



Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
GTH-Geschäftsstelle, Haus der Verbände
Gertrudenstr. 9, 50667 Köln
Tel. 0221 423346-26
Fax 0221 423346-20
mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO
Bauhofstraße 12, 10117 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. Oktober 2025

Stellungnahme zur erneuten Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V nach Fristablauf

Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation)

veröffentlicht am 1. Oktober 2025

Vorgangsnummer 2025-07-01-D-1217

IQWiG Bericht Nr. 2088

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Andexanet alfa (Ondexxya®).
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Lebensqualität
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
 5. Kombinationstherapie
 6. Diskussion
 7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Andexanet alfa (Ondexxya®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Andexanet alfa ist zugelassen zur Therapie lebensbedrohlicher oder unkontrollierbarer Blutungen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) unter Antikoagulation mit den Anti-Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Sub- gruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	weitere Subgruppe	Zusatznutzen
-	Individualisierte Thera- pie - Prothrombinkom- plexkonzentrate - BSC	gering (intracereb- rale Blutung)	Hinweis	intracerebrale Blutung	geringer	Anhalts- punkt
				alle anderen	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und dem Stand der Versorgung in Deutschland.
- Basis der frühen Nutzenbewertung und des Dossiers ist ANNEXA-1, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Andexanet alfa bei intrakranieller Blutung unter Therapie mit den Anti-Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Etwa drei Viertel der Pat. waren älter als 75 Jahre.
- Andexanet alfa führte zur signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit effektiver Hämostase, definiert durch fehlende Hämatomexpansion, keine neurologische Verschlechterung und keine Notfalltherapie innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung.
- Die Gesamtüberlebensrate wurde nicht gesteigert. Es fehlen Langzeitdaten zur neurologischen Regeneration.
- Der Bericht des IQWiG nimmt die Steigerung der effektiven Hämostase nicht ausreichend wahr.

Der Einsatz von Andexanet alfa bei schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen unter Einnahme der mit den Anti-Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban hat sich im Praxisalltag bewährt, da hierdurch eine verlässliche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung möglich ist. Die Ergebnisse der ANNEXA-I-Studie belegen eine signifikant verbesserte Wirksamkeit von Andexanet alfa bei intrazerebraler Blutung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2. Einleitung

Einführung und Zulassung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) haben in den letzten 15 Jahren die Prophylaxe und Therapie venöser Thrombembolien (VTE) verändert. Bei Pat. mit VTE einschl. Lungenembolien und bei Pat. mit Vorhofflimmern sind sie mindestens so wirksam wie die bisher eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) [1].

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung werden Inhibitoren von Faktor Xa (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) sowie von Thrombin (Dabigatran) unterschieden.

3. Stand des Wissens

Trotz verbesserter Sicherheit der direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren gegenüber Vitamin-K-Antagonisten stellen potenziell lebensbedrohliche Blutungskomplikationen unter Einnahme von Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban eine Herausforderung dar [2]. Das Management von z.B. intrakraniellen Blutungen erfordert ein multimodales, interdisziplinäres Gerinnungsmanagement; eine sofortige wirksame Antagonisierung der antikoagulatorischen Wirkung ist aber zwingende Voraussetzung für eine erfolgreiche Blutungsbehandlung.

Andexanet alfa ist eine rekombinante, inaktive Variante von FXa mit nahezu fehlender prokoagulatorischer Aktivität. Es bindet die direkten FXa-Inhibitoren kompetitiv und reversibel [3-5]. Andexanet alfa wird intravenös entweder niedrigdosiert als Kurzinfusion (Bolus) über 15 Minuten oder hochdosiert über 30 Minuten infundiert. Es schließt sich jeweils eine niedrig- bzw. hochdosierte Infusion von Andexanet alfa für 2 Stunden an.

Daten zu Andexanet alfa sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Andexanet alfa bei akuten, schweren Blutungen unter Therapie mit FXa-Inhibitor

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Effektive Hämostase nach 12 h ²	keine Hämatom-Expansion ³	ÜL ⁴
ANNEXA-1 [6], Dossier	akute intrazerebrale Blutung	Standard-behandlung	Andexanet alfa	471	52,4 vs 62,7 ⁵ 1,19 ⁶ p = 0,0244	57,9 vs 71,0 1,22 p = 0,0031	28,0 vs 26,3 n. s. ⁷
Connolly, 2019 [5]	akute schwere Blutung unter Therapie mit FXa-Inhibitor	-	Andexanet alfa	352	81,9		

¹ N - Anzahl Patientinnen und Patienten; ² Effektive Hämostase – Erfüllung von drei verschiedenen Schwellenwerten: keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung und keine neurologische Verschlechterung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores von ≥ 7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung und keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung, in %; ³ >35%, in %; ⁴ ÜL – 30-Tage-Mortalität; in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Andexanet alfa

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die ZVT entspricht dem aktuellen Therapiestandard.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ANNEXA-1. Pat. mit intracerebraler Blutung unter Therapie mit einem Faktor Xa-Inhibitor wurden randomisiert zwischen

- Andexanet alfa
- Standardtherapie.

Über 74% der Pat. waren im Alter ≥ 75 Jahre.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Grundlage des Dossiers ist der erste Datenschnitt vom 31. Mai 2023 für die Studienpopulation.

Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die 30-Tage-Mortalität wurde durch Andexanet alfa nicht gesenkt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Hämostase nach 12 Stunden

Effektive Hämostase war definiert durch die Erfüllung drei Schwellenwerten:

- keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung und
- keine neurologische Verschlechterung 12 Stunden nach Randomisierung und
- keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung.

Dieses Kriterium wurde signifikant häufiger im Andexanet-Arm erreicht (HR 1,19; p=0,0024; Differenz 10,3%).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden nur unvollständig erhoben, insbesondere fehlen Daten zur Baseline.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Andexanet-Arm bei 46,4% vs 37,1% in der Standardbehandlung (HR 1,25; p=0,394). Von besonderer Bedeutung sind thromboembolische Ereignisse. Die Rate von Pat. mit >1 thrombotischem Ereignis lag bei 10,3% im Andexanet-Arm vs. 5,7% in der Kontrolle.

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Er stellt keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Studienarmen fest. Die Abgrenzung der Subgruppe von Pat. mit intrakranieller, aber nicht intracerebraler Blutung erscheint aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zielführend.

5. Diskussion

Eine intracerebrale Blutung unter Antikoagulation ist eine lebensbedrohliche und langfristig morbiditäts-trächtige Komplikation. Die erste frühe Nutzenbewertung von Adexanet alfa wurde auf der Basis einer nicht randomisierten Studie durchgeführt, da wegen der Lebensbedrohlichkeit der Blutungskomplikationen initial die Durchführung randomisierter Studien mit Andexanet alfa als unethisch bewertet wurde.

Inzwischen haben sich in der Versorgung von Patienten unter oralen Faktor Xa-Inhibitoren andere Strategien einschl. der Gabe von Prothrombinkonzentraten etabliert, so dass sich die Einstellung der

Experten zur Durchführung randomisierter Studien geändert hat. Gleichzeitig wurden auch Pat. unter Therapie mit Edoxaban als drittem zugelassenen Antikoagulant dieser Substanzklasse aufgenommen.

Der Einsatz von Andexanet alfa bei schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen unter Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban hat sich im Praxisalltag bewährt, da hierdurch eine verlässliche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung (sog. Reversal) möglich ist. Die Ergebnisse der ANNEXA-I-Studie belegen eine signifikant verbesserte Wirksamkeit von Andexanet alfa bei intrazerebraler Blutung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, selbst wenn diese mit (einem für die untersuchte Indikation nicht zugelassenen) Prothrombinkomplex-Konzentrat durchgeführt worden ist.

Der in ANNEXA-I untersuchte kombinierte Endpunkt einer effektiven Hämostase stellt neben der hocheffizienten Antagonisierung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma einen klinisch relevanten Endpunkt dar, weil insbesondere die Vermeidung einer Hämatomexpansion für das längerfristige Outcome der Betroffenen von kritischer Bedeutung ist. Die Rate kritischer Nebenwirkungen wurde durch Andexanet alfa gesenkt.

6. Literatur

1. [065-002I_S2k_Venenthrombose-Lungenembolie_2023-09.pdf](#)
2. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Esayama T, Lim W: The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 124:2405-2458, 2014. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-590323>
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al.: Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 373:2413-2424, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510991](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991)
4. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom J, et al.: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 375:1131-1141, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887)
5. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 380:1326-1335, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814051](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051)
6. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT et al.: Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 390:1745-1755, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2313040](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313040)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum, Hamburg), Prof. Dr. Hanno Riess (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.