H., Garcia Burgos, J. & Blake, P. 2017. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 3(1), 42-47.
121. Schulman, S., Kearon, C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the, S., Standardization Committee of the International Society on, T. & Haemostasis 2005. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 3(4), 692-4.
122. Sembill, J. A., Kuramatsu, J. B., Hohnloser, S. H. & Huttner, H. B. 2019. Management von intrazerebralen Blutungen unter oraler Antikoagulation. *Herz*, 44(4), 315-323.
123. Shrestha, D. B., Budhathoki, P., Adhikari, A., Shrestha, S., Khatri, N., Mir, W. A. Y., Joshi, T. & Shrestha, A. 2021. Efficacy and Safety of Andexanet Alfa for Bleeding Caused by Factor Xa Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 13(12).
124. Siegal, D., Wan, T., Kerzner, R., Cameron, L., Kenney, K. & Monzavi-Bacon, S. 2023. Thrombosis Patient Survey [Online]. Verfügbar unter: <https://thrombosiscanada.ca/uploads/publications/TC211%20Thrombosis%20Patient%20Survey%20Report%20WEBSITE-v3.pdf> [Zugriff am: 19.05.2025].
125. Siegal, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V. S., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A. & Crowther, M. A. 2015. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 373(25), 2413-24.
126. Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Duranteau, J., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Maegele, M., Nardi, G., Riddez, L., Samama, C. M., Vincent, J. L. & Rossaint, R. 2019. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 23(1), 98.
127. Ständer, S., Ketz, M., Kossack, N., Akumo, D., Pignot, M., Gabriel, S. & Chavda, R. 2020. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*, 100(18), adv00309.
128. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2025. 12411-0005 Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 und des Zensus 2022. Stand: 27.02.2025 [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/table-toolbar> [Zugriff am: 11.04.2025].
129. Steffel, J., Collins, R., Antz, M., Cornu, P., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Vanassche, T., Potpara, T., Camm, A. J., Heidbüchel, H. & External, r. 2021. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*, 23(10), 1612-1676.
130. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., Heidbüchel, H. & Group, E. S. C. S. D. 2018. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 39(16), 1330-1393.
131. Steiner, T., Huttner, H. & Köhrmann, M. 2024. Stellungnahme der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie [Online].

- Verfügbar unter: <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/07/Stellungnahme-DSG-Annexa-I-FINAL.pdf> [Zugriff am: 12.05.2025].
132. Steiner, T., Unterberg, A. & et al. 2021. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021 [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0021_S2k_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen_2025-01_verlaengert.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
133. Summers, R. L. & Sterling, S. A. 2016. Emergent Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. *Air Med J*, 35(3), 148-55.
134. Takeda GmbH. 2024. Fachinformation FEIBA 500 E./1 000 E./2 500 E. konzentriert Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024435> [Zugriff am: 19.05.2025].
135. Tamayo, S., Frank Peacock, W., Patel, M., Sicignano, N., Hopf, K. P., Fields, L. E., Sarich, T., Wu, S., Yannicelli, D. & Yuan, Z. 2015. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol*, 38(2), 63-8.
136. Testa, S., Ageno, W., Antonucci, E., Morandini, R., Beyer-Westendorf, J., Paciaroni, M., Righini, M., Sivera, P., Verhamme, P., Pengo, V., Poli, D. & Palareti, G. 2018. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med*, 13(7), 1051-1058.
137. Tomaselli, G. F., Mahaffey, K. W., Cuker, A., Dobesh, P. P., Doherty, J. U., Eikelboom, J. W., Florido, R., Gluckman, T. J., Hucker, W. J., Mehran, R., Messe, S. R., Perino, A. C., Rodriguez, F., Sarode, R., Siegal, D. M. & Wiggins, B. S. 2020. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 76(5), 594-622.
138. Toorop, M. M. A., van Rein, N., Nierman, M. C., Vermaas, H. W., Huisman, M. V., van der Meer, F. J. M., Cannegieter, S. C. & Lijfering, W. M. 2020. Switching from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants: Treatment satisfaction and patient concerns. *J Thromb Haemost*, 18(6), 1390-1397.
139. Triantafyllou, K., Gkolfakis, P., Gralnek, I. M., Oakland, K., Manes, G., Radaelli, F., Awadie, H., Camus Duboc, M., Christodoulou, D., Fedorov, E., Guy, R. J., Hollenbach, M., Ibrahim, M., Neeman, Z., Regge, D., Rodriguez de Santiago, E., Tham, T. C., Thelin-Schmidt, P. & van Hooft, J. E. 2021. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 53(8), 850-868.
140. Van Gelder, I., Rienstra, M., Bunting, K., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H., De Potter, T., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M., Lumbers, R., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G., Sanders, P., Schnabel, R., Suwalski, P., Svennberg, E., Tamargo, J., Tica, O., Traykov, V., Tzeis, S. & Kotecha, D. 2024. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 45(36), 3314-3414.

141. van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. & van Gijn, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-7.
142. Vestal, M. L., Hodulik, K., Mando-Vandrick, J., James, M. L., Ortel, T. L., Fuller, M., Notini, M., Friedland, M. & Welsby, I. J. 2022. Andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 53(1), 167-175.
143. Viatrix Healthcare GmbH. 2024. Fachinformation Marcumar [Stand: Januar 2024] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003056> [Zugriff am: 19.05.2025].
144. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC). 2024a. Defined Daily Dose: Apixaban. Last updated: 2024-12-27 [Online]. Verfügbar unter: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=B01AF02 [Zugriff am: 17.04.2025].
145. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC). 2024b. Defined Daily Dose: Rivaroxaban. Last update: 2024-12-27 [Online]. Verfügbar unter: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=B01AF01 [Zugriff am: 17.04.2025].
146. WIG2 GmbH 2025a. Studienbericht – Epidemiologie von Patient:innen unter Behandlung mit direkten Faktor-Xa-Hemmern und Ableitung der Zielpopulation für Andexanet alfa aus lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungsereignissen in Deutschland: Eine Real-World-Evidence-Studie zur Unterstützung der AMNOG-Dossiererstellung für Andexanet alfa.
147. WIG2 GmbH 2025b. Studienbericht – Epidemiologie von Patient:innen unter Behandlung mit direkten Faktor-Xa-Hemmern und Ableitung der Zielpopulation für Andexanet alfa aus lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungsereignissen in Deutschland: Eine Real-World-Evidence-Studie zur Unterstützung der AMNOG-Dossiererstellung für Andexanet alfa. Appendix – Ergebnisse.
148. Witt, D. M., Nieuwlaat, R., Clark, N. P., Ansell, J., Holbrook, A., Skov, J., Shehab, N., Mock, J., Myers, T., Dentali, F., Crowther, M. A., Agarwal, A., Bhatt, M., Khatib, R., Riva, J. J., Zhang, Y. & Guyatt, G. 2018. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*, 2(22), 3257-3291.
149. Yang, Q., Liu, S., Wang, J. & Guo, Y. 2023. An Observational Study: Clinical Manifestations and Prognosis of Left Atrial Thrombosis in Atrial Fibrillation. *SN Compr Clin Med*, 5(1), 159.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innen-gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	niedrige Dosis: 880 mg ^a	1	1	1 ^b
		hohe Dosis: 1.760 mg ^a	1	1	1 ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c	Zielpopulation	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient:in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>					
Quellen: AstraZeneca AB 2023, AstraZeneca AB 2023, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023					
<p>a: Die Dosierung entspricht den Angaben aus der Tabelle „Dosierungsschemata“ (Tabelle 1) der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®)</p> <p>b: Die Dosen werden als initiale intravenöse Bolusgabe von 400 mg (niedrige Dosis) bzw. 800 mg (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30mg/min und einer anschließenden intravenösen Dauerinfusion mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) bzw. 8 mg/min (hohe Dosis) über einen Zeitraum von 120 Minuten verabreicht. Es ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 135 Minuten (niedrige Dosis) bzw. 150 Minuten (hohe Dosis). Unter der vereinfachten Annahme einer Blutung pro Patient:in pro Jahr ergibt sich somit ein Behandlungstag pro Patient:in pro Jahr.</p> <p>c: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Patient:innenpopulation mit therapeutischem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind nicht identisch, da der Zusatznutzen nicht für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Andexanet alfa behandelte Patient:innenpopulation beansprucht wird, sondern nur für erwachsene Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden wenn aufgrund lebensbedrohlicher und nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen (ICB) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Dennoch gelten die in Tabelle 3-16 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer für die gesamte Zielpopulation einschließlich der Patient:innenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Zu bewertendes Arzneimittel Andexanet alfa (Ondexxya®)

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 (AstraZeneca AB 2023).

Gemäß Fachinformation richtet sich das empfohlene Dosierungsregime von Andexanet alfa nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen FXa-Inhibitor-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors vergangenen Zeit: Wenn die letzte Apixaban-Dosis >5 mg bzw. Rivaroxaban-Dosis >10 mg und der letzte Einnahmezeitpunkt <8 Stunden zurückliegt, wird für Andexanet alfa das hohe Dosierungsregime angewendet. Im Falle einer niedrigeren FXa-Inhibitor-Dosis oder einem zurückliegenden Einnahmezeitpunkt von ≥ 8 Stunden wird das niedrige Dosierungsregime für Andexanet alfa angewendet. Wenn die Höhe der letzten Dosis von Apixaban oder Rivaroxaban oder der Zeitraum zwischen der letzten Dosis und der Blutung unbekannt sind, existiert keine Dosierungsempfehlung. Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden, sofern dieser innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt (AstraZeneca AB 2023).

Andexanet alfa wird laut Fachinformation (AstraZeneca AB 2023) verabreicht als:

- intravenöse Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis)
- intravenöse Bolusgabe (Kurzinfusion) über 30 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 8 mg/min (hohe Dosis).

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt (AstraZeneca AB 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Anbetracht der fehlenden zugelassenen Therapiealternativen hat der G-BA gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV vom 24.02.2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) als zVT eine Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Ferner erläutert der G-BA, dass von einer optimal intensivmedizinischen Behandlung der Patient:innen ausgegangen wird. Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023). Bei diesen vom G-BA festgelegten zVT handelt es sich ausschließlich im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zugelassene Behandlungsmaßnahmen.

Die zVT kann sich aus verschiedenen Therapien zusammensetzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023), für die im Anwendungsgebiet keine Zulassungen und somit auch keine konkreten Dosierungsempfehlungen vorliegen. Zudem ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst patientenindividuell. Daher können die Angaben zur Behandlungsdauer nicht beziffert werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innen-gruppe	Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient:in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	1	niedrige Dosis: 880 mg ^a	niedrige Dosis: 880 mg ^a
			hohe Dosis: 1.760 mg ^a	hohe Dosis: 1.760 mg ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zielpopulation	patienten-individuell	patienten-individuell	patientenindividuell
Quellen: AstraZeneca AB 2023, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023				
a: Die Dosierung entspricht den Angaben aus der Tabelle „Dosierungsschemata“ (Tabelle 1) der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®).				
b: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel Andexanet alfa (Ondexxya®)

Für Andexanet alfa wurde der Jahresverbrauch pro Patient:in in Tabelle 3-17 unter Verwendung der Angaben aus der Fachinformation in Milligramm angegeben (AstraZeneca AB 2023). Für die Berechnung wurde vereinfacht angenommen, dass pro Patient:in eine Blutung im Jahr auftritt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT kann sich aus verschiedenen Therapien zusammensetzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023), für die im Anwendungsgebiet keine Zulassungen und somit auch keine konkreten Dosierungsempfehlungen vorliegen. Zudem ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst patientenindividuell. Daher können die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch pro Patient:in nicht beziffert werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Bezeichnung	PZN	Klinik-Einkaufspreis inklusive MWSt ^a	
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Packungsgröße mit 4 Durchstechflaschen	15640573	8.806 €	8.806 €
	Packungsgröße mit 5 Durchstechflaschen	18667785	11.007,50 €	11.007,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	patientenindividuell			patientenindividuell
Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023				
a: Entspricht dem Klinik-Einkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2025) zuzüglich 19% Mehrwertsteuer.				
b: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen).				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MWSt: Mehrwertsteuer; PZN: Pharmazentralnummer; VK: Verkaufspreis				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel Andexanet alfa (Ondexxya®)

Andexanet alfa ist laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt (AstraZeneca AB 2023). Im Dossier werden demnach die Kosten für den stationären Bereich vorgelegt.

Krankenhäuser in Deutschland erhalten Andexanet alfa im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer. Das Produkt ist in der Lauer-Taxe (Stand: 01. Mai 2025) gelistet. Der Klinik-Einkaufspreis pro Packung liegt ohne Mehrwertsteuer für eine Packungsgröße mit vier Durchstechflaschen bei 7.400 € bzw. mit fünf Durchstechflaschen bei 9.250 €. Wie in Tabelle 3-18 dargestellt, entspricht dies einem Verkaufspreis inklusive 19% Mehrwertsteuer von 8.806 € für eine Packung mit vier Durchstechflaschen bzw. 11.007,50 € für eine Packung mit fünf Durchstechflaschen. Daraus ergibt sich ein Preis von 2.201,50 € pro Durchstechflasche (AstraZeneca GmbH 2025). Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte fallen nicht an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT kann sich aus verschiedenen Therapien zusammensetzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023), für die im Anwendungsgebiet keine Zulassungen und somit auch keine konkreten Dosierungsempfehlungen vorliegen. Zudem ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst patientenindividuell. Daher können keine genauen Angaben zu den entstehenden Kosten gemacht werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	Zielpopulation	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell
Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023				
a: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel Andexanet alfa (Ondexxya®)

Andexanet alfa ist laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt (AstraZeneca AB 2023). In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden keine Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen gemacht (AstraZeneca AB 2023). Zum aktuellen Zeitpunkt wird Andexanet alfa über ein Zusatzentgelt (ZE2025-213) gemäß § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) vergütet (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2025). Bei der Behandlung mit Andexanet alfa können – ebenso wie bei den vom G-BA im Beratungsgespräch vom 24.02.2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) genannten patientenindividuellen (*Off-Label-*) Therapieoptionen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023) – zur Behandlung von lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach Apixaban oder Rivaroxaban unterstützende Standardmaßnahmen zur Blutstillung bei ausreichender medizinischer Eignung angewendet werden. Die entsprechenden Kosten werden im Rahmen des Fallpauschalenkatalogs anhand der gleichen *Diagnosis Related Groups* (DRGs) wie bei den Vergleichstherapien erstattet. Jedoch sollte laut Fachinformation von Andexanet alfa eine gleichzeitige Anwendung mit anderen prokoagulatorischen Maßnahmen, wie der Anwendung von PCC, vermieden werden, da bisher keine verlässlichen Daten zu potenziellen Interaktionen oder deren Auswirkungen vorliegen (AstraZeneca AB 2023).

Somit ist Andexanet alfa keine *Add-on*-Therapie und es entstehen hierdurch keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Niederschrift der G-BA-Beratung wird davon ausgegangen, dass die Patient:innen optimal intensivmedizinisch behandelt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023). Die zVT kann sich aus verschiedenen Therapien zusammensetzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023), für die im Anwendungsgebiet keine Zulassungen und somit auch keine konkreten Dosierungsempfehlungen vorliegen. Zudem ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst patientenindividuell. Daher können keine genauen Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient:in pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell
Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023			
a: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patient:innen-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient:in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient:in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient:in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	niedrige Dosis ^a : 11.007,50 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	niedrige Dosis ^a : 11.007,50 €
		hohe Dosis ^a : 19.813,50 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	hohe Dosis ^a : 19.813,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Zielpopulation	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell
Quellen: AstraZeneca AB 2023, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023					
a: Die Dosierung entspricht den Angaben aus der Tabelle „Dosierungsschemata“ (Tabelle 1) der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®).					
b: Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen.					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Zu bewertendes Arzneimittel Andexanet alfa (Ondexxya®)

Zur Darstellung der Jahrestherapiekosten für Andexanet alfa werden folgende Annahmen getroffen:

- Gemäß den Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-16 werden die Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit vom Verbrauch von Andexanet alfa bei einer niedrigen oder hohen Dosis entsprechend der Tabelle „Dosierungsschemata“ (Tabelle 1) der Fachinformation dargestellt (AstraZeneca AB 2023); das empfohlene Dosierungsregime richtet sich nach dem Einnahmezeitpunkt und der Höhe der letzten FXa-Inhibitor-Dosis (Apixaban oder Rivaroxaban) vor der Aufhebung der Antikoagulation durch die Einnahme von Andexanet alfa.
- Da es sich bei dem Einsatz von Andexanet alfa um eine Akutbehandlung mit einer Behandlungsdauer von 135 min (niedrige Dosis) bzw. 150 min (hohe Dosis) handelt, ergibt sich eine Behandlungsdauer in Tagen pro Patient:in von 1, wie in Tabelle 3-16 dargestellt. Unter der Annahme, dass pro Patient:in nur eine Blutung pro Jahr auftritt, entspricht der Jahresverbrauch pro Patient:in dem Gesamtverbrauch von Andexanet alfa

von 880 mg bei einer Behandlung mit einer niedrigen Dosis bzw. von 1.760 mg bei Behandlung mit einer hohen Dosis.

- Der Klinik-Einkaufspreis beträgt gemäß Lauer-Taxe (Stand 01.05.2025) für eine Packung Andexanet alfa mit vier Durchstechflaschen (PZN: 15640573) 7.400 € bzw. mit fünf Durchstechflaschen (PZN: 18667785) 9.250 € exklusive Mehrwertsteuer. Wie in Tabelle 3-18 dargestellt, entspricht dies einem Verkaufspreis (inklusive 19% Mehrwertsteuer) von 8.806 € für die Packung mit vier Durchstechflaschen bzw. 11.007,50 € für die Packung mit fünf Durchstechflaschen. Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte fallen nicht an. Der Preis pro Durchstechflasche beträgt demnach 2.201,50 € für beide Packungsgrößen.
- Bei einer Behandlung mit einer niedrigen Dosis von Andexanet alfa werden bei einem Gesamtverbrauch von 880 mg insgesamt fünf Durchstechflaschen, bei einer Behandlung mit einer hohen Dosis mit einem Gesamtverbrauch von 1.760 mg insgesamt neun Durchstechflaschen à 200 mg Pulver benötigt. Es wird bei der Berechnung davon ausgegangen, dass geschlossene Durchstechflaschen aus einer Verpackung für weitere Patient:innen verwendet werden können. Die Haltbarkeit für eine ungeöffnete Durchstechflasche beträgt laut Fachinformation vier Jahre bei einer Lagerung bei 2–8 °C (AstraZeneca AB 2023).
- Somit ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr von 11.007,50 € bei Behandlung mit einer niedrigen Dosis mit einem Verbrauch von fünf Durchstechflaschen bzw. von 19.813,50 € bei Behandlung mit einer hohen Dosis mit einem Verbrauch von neun Durchstechflaschen.
- Da Andexanet alfa laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen ist und von Krankenhäusern in Deutschland somit im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer bezogen wird, fallen keine gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte an (AstraZeneca AB 2023). Die Jahrestherapiekosten pro Patient:in entsprechen daher den Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr.

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten von Andexanet alfa sind als Excel-Tabelle und als *Portable-Document-Format* (PDF)-Datei beigelegt (AstraZeneca GmbH 2025).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT kann sich aus verschiedenen Therapien zusammensetzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023), für die im Anwendungsgebiet keine Zulassungen und somit auch keine konkreten Dosierungsempfehlungen vorliegen. Zudem ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst patientenindividuell. Daher können keine genauen Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient:in gemacht werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der jährlich zu behandelnden GKV-Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und für die eine Aufhebung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen notwendig wird, wurde in Abschnitt 3.2.4 auf insgesamt 9.891–32.573 Patient:innen (UKI: 8.902; OKI: 34.462) in der GKV geschätzt. Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen sowie die getroffenen Annahmen im Abschnitt 3.2.3 wird auf diese Berechnung Bezug genommen.

Erwartete Versorgungsanteile

Andexanet alfa wird entsprechend der Indikation in der Notfallbehandlung und somit ausschließlich im stationären Versorgungsbereich eingesetzt. Grundsätzlich können alle Patient:innen im Anwendungsgebiet mit Andexanet alfa behandelt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban stand vor der Zulassung von Andexanet alfa nicht zur Verfügung (Kirchhof et al. 2016, Steffel et al. 2018). Zudem war bis zu diesem Zeitpunkt kein Arzneimittel spezifisch für die Behandlung von schweren Blutungen bei Patient:innen unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban zugelassen.

Trotz fehlender Zulassung wurde bei lebensbedrohlichen FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen die unspezifische Behandlung mit PPSB, 3F-PCC, aktiviertem PCC oder rekombinantem Faktor VIIa empfohlen (Encke et al. 2015, Heidbuchel et al. 2017, Kirchhof et al. 2016, Steffel et al. 2018). Diese Medikamente werden bei fehlender Verfügbarkeit von Andexanet alfa alternativ empfohlen (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Lip et al. 2018, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). Es ist davon auszugehen, dass trotz einer nicht ausreichend belegten Wirksamkeit der genannten Medikamente und trotz des fehlenden Zulassungsstatus weiterhin Patient:innen mit diesen Arzneimitteln behandelt werden (Kirchhof et al. 2016, Steffel et al. 2018). Konkrete Zahlen liegen nicht vor. AstraZeneca weist darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Andexanet alfa mit prokoagulatorischen Medikamenten, wie z.B. PCC, laut Fachinformation von Andexanet alfa zu vermeiden ist, da bisher keine verlässlichen Daten zu potenziellen Interaktionen oder deren Auswirkungen vorliegen (AstraZeneca AB 2023). Somit ist Andexanet alfa keine *Add-on*-Therapie.

Zum aktuellen Zeitpunkt wird Andexanet alfa als einziges zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet von zahlreichen deutschen, europäischen und internationalen Fachgesellschaften zur Behandlung von schweren bzw. lebensbedrohlichen Blutungen bei Patient:innen empfohlen, die unter der Behandlung mit den direkten FXa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban auftreten (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, National Comprehensive Cancer Network 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). Für Antikoagulanzen-assoziierte intrazerebrale Blutungen wird in zwei Stellungnahmen der DSG aus dem Jahr 2024 die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieentscheidung vor Verabreichung spezifischer Antidota wie Andexanet alfa unterstrichen. Die Entscheidung zur Gabe spezifischer Antidota sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, wobei sowohl das Risiko einer Hämatomprogression als auch das Potenzial für thrombotische Ereignisse abzuwägen sind (Kuramatsu et al. 2024, Steiner et al. 2024).

Patient:innen mit Kontraindikationen

Basierend auf der Fachinformation von Andexanet alfa (AstraZeneca AB 2023) sind Patient:innen mit Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie bei bekannten allergischen Reaktionen gegen Hamsterproteine kontraindiziert. Es ist nicht davon auszugehen, dass Kontraindikationen einen wesentlichen Einfluss auf die zu erwartenden Versorgungsanteile haben.

Therapieabbrüche

Da es sich bei der Behandlung mit Andexanet alfa um eine einmalige Anwendung mit dem Medikament handelt, ist nicht davon auszugehen, dass Therapieabbrüche einen Einfluss auf die zu erwartenden Versorgungsanteile haben.

Patient:innenpräferenz/Ärzt:innenpräferenz

Sowohl in der Studie ANNEXA-I als auch in der Studie ANNEXA-4 konnte eine sehr hohe Wirksamkeit von Andexanet alfa gezeigt werden (Connolly et al. 2019, Connolly et al. 2016, Connolly et al. 2024, Milling et al. 2023). Ein spezifisches Antidot wie Andexanet alfa weist gegenüber unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten den Vorteil auf, dass die antikoagulierende Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban spezifisch, schnell und zuverlässig in einer lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Situation aufgehoben werden kann. In einer Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Andexanet alfa bei gesunden älteren Menschen innerhalb von zwei Minuten nach Bolusgabe einsetzt und während der kontinuierlichen Infusion über zwei Stunden zu einer anhaltenden Abnahme der Anti-FXa-Aktivität führt, sodass eine effektive Hämostase wiederhergestellt werden kann (Siegal et al. 2015).

Da die Lokalisation der Blutung sowie die Symptome sehr unterschiedlich sein können, gibt es derzeit keinen einheitlichen Behandlungsstandard für lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Das führt dazu, dass bei vielen Patient:innen und Ärzt:innen die begründete Sorge besteht, dass FXa-Inhibitoren-bedingte schwere Blutungen in

Notfallsituationen nicht hinreichend behandelt werden können (Beyer-Westendorf et al. 2014, Ruff et al. 2016).

Diverse Leitlinien haben Andexanet alfa bereits vor der Zulassung empfohlen (Christensen et al. 2019, Sembill et al. 2019, Spahn et al. 2019, Steffel et al. 2018). Dies zeigt, dass viele Fachgesellschaften den bis dato ungedeckten therapeutischen Bedarf gesehen und Andexanet alfa als geeignetes Mittel zur Deckung des Bedarfs bereits frühzeitig anerkannt haben. Dies wurde auch durch das beschleunigte Zulassungsverfahren von der FDA zum damaligen Zeitpunkt unterstrichen. Inzwischen wird Andexanet alfa von zahlreichen deutschen, europäischen und internationalen Fachgesellschaften für die Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen bei Patient:innen, die mit den direkten FXa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban behandelt wurden, explizit empfohlen (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024).

Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich

Die Therapie mit Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt (AstraZeneca AB 2023).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Grundsätzlich können alle Patient:innen im Anwendungsgebiet mit Andexanet alfa behandelt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Wie in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen, richten sich die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung nach der notwendigen Dosis von Andexanet alfa für die jeweiligen Patient:innen. Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer – nicht im Anwendungsgebiet zugelassener – Therapien ist davon auszugehen, dass nur ein Teil der Patient:innen im Anwendungsgebiet tatsächlich mit Andexanet alfa behandelt wird; hierzu liegen jedoch keine konkreten Zahlen vor, sodass ein konkreter Versorgungsanteil nicht geschätzt werden kann.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zu bewertendes Arzneimittel Andexanet alfa (Ondexxya®)

Die Angaben zur empfohlenen Dosierung, dem Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer von Andexanet alfa wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen (AstraZeneca AB 2023).

Die Preisangaben für Andexanet alfa zur Berechnung der Kosten pro Packung (Abschnitt 3.3.3) entstammen der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand vom 01.05.2025.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurden sowohl der errechnete Jahresverbrauch pro Patient:in aus Abschnitt 3.3.2 als auch die Arzneimittelkosten und Packungsgrößen aus Abschnitt 3.3.3 herangezogen. Die Kalkulationen sind als Excel-Tabelle wie auch als PDF-Datei beigefügt (AstraZeneca GmbH 2025).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT kann sich aus verschiedenen Therapien zusammensetzen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023), für die im Anwendungsgebiet keine Zulassungen und somit auch keine konkreten Dosierungsempfehlungen vorliegen. Zudem ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst patientenindividuell. Daher können keine genauen Angaben zur Zusammensetzung der Kosten gemacht werden.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Andrade, J. G., Aguilar, M., Atzema, C., Bell, A., Cairns, J. A., Cheung, C. C., Cox, J. L., Dorian, P., Gladstone, D. J. & Healey, J. S. 2020. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(12), 1847-1948.
2. AstraZeneca AB. 2023. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014> [Zugriff am: 19.05.2025].
3. AstraZeneca GmbH 2025. Kalkulation der Jahrestherapiekosten von Andexanet alfa.
4. Baugh, C. W., Levine, M., Cornutt, D., Wilson, J. W., Kwun, R., Mahan, C. E., Pollack, C. V., Jr., Marcolini, E. G., Milling, T. J., Jr., Peacock, W. F., Rosovsky, R. P., Wu, F., Sarode, R., Spyropoulos, A. C., Villines, T. C., Woods, T. D., McManus, J. & Williams, J. 2020. Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting: Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel. *Ann Emerg Med*, 76(4), 470-485.
5. Beyer-Westendorf, J., Förster, K., Pannach, S., Ebertz, F., Gelbricht, V., Thieme, C., Michalski, F., Köhler, C., Werth, S., Sahin, K., Tittl, L., Hänsel, U. & Weiss, N. 2014. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*, 124(6), 955-62.
6. Carballo, F., Albillos, A., Llamas, P., Orive, A., Redondo-Cerezo, E., Rodriguez de Santiago, E. & Crespo, J. 2022. Consensus document of the Spanish Society of Digestive Diseases and the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis on massive nonvariceal gastrointestinal bleeding and direct-acting oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig*, 114(7), 375-389.
7. Christensen, H., Cordonnier, C., Kõrv, J., Lal, A., Ovesen, C., Purrucker, J. C., Toni, D. & Steiner, T. 2019. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*, 4(4), 294-306.
8. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Lawrence, J. H., Yue, P., Bronson, M. D., Lu, G., Conley, P. B., Verhamme, P., Schmidt, J., Middeldorp, S., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Albaladejo, P., Lopez-Sendon, J., Demchuk, A. M., Pallin, D. J., Concha, M., Goodman, S., Leeds, J., Souza, S., Siegal, D. M., Zotova, E., Meeks, B., Ahmad, S., Nakamya, J., Milling, T. J., Jr. & Annexa-Investigators 2019. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 380(14), 1326-1335.
9. Connolly, S. J., Milling, T. J., Jr., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Gold, A., Bronson, M. D., Lu, G., Conley, P. B., Verhamme, P., Schmidt, J., Middeldorp, S., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Albaladejo, P., Lopez-Sendon, J., Goodman, S., Leeds, J., Wiens, B. L., Siegal, D. M., Zotova, E., Meeks, B., Nakamya, J., Lim, W. T., Crowther, M. & Annexa-Investigators 2016. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 375(12), 1131-41.
10. Connolly, S. J., Sharma, M., Cohen, A. T., Demchuk, A. M., Czlonkowska, A., Lindgren, A. G., Molina, C. A., Berczki, D., Toni, D., Seiffge, D. J., Tanne, D., Sandset, E. C., Tsivgoulis, G., Christensen, H., Beyer-Westendorf, J., Coutinho, J. M., Crowther, M.,

- Verhamme, P., Amarenco, P., Roine, R. O., Mikulik, R., Lemmens, R., Veltkamp, R., Middeldorp, S., Robinson, T. G., Milling, T. J., Jr., Tedim-Cruz, V., Lang, W., Himmelmann, A., Ladenvall, P., Knutsson, M., Ekholm, E., Law, A., Taylor, A., Karyakina, T., Xu, L., Tsiplova, K., Poli, S., Kallmunzer, B., Gumbinger, C., Shoamanesh, A. & Investigators, A.-I. 2024. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*, 390(19), 1745-1755.
11. Cuker, A., Burnett, A., Triller, D., Crowther, M., Ansell, J., Van Cott, E. M., Wirth, D. & Kaatz, S. 2019. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*, 94(6), 697-709.
 12. Encke, A., Haas, S., Kopp, I., Abholz, H.-H., Bode, C., Bootz, F., Diener, H. C., Eggeling, S., Eikermann, M., Gerlach, H., Gogarten, W., Greinacher, A., Hach-Wunderle, V., Heidrich, H., Kneser, U., rauspe, R., Krüger, C. M., Kujath, P., Kussmann, J., Mathes, T., Muhl, E., Nowak-Göttl, U., Pauschert, R., Protzel, C., Rabe, E., Riess, H., Rieß, F.-C., Rolle, U., Schellong, S., Schmitz-Rixen, T., Schwerdtfeger, K., Solomayer, E., Spannagl, M., Stürmer, K., Swoboda, L., Ulsenheimer, K., von Haussen, T., Waydhas, C. & Weigl, M. 2015. S3-Leitlinie, Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage [Stand: 15.10.2015] [Online]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV vom 24.02.2023 – Beratungsanforderung 2022-B-337 – Andexanet alfa zur Aufhebung der Antikoagulation durch einen Faktor-Xa-Inhibitor.
 14. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H. C., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P., Camm, A. J., Kirchhof, P. & Group, E. S. C. S. D. 2017. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*, 38(27), 2137-2149.
 15. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). 2025. Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz, Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz. aG-DRG-Version 2025 und Pflegeerlöskatalog 2025 [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/content/download/14155/file/Fallpauschalenkatalog%202025_2024-09-26.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
 16. Iwasaki, Y. K., Noda, T., Akao, M., Fujino, T., Hirano, T., Inoue, K., Kusano, K., Nagai, T., Satomi, K., Shinohara, T., Soejima, K., Sotomi, Y., Suzuki, S., Yamane, T., Kamakura, T., Kato, H., Katsume, A., Kondo, Y., Kuroki, K., Makimoto, H., Murata, H., Oka, T., Tanaka, N., Ueda, N., Yamasaki, H., Yamashita, S., Yasuoka, R., Yodogawa, K., Aonuma, K., Ikeda, T., Minamino, T., Mitamura, H., Nogami, A., Okumura, K., Tada, H., Kurita, T. & Shimizu, W. 2025. JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias. *Circ J*.
 17. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P. & Group, E. S. C. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37(38), 2893-2962.

18. Kuramatsu, J., Beynon, C. & Schäbitz, W.-R. 2024. Stellungnahme der DSG zur Strategie der Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei Antithrombozytären-assoziierten intrazerebralen Blutungen [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/11/Stellungnahme-der-DSG-Aufhebung-einer-Gerinnungshemmung-bei-Antikoagulanzen-assoziierten-intrazerebralen-Blutungen.pdf> [Zugriff am: 12.05.2025].
19. Lip, G. Y. H., Banerjee, A., Boriani, G., Chiang, C. E., Fargo, R., Freedman, B., Lane, D. A., Ruff, C. T., Turakhia, M., Werring, D., Patel, S. & Moores, L. 2018. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 154(5), 1121-1201.
20. Milling, T. J., Jr., Middeldorp, S., Xu, L., Koch, B., Demchuk, A., Eikelboom, J. W., Verhamme, P., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Gibson, C. M., Lopez-Sendon, J., Crowther, M., Shoamanesh, A., Coppens, M., Schmidt, J., Albaladejo, P., Connolly, S. J. & Annexa- Investigators 2023. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*, 147(13), 1026-1038.
21. National Comprehensive Cancer Network. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2025 [Online]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf [Zugriff am: 14.05.2025].
22. Oakland, K., Chadwick, G., East, J. E., Guy, R., Humphries, A., Jairath, V., McPherson, S., Metzner, M., Morris, A. J., Murphy, M. F., Tham, T., Uberoi, R., Veitch, A. M., Wheeler, J., Regan, C. & Hoare, J. 2019. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 68(5), 776-789.
23. Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B., Cerny, V., Cimpoesu, D., Curry, N., Duranteau, J., Filipescu, D., Grottke, O., Grønlykke, L., Harrois, A., Hunt, B. J., Kaserer, A., Komadina, R., Madsen, M. H., Maegele, M., Mora, L., Riddez, L., Romero, C. S., Samama, C. M., Vincent, J. L., Wiberg, S. & Spahn, D. R. 2023. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*, 27(1), 80.
24. Ruff, C. T., Giugliano, R. P. & Antman, E. M. 2016. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*, 134(3), 248-61.
25. Sembill, J. A., Kuramatsu, J. B., Hohnloser, S. H. & Huttner, H. B. 2019. Management von intrazerebralen Blutungen unter oraler Antikoagulation. *Herz*, 44(4), 315-323.
26. Siegal, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V. S., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A. & Crowther, M. A. 2015. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 373(25), 2413-24.
27. Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Duranteau, J., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Maegele, M., Nardi, G., Riddez, L., Samama, C. M., Vincent, J. L. & Rossaint, R. 2019. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 23(1), 98.
28. Steffel, J., Collins, R., Antz, M., Cornu, P., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Vanassche, T., Potpara, T., Camm, A. J., Heidbüchel, H. & External, r. 2021. 2021 European Heart Rhythm

- Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*, 23(10), 1612-1676.
29. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., Heidbüchel, H. & Group, E. S. C. S. D. 2018. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 39(16), 1330-1393.
30. Steiner, T., Huttner, H. & Köhrmann, M. 2024. Stellungnahme der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/07/Stellungnahme-DSG-Annexa-I-FINAL.pdf> [Zugriff am: 12.05.2025].
31. Steiner, T., Unterberg, A. & et al. 2021. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021 [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0021_S2k_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen_2025-01_verlaengert.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
32. Tomaselli, G. F., Mahaffey, K. W., Cuker, A., Dobesh, P. P., Doherty, J. U., Eikelboom, J. W., Florido, R., Gluckman, T. J., Hucker, W. J., Mehran, R., Messe, S. R., Perino, A. C., Rodriguez, F., Sarode, R., Siegal, D. M. & Wiggins, B. S. 2020. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 76(5), 594-622.
33. Van Gelder, I., Rienstra, M., Bunting, K., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H., De Potter, T., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M., Lumbers, R., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G., Sanders, P., Schnabel, R., Suwalski, P., Svennberg, E., Tamargo, J., Tica, O., Traykov, V., Tzeis, S. & Kotecha, D. 2024. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 45(36), 3314-3414.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur Anwendung an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®) einschließlich der dargestellten Tabellen wörtlich entnommen (Stand: Dezember 2023) (AstraZeneca AB 2023) und Ergänzungen zum besseren Verständnis in kursiv dargestellt.

Anforderungen an die Diagnostik

Aufhebung der Apixaban-Wirkung

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).

Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung

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).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzt:innen und des weiteren medizinischen Personals

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 *der Fachinformation*.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche (ungeöffnet)

4 Jahre bei Lagerung bei 2 °C–8 °C.

Rekonstituiertes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität in der Durchstechflasche (Primärverpackung) ist bei 2 °C – 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 unverzüglich nach der Rekonstitution verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Entsorgung

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**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Rekonstitution

Vor Beginn der Rekonstitution ist Folgendes vorzubereiten:

- berechnete Anzahl Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 4.2 *der Fachinformation*).
- gleiche Anzahl Lösungsmittelspritzen mit einem Nenninhalt von (mindestens) 20 ml und einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser).
- Alkoholtupfer.
- große sterile Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml). Wenn zur Verabreichung eine Spritzenpumpe verwendet wird, sollen zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels mehrere Spritzen verwendet werden.
- Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) (150 ml oder größer) zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels (bei Verabreichung über Infusionsbeutel).
- Wasser für Injektionszwecke.
- 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung.

Andexanet alfa muss vor der Rekonstitution oder Verabreichung an den Patienten nicht auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Jede Durchstechflasche wird nach folgenden Anweisungen rekonstituiert:

1. Entfernen Sie die Flip-off-Kappe von jeder Durchstechflasche.
2. Wischen Sie den Gummistopfen jeder Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab.
3. Ziehen Sie unter Verwendung einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) 20 ml Wasser für Injektionszwecke in eine Spritze mit einem Nenninhalt von mindestens 20 ml auf.
4. Stechen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein.
5. Drücken Sie den Spritzenkolben nach unten, um die 20 ml Wasser für Injektionszwecke langsam in die Durchstechflasche zu spritzen. Richten Sie den Strahl dabei gegen die Innenwand der Durchstechflasche, um Schaumbildung zu vermeiden.
6. Schwenken Sie jede Durchstechflasche vorsichtig, bis das gesamte Pulver vollständig gelöst ist. SCHÜTTELN Sie die Durchstechflaschen NICHT, da es sonst zu Schaumbildung kommen kann. Die Auflösungszeit pro Durchstechflasche beträgt etwa drei bis fünf Minuten.

7. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung einer Sichtkontrolle auf Partikel und/oder Verfärbungen zu unterziehen. Beim Vorhandensein von opaken Partikeln oder einer Verfärbung dürfen Sie die Lösung nicht verwenden.
8. Für eine möglichst effiziente Rekonstitution der benötigten Dosis und zur Minimierung von Fehlern, spritzen Sie vor dem nächsten Schritt in jede benötigte Durchstechflasche 20 ml Wasser für Injektionszwecke.
9. Bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur ist das gebrauchsfertige Arzneimittel innerhalb von acht Stunden nach der Rekonstitution anzuwenden.

Verabreichung mittels Spritzpumpe

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, wird die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) aufgezogen.
2. Der Bolus (für die Kurzinfusion) und die Dauerinfusion werden in getrennten großen Spritzen vorbereitet.
3. Wegen des zusätzlichen Volumens müssen der hochdosierte Bolus und die hochdosierte Dauerinfusion in zusätzliche Spritzen weiter aufgeteilt werden (jeweils zwei Spritzen für die Bolusgabe und die Dauerinfusion).
4. Zur Verhinderung, dass in die Spritze versehentlich Luft eingebracht wird, achten Sie bitte darauf, die Spritzennadel stets nach oben zu halten und die Spritze zwischen dem Aufziehen aus den verschiedenen Durchstechflaschen nicht abzulegen.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung, Spritzenpumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.
7. Entsorgen Sie alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung.

Verabreichung mittels Infusionsbeutel

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, ziehen Sie die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) auf.
2. Überführen Sie die rekonstituierte Lösung aus der Spritze in einen geeigneten Infusionsbeutel.

3. Wiederholen Sie die Schritte 1 und 2 so oft, bis das gesamte Volumen für die Bolusgabe (Kurzinfusion) und die Dauerinfusion in PO- oder PVC-Infusionsbeutel überführt ist.
4. Es empfiehlt sich, zur Gewährleistung der korrekten Infusionsgeschwindigkeit, den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion in zwei getrennte Beutel zu überführen. Es ist zwar grundsätzlich auch möglich, für den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion einen einzigen PO- oder PVC-Infusionsbeutel zu verwenden. Dann muss aber beim Wechsel vom Bolus zur Dauerinfusion auf die korrekte Infusionsgeschwindigkeit geachtet werden.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung, Infusionspumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Dosierung

Andexanet alfa wird 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) (siehe Tabelle 1 *der Fachinformation*). Die Dosierung von Andexanet alfa basiert auf PK/PD-Modellierung und Simulationen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 *der Fachinformation*).

Siehe Tabelle 1 *der Fachinformation*.

Tabelle 1 *der Fachinformation*: Dosierungsschemata

	Initiale intravenöse Bolusgabe	Intravenöse Dauerinfusion	Gesamtzahl der benötigten 200 mg-Durchstechflaschen
Niedrige Dosis	400 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	4 mg/min über 120 Minuten (480 mg)	5
Hohe Dosis	800 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	8 mg/min über 120 Minuten (960 mg)	9

Aufhebung der Apixaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Apixaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 2 *der*

Fachinformation). 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).

Siehe Tabelle 2 der *Fachinformation*.

Tabelle 2 der *Fachinformation*: Zusammenfassung des Dosierungsschemas zur Aufhebung der Apixaban-Wirkung

FXa-Inhibitor	Letzte Dosis	Zeitpunkt der letzten Einnahme vor Beginn der Ondexxya-Gabe	
		< 8 Stunden	≥ 8 Stunden
Apixaban	≤ 5 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 5 mg	Hohe Dosis	

Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Rivaroxaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 3 der *Fachinformation*). 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).

Siehe Tabelle 3 der *Fachinformation*.

Tabelle 3 der *Fachinformation*: Zusammenfassung des Dosierungsschemas zur Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung

FXa-Inhibitor	Letzte Dosis	Zeitpunkt der letzten Einnahme vor Beginn der Ondexxya-Gabe	
		< 8 Stunden	≥ 8 Stunden
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 10 mg	Hohe Dosis	

Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie

Nach Verabreichung von Ondexxya und Beendigung 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 (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren): Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*).

Nierenfunktionsstörungen: Der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen auf die Andexanet alfa-Exposition wurde nicht untersucht. Basierend auf den vorliegenden Daten zur Clearance wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörungen: Basierend auf den vorliegenden Daten zur Clearance von Andexanet alfa wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*).

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Nach Rekonstitution einer entsprechenden Anzahl Ondexxya-Durchstechflaschen, wird die rekonstituierte Lösung (10 mg/ml) ohne weitere Verdünnung bei Verwendung einer Spritzenpumpe zur Verabreichung in sterile großvolumige Spritzen oder in geeignete leere Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) überführt (siehe Abschnitt 6.6 *der Fachinformation*). Vor Verabreichung durch i. v. Infusion sollte ein 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung verwendet werden.

Ondexxya wird als i. v. Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) (siehe Tabelle 1 *der Fachinformation*).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 *der Fachinformation*.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 *der Fachinformation* genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

4.9 Überdosierung

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsbeschränkungen

Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit basiert auf der Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität bei gesunden Probanden und Patienten mit Blutungen, 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 (siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation*).

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. Die Überwachung der Behandlung von Andexanet alfa sollte nicht auf der Anti-FXa-Aktivität beruhen. Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet, da diese Tests zu fälschlicherweise erhöhten Anti-FXa-Aktivitätsniveaus führen, wodurch eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht wird.

Die Dosierungsempfehlung basiert auf einer Datenmodellierung an gesunden Probanden. Diese konnte noch nicht erfolgreich validiert werden. Von Patienten mit Blutungen liegen nur begrenzte Daten vor. Die Daten lassen auf ein höheres Thromboserisiko für Patienten schließen, welche die höhere Andexanet-Dosis oder zuvor eine niedrigere Dosis des FXa-Inhibitors erhalten haben, oder für Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden.

In die Studie 14-505 wurden Patienten mit intrakraniellen Blutungen (intracranial haemorrhages, ICH) (GCS-Score > 7 und Hämatomvolumen < 60 ml) eingeschlossen. Die Behandlung von Patienten mit schwereren ICH mit Andexanet alfa wurde nicht untersucht.

Thrombotische Ereignisse

Über thrombotische Ereignisse wurde nach der Behandlung mit Andexanet alfa berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 *der Fachinformation*). 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 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. Die Dauer dieser Wirkung bei Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt. Laborparameter wie Anti-FXa-Aktivität, endogenes thrombotisches Potenzial (ETP) 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, TAT und D-Dimer sowie dosisabhängige Abnahmen des TFPI beobachtet, über thromboembolische Ereignisse wurde jedoch nicht berichtet. Bei den in die Studie 14-505 eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1 *der Fachinformation*). Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen.

Infusionsbedingte Reaktionen

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. Unter Umständen kann Diphenhydramin gegeben werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 (siehe Abschnitt 5.3 *der Fachinformation*). Die Anwendung von Andexanet alfa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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.

Fertilität

Zum Einfluss von Andexanet alfa auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung von Andexanet alfa zusammen mit anderen unterstützenden Maßnahmen

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

Die Sicherheit von Andexanet alfa wurde nicht bei Patienten untersucht, die innerhalb von sieben Tagen vor dem Blutungsereignis Prothrombinkomplex-Konzentrate (PCC), rekombinanten Faktor VIIa oder Vollblut erhalten haben, da solche Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Eine Behandlung mit prokoagulatorischen Faktoren (z. B. Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC) mit drei oder vier Faktoren/aktiviertes PCC, rekombinanter Faktor VIIa, gefrorenes Frischplasma) und Vollblut sollte aufgrund des Fehlens von Daten zur Kombination mit diesen Behandlungen vermieden werden, außer es ist unbedingt erforderlich.

Wechselwirkung mit Heparin

Die Anwendung von Andexanet vor der Heparinisierung, z.B. während eines chirurgischen Eingriffs, sollte vermieden werden, da bei Gabe von Andexanet ein Ansprechen auf Heparin ausbleibt. Die Anwendung von Andexanet als Antidot für Heparin oder niedermolekulares Heparin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In-vitro-Daten lassen auf eine Wechselwirkung von Andexanet alfa mit dem Heparin-Antithrombin III (ATIII)-Komplex und eine Neutralisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin schließen. Bei der nicht zugelassenen Anwendung (*Off-Label-Use*) von Andexanet alfa vor einem chirurgischen Eingriff mit vorgesehener Antikoagulation mit Heparin wurde über das Ausbleiben eines Ansprechens auf Heparin berichtet (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*). Die Anwendung von Andexanet als Antidot für Heparin oder niedermolekulares Heparin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Nebenwirkungen

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit von Andexanet alfa erfolgte im Rahmen klinischer Studien mit 417 gesunden Probanden, die einen FXa-Inhibitor erhielten, sowie bei 419 Patienten in einer Phase IIIb/IV-Studie (Studie 14-505), bei denen es unter der Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban und Rivaroxaban) zu einer akuten schweren Blutung kam.

In klinischen Studien mit gesunden Probanden, die einen FXa-Inhibitor und dann Andexanet alfa erhielten, war die Häufigkeit von Nebenwirkungen in der mit Andexanet alfa behandelten Gruppe (16,8 %) und in der mit Placebo behandelten Gruppe (12,2 %) ähnlich. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen mit Symptomen wie Hitzewallungen, Wärmegefühl, Husten, Geschmacksstörung und Dyspnoe, die innerhalb weniger Minuten bis zu mehreren Stunden nach Infusionsbeginn auftraten. Bei den untersuchten gesunden Probanden kam es bei Frauen zu mehr Nebenwirkungen (vor allem infusionsbedingte Reaktionen) als bei Männern.

In den Studien an gesunden Probanden wurden häufig Anstiege der D-Dimere und Prothrombinfragmente F1+2 auf > 2 x oberer Normalwert (upper limit of normal, ULN) beobachtet. Diese Anstiege hielten einige Stunden bis einige Tage nach der Gabe an, über thrombotische Ereignisse wurde aber nicht berichtet.

Bei Patienten mit starken Blutungen wurden die Thrombose-Marker nicht untersucht, da Blutungen die Ergebnisse von Thrombosemarkermessungen verfälschen können. Thrombosen und thromboembolische Ereignisse wurden häufig dokumentiert.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 der *Fachinformation* enthält die Auflistung der Nebenwirkungen von Patienten mit schweren Blutungen aus Studie 14-505, einschließlich 419 Patienten unter Apixaban und Rivaroxaban mit akuten schweren, mit Andexanet alfa behandelten Blutungen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit gemäß folgender Konvention klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 4 der *Fachinformation*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach den Daten von 419 Patienten der Phase IIIb/IV-Studie 14-505, bei denen unter der Behandlung mit Apixaban und Rivaroxaban eine akute schwere Blutung auftrat, kam es bei zwei Patienten (0,5 %) zu einer infusionsbedingten Reaktion. Keine von beiden wurde als schwerwiegend eingestuft (1 mäßig; 1 leicht).

Tabelle 4 der Fachinformation: Auflistung der bei Patienten mit schweren Blutungen aufgetretenen Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100
Erkrankungen des Nervensystems		Apoplektischer Insult Ischämischer Schlaganfall	Hirninfarkt Transitorische ischämische Attacke
Herzerkrankungen		Akuter Myokardinfarkt Myokardinfarkt	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen		Tiefe Venenthrombose	Verschluss der Arteria iliaca
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenembolie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Infusionsbedingte Reaktion ^a

^a Die gemeldeten Anzeichen/Symptome (Rigor, Schüttelfrost, Bluthochdruck, Sauerstoffsättigung, Agitiertheit und Verwirrtheit) waren vorübergehend und leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entstammen dem Annex II B und C der EPAR-Produktinformation (European Medicines Agency (EMA) 2023).

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur Konkretisierung der Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-Aktivität) mit der hämostatischen Wirksamkeit und zur Klärung des Risikos für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer weltweit durchgeführten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Untersuchung der Anwendung von Andexanet versus Standardtherapie bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (intracranial haemorrhages, ICH), die Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban einnehmen (Studie 18-513), vorlegen.</p> <p>Verbliebene Fragen aus der früheren SOB 001: Die Ergebnisse von Studie 14-505 (ANNEXA-4) belegen keine Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-%-Änderung gegenüber Baseline) mit der hämostatischen Wirksamkeit und dem Risiko für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse.</p> <p>Diese Frage steht in direktem Zusammenhang mit der Dosierung, da die Dosierung nur auf dem Biomarker basiert. Hoch- versus niedrigdosierte Behandlungsschemata und die Empfehlung für die Wiederaufnahme der Antikoagulationsbehandlung nach deren Aufhebung bedürfen einer weiteren Prüfung.</p> <p>Die Ergebnisse von Studie 18-513 (ANNEXA-I) sollten die offenen Fragen endgültig klären und zusammen mit den Ergebnissen der abgeschlossenen Modellierungs- und Simulationsansätze die Dosierung rechtfertigen.</p>	<p>Vorlage des Abschluss-berichts zur klinischen Studie bis spätestens 31. Juli 2024</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im EPAR - Public Assessment Report (siehe Abschnitt 2.5 „Risk Management Plan“) entsprechend der RMP-Summary vorgeschlagenen (European Medicines Agency (EMA) 2019, European Medicines Agency (EMA) 2021) Maßnahmen zur Risikominimierung umfassen ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen, sodass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden. In Tabelle 3-23 werden die identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie die Maßnahmen zur Risikominimierung in der Fachinformation für Ondexxya umgesetzt sind (AstraZeneca AB 2023).

Tabelle 3-23: EU-Risk-Management Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Thrombotische Ereignisse	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.8 • Abschnitt 5.1 <p>Zusätzliche Maßnahmen sind in der Packungsbeilage Abschnitt 4 <i>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung</i> beschrieben.</p> <p>Empfehlungen zur Wiederaufnahme einer Antikoagulationsbehandlung sind in folgendem Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 <p>Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.</p>
Antikörperbildung	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind im folgenden Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1 <p>Zusätzliche Maßnahmen sind in der Packungsbeilage Abschnitt 4 <i>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung</i> beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.</p>
Medikationsfehler	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 • Abschnitt 4.9 • Abschnitt 6.6 <p>Zusätzliche Maßnahmen sind in der Packungsbeilage Abschnitt 3 <i>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung</i> beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.</p>
Off-Label-Use bei Patienten, die mit anderen als den angegebenen Antikoagulantien behandelt wurden	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.1 • Abschnitt 4.2 • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 5.1 <p>Zusätzliche Maßnahmen sind in der Packungsbeilage Abschnitt 1 und 2 <i>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung</i> beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.</p>
Erneute Blutungen	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind im folgenden Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 <p>Zusätzliche Maßnahmen sind in der Packungsbeilage Abschnitt 3 <i>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung</i> beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.</p>
Anwendung bei Patienten, die (vor der Behandlung) Vitamin K-Antagonisten, PCC-Produkte, rekombinantes FVIIa, Vollblut oder Plasmafraktionen erhalten; oder geplante Verabreichung dieser Produkte innerhalb von zwölf Stunden mit der Behandlung mit Andexanet alfa	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind im folgenden Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 <p>Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.</p>
Anwendung bei schwangeren oder stillenden Patienten	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 • Abschnitt 5.3 <p>Zusätzliche Maßnahmen sind in der Packungsbeilage Abschnitt 2 <i>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung</i> beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.</p>
Anwendung bei Kindern	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind im folgenden Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 <p>Zusätzliche Maßnahmen sind in der Packungsbeilage Abschnitt 2 <i>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung</i> beschrieben.</p> <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, in denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um diesem</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	Risiko zu begegnen, umfassen eine Unterbrechung des Stillens und werden in folgendem Abschnitt der Fachinformation beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patient:innengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf der Fachinformation zu Ondexxya, den Angaben in Abschnitt 2.5 des EPAR - Public Assessment Report und den Angaben in Annex II der EPAR-Produktinformation (AstraZeneca AB 2023, European Medicines Agency (EMA) 2019, European Medicines Agency (EMA) 2021, European Medicines Agency (EMA) 2023).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. 2023. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014> [Zugriff am: 19.05.2025].
2. European Medicines Agency (EMA). 2019. EPAR–Public Assessment Report [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
3. European Medicines Agency (EMA). 2021. PART VI: Summary of the Risk Management Plan [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/ondexxya-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
4. European Medicines Agency (EMA). 2023. Ondexxya: EPAR Produktinformation [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Messung des Anti-FXa-Ausgangswertes	<p>Seite 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Aufhebung der Apixaban-Wirkung:</p> <p>„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).“</p> <p>Seite 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung:</p> <p>„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).“</p>	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie	<p>Seite 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie:</p> <p>„Nach Verabreichung von Ondexxya und Beendigung 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 (siehe Abschnitt 4.4).“</p>	nein
3	Überwachung thrombotischer Ereignisse	<p>Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Thrombotische Ereignisse:</p> <p>„Über thrombotische Ereignisse wurde nach der Behandlung mit Andexanet alfa berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). 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 wurde eine davon unabhängige, durch Hemmung des <i>tissue factor pathway inhibitor</i> (TFPI) vermittelte, prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa nachgewiesen, die ein Risiko für das Auftreten einer Thrombose darstellen kann. Die Dauer dieser Wirkung bei Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt. Laborparameter wie Anti-FXa-Aktivität, endogenes thrombotisches Potenzial (ETP) oder Thrombosemarker geben hierüber eventuell nicht zuverlässig Aufschluss. Zur Reduktion dieses Risikos soll eine Wiederaufnahme der Antikoagulation</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>erwogen werden, sobald dies nach Beendigung der Behandlung ärztlich angemessen ist.</p> <p>Bei gesunden Probanden wurden nach Andexanet alfa-Gabe zwar dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarkern Prothrombin-fragmente F1+2, TAT und D-Dimer sowie dosisabhängige Abnahmen des TFPI beobachtet, über thromboembolische Ereignisse wurde jedoch nicht berichtet. Bei den in die Studie 14-505 eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen.“</p>	
4	Andere unterstützende Maßnahmen	<p>Seite 2, Abschnitt 4.4, Anwendung von Andexanet alfa zusammen mit anderen unterstützenden Maßnahmen:</p> <p>„Andexanet alfa kann zusammen mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung angewendet werden, die aus medizinischer Sicht geeignet sind.“</p>	nein
5	Behandlung infusionsbedingter Reaktionen	<p>Seite 2, Abschnitt 4.4, Infusionsbedingte Reaktionen:</p> <p>„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. Unter Umständen kann Diphenhydramin gegeben werden.“</p>	nein
Quelle: AstraZeneca AB (2023)			
ETP: Endogenes thrombotisches Potenzial; FXa: Faktor Xa; TAT: <i>Turnaround Time</i> ; TFPI: <i>Tissue factor pathway inhibitor</i>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Information der Fachinformation entspricht dem Stand von Dezember 2023 (AstraZeneca AB 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Es gibt keine zusätzlichen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen bei der Behandlung mit Andexanet alfa, die im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) nicht oder nicht vollständig abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2025 / Quartal 02 (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2025) verwendet.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. 2023. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014> [Zugriff am: 19.05.2025].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Berlin, Stand 2025/Q2 [Online]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf [Zugriff am: 12.05.2025].

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Keine	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt							-	-
In Prozent (%)							-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								
CTIS: <i>Clinical Trials Information System</i> ; LPI: <i>Last Patient In</i> ; LPFV: <i>Last Patient First Visit</i> ; NCT: <i>National Clinical Trial</i> ; SAS: <i>Statistical Analysis System</i>								

Nicht zutreffend.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.