

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10587 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. Dezember 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa

veröffentlicht am 2. Dezember 2019

Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487

IQWiG Berichte Nr. 849

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. Veränderung der Anti-FXa-Aktivität
 4. 3. 2. Wirksamkeit der Hämostase
 4. 3. 3. Mortalität
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 5. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zum Einsatz von Andexanet alfa (Ondexxya®). Andexanet alfa ist zugelassen zur Therapie lebensbedrohlicher oder unkontrollierbarer Blutungen unter Antikoagulation mit Apixaban oder 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

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-

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-4, eine internationale, multizentrische, offene, nicht-randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Andexanet alfa..
- Die intravenöse Gabe von Andexanet alfa führt bei Patienten mit unkontrollierten, lebensbedrohlichen Blutungen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban zur raschen Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und zum Erreichen einer effektiven Hämostase. Entscheidend für die Bewertung von Andexanet alfa ist die klinische Wirksamkeit.
- Schwere Nebenwirkungen sind thrombotische Ereignisse, sie traten bei 10% der Patienten auf.

Andexanet alfa ist ein wichtiges Arzneimittel zur Beherrschung von lebensbedrohlichen Blutungen bei Patienten unter Antikoagulation mit FXa-Inhibitoren. Ob es einer optimalen, supportiven Strategie mit Gabe von Prothrombinkonzentraten überlegen ist, ist angesichts der bisher vorliegenden Daten nicht bewertbar. Auch Hinweise aus Fallserien zur Wirksamkeit der PPSB-Gabe lassen diese Frage offen. Ergebnisse der jetzt laufenden Phase-III-Studie können diese Fragen beantworten.

2. Einleitung

Einführung und Zulassung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) haben in den letzten 10 Jahren die Prophylaxe und Therapie venöser Thrombembolien verändert. Bei Patienten mit venösen Thrombembolien einschl. Lungenembolien und bei Patienten mit Vorhofflimmern sind sie mindestens so wirksam wie die bisher eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten (VKA), in der Mehrzahl der großen randomisierten Studien waren sie wirksam und sicher. Für die Patienten sind sie komfortabler aufgrund der oralen Applikation und der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Laborkontrollen, wenn eine normale oder nur mäßig eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt.

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

3. Stand des Wissens

Gefürchtete Nebenwirkung jeder Antikoagulation sind unkontrollierte Blutungen. Insgesamt treten schwere und lebensbedrohliche unter DOAK seltener als unter VKA auf [1]. In einer systematischen Übersicht von 12 randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit venösen Thrombembolien (n = 7)

und Vorhofflimmern (n = 5) wurde das Risiko intrazerebraler Blutungen unter DOAK um >50% gegenüber VKA reduziert [2], siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Blutungsrisiko unter DOAK im Vergleich mit VKA [1]

Study (anticoagulant tested)	Publication year	Indication for anticoagulation	Age of patients on DOAK/VKA	Major bleeding HR (95% CI)	Intracranial bleeding HR (95% CI)	Major GI bleeding HR (95% CI)	Fatal bleeding HR (95% CI)
RE-COVER (dabigatran) [75]	2009	Proximal DVT or PE	55.0 ± 15.8/54.4 ± 16.2	0.83 (0.46–1.49)	0.14 (0.01–2.74)	1.79 (0.60–5.32)	0.99 (0.06–15.86)
RE-LY (dabigatran) [2]	2009	AF, ≥ 1 risk factor	71.4 ± 8.6/71.6 ± 8.6	0.88 (0.78–0.98)	0.37 (0.27–0.50)	1.30 (1.07–1.56)	0.65 (0.43–0.99)
RE-MEDY (dabigatran) [76]	2013	Proximal DVT or PE	55.4 ± 15.0/53.9 ± 15.3	0.52 (0.27–1.01)	0.50 (0.09–2.72)	0.62 (0.20–1.90)	0.33 (0.01–8.15)
RE-COVER II (dabigatran) [10]	2014	Proximal DVT or PE	54.7 ± 16.2/55.1 ± 16.3	0.69 (0.36–1.32)	1.01 (0.14–7.14)	0.60 (0.22–1.66)	0.34 (0.01–8.24)
ROCKET AF (rivaroxaban) [4]	2011	Non-valvular AF, CHADS ₂ score ≥ 2	73 (65–78)†/73 (65–78)†	0.87 (0.52–1.45)	0.66 (0.47–0.92)	1.46 (1.19–1.78)	0.49 (0.31–0.78)
EINSTEIN-PE (rivaroxaban) [77]	2012	Acute PE	57.9 ± 7.3/57.5 ± 7.2	0.50 (0.31–0.80)	0.25 (0.07–0.88)	Not reported	0.66 (0.11–3.97)
J-ROCKET AF (rivaroxaban) [78]	2012	Non-valvular AF, ≥ 2 risk factors	71.0 (34–89)†/71.2 (43–90)†	0.87 (0.52–1.45)	0.50 (0.17–1.45)	0.50 (0.19–1.32)	0.33 (0.03–3.20)
EINSTEIN-DVT (rivaroxaban) [79]	2010	Proximal DVT without symptomatic PE	55.8 ± 16.4/56.4 ± 16.3	0.70 (0.35–1.28)	1.00 (0.14–7.06)	0.57 (0.30–1.08)	0.20 (0.02–1.70)
ARISTOTLE (apixaban) [5]	2011	AF, ≥ 1 risk factor	70(63–76)†/ 70(63–76)†	0.70 (0.61–0.81)	0.42 (0.31–0.59)	0.88 (0.65–1.14)	0.62 (0.40–0.94)
AMPLIFY (apixaban) [7]	2013	Proximal DVT or PE	57.2 ± 16/56.7 ± 16	0.31 (0.17–0.55)	0.50 (0.13–2.01)	0.39 (0.16–0.93)	0.50 (0.05–5.54)
ENGAGE-AF-TIMI-48 (edoxaban) [6]	2013	AF, CHADS ₂ score ≥ 2	72 (64–78)†/72 (64–78)†	0.64 (0.57–0.72)	0.39 (0.30–0.50)	0.95 (0.80–1.13)	0.45 (0.31–0.65)
HOKUSAI-VTE (edoxaban) [8]	2013	Proximal DVT or PE	55.7 ± 16.3/55.9 ± 16.2	0.85 (0.60–1.21)	0.28 (0.10–0.75)	Not reported	0.20 (0.04–0.91)

†Median (minimum–maximum)

AF — atrial fibrillation; CI — confidence interval; DVT — deep vein thrombosis; GI — gastrointestinal; HR — hazard ratio; PE — pulmonary embolism; VKA — vitamin K antagonist

Auch unter DOAK besteht das Risiko schwerer und unkontrollierbarer Blutungen. Beobachtungen aus der Versorgung zeigen, dass die eingesetzten Strategien bei Blutungen sehr unterschiedlich sind. Empfehlungen wurden von der EHRA regelmäßig den verfügbaren Möglichkeiten angepasst. Eingesetzt werden zusätzlich zu Methoden der lokalen Blutstillung, Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs wie die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch Prothrombinkonzentrate. Das mittlere Alter der behandlungsbedürftigen Patienten mit kritischen Blutungen unter DOAK lag über 80 Jahre.

Die Sorge vor lebensbedrohlichen Blutungen kann den Einsatz von DOAK begrenzen. Deshalb werden auch spezifische Strategien zur Inaktivierung von DOAK entwickelt. Tabelle 3 zeigt den Status der Entwicklung und Zulassung von Antidot.

Tabelle 3: Spezifische Antidote gegen DOAK

DOAK	Antidot	Substanzklasse	Wirkmechanismus	Zulassungsstatus	
				FDA ¹	EMA ²
Dabigatran	Idarucizumab	Antikörper	Irreversible und spezifische Bindung von Dabigatran	Oktober 2015	November 2015
Apixaban	Andexanet alfa	modifizierter, rekombinanter FXa	Kompetitive und reversible Bindung von FXa Inhibitoren, niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux	Mai 2018	April 2019
Rivaroxaban				-	-
Edoxaban				-	-
alle	Ciraparantag	L-Arginin mit Piperazin-Linker	Bindung von FXa Inhibitoren, FIIa Inhibitoren und Heparin	-	-

¹ FDA – Food and Drug Administration; ² EMA – European Medicines Agency;

Andexanet alfa ist eine rekombinante, inaktive Variante von FXa mit nahezu fehlender prokoagulatorischer Aktivität. Es bindet die direkten FXa-Inhibitoren kompetitiv und reversibel [3]. 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. Durch die Bindung an Andexanet alfa stehen die FXa-Inhibitoren nicht frei im Plasma zur Verfügung, und können dadurch den natürlichen FXa nicht mehr hemmen. Der Einfluss von Andexanet alfa auf die Anti-FXa-Aktivität war zunächst in einer randomisierten Studie an „gesunden“ Freiwilligen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban getestet worden [4]. Daten der offenen Studie bei Patienten mit schweren, lebensbedrohlichen Blutungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Andexanet alfa in der Erstlinientherapie der CLL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Anti-FXa-Aktivität ²	Hämostase nach 12 Stunden ³	ÜL ⁴
Connolly, 2019 [5]	akute schwere Blutung unter Therapie mit FXa-Inhibitor ⁵	-	Andexanet alfa	352	Apixaban -93,4 Rivaroxaban -92,5	81,9	15,3

¹ N - Anzahl Patienten; ² Anti-FXa-Aktivität unter Therapie im Verhältnis zum Ausgangswert (Baseline); ³ Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa, in %; ⁴ ÜL – 30 Tage Mortalität, in %; ⁵ Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Enoxaparin; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung von Andexanet alfa

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung einer „optimierten Standardtherapie“ ist eine angemessene ZVT.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ANNEXA-4, einer einarmigen, nicht randomisierten, unverblindeten Studie bei erwachsenen mit akuter schwerer Blutung unter Therapie mit einem FXa-Inhibitor. Die Patienten teilten sich folgendermaßen auf:

- Apixaban 55,1%
- Rivaroxaban 36,5%
- Edoxaban 2,8%
- Enoxaparin 5,7%

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 28. November 2018. Eine anderweitige Aussage im Dossier (Seite 1013: 28. November 2019) wird als Schreibfehler gewertet.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Veränderung der Anti-FXa-Aktivität

Die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität nach Bolusgabe bzw. am Ende der Adexanet alfa Infusion gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich eine hochgradige Reduktion der FXa-Aktivität. Im Vergleich von Patienten mit niedriger Dosis (297 Patienten) und hoher Dosis (55 Patienten) zeigte sich eine numerisch etwas höhere Reduktion bei Patienten mit hoher Dosis, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch zwischen Apixaban- und Rivaroxaban-Patienten waren die Unterschiede nicht signifikant. Nach Ende der Adexanet alfa Infusion wurden wieder Anti-Xa-Aktivitäten im Patientenplasma gemessen.

4. 3. 2. Erreichen einer effektiven Hämostase

Zweiter primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Erreichen einer guten oder ausgezeichneten hämostatischen Wirksamkeit 12 Stunden nach Infusion von Adexanet alfa. Die Parameter der hämostatischen Wirksamkeit waren präspezifiziert. Dazu gehörten serielle CT- oder MRT-Untersuchungen bei intrakraniellen Blutungen, Überwachung sichtbarer Blutungen, klinische Symptomatik, und Überwachung nicht sichtbarer Blutungen mittels Hämoglobingehalt und Hämatokrit.

Bei 204 von 249 auswertbaren Patienten (82%) wurde unter Adexanet alfa eine gute oder ausgezeichnete Wirksamkeit erzielt.

4. 3. 3. Mortalität

In ANNEXA-4 wurden verschiedene, sekundäre Endpunkte erhoben. Dazu gehörte die 30-Tage Mortalität. Sie lag bei 15,3%.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Bei 34 Patienten (10%) traten thrombotische Ereignisse auf. Am häufigsten waren Schlaganfall (14 Patienten) und eine tiefe Venenthrombose (13), gefolgt von Myokardinfarkt (7) und Lungenembolie (5). Zwei Patienten hatten eine Infusionsreaktion. Antikörper gegen Adexanet alfa wurden bei keinem Patienten nachgewiesen.

4. 3. 5. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Im Wesentlichen werden die vorgelegten Daten aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms nicht zur Anerkennung eines Zusatznutzens akzeptiert. Patienten waren in die Erstellung des Berichtes nicht einbezogen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die direkten oralen Antikoagulantien haben sich in relativ kurzer Zeit bei Patienten mit venösen Thrombembolien und mit Vorhofflimmern etabliert. Wesentliche Gründe sind die überzeugende Sicherheit, die hohe Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Laborkontrollen zur Therapiesteuerung. Schwerwiegende Komplikationen unter der Therapie mit DOAK sind unkontrollierte, lebensbedrohliche Blutungen. Die Sorge vor dieser Komplikation kann auch den Einsatz der DOAK begrenzen.

Zur Beherrschung von Blutungskomplikationen wurden verschiedene Antidote konzipiert. Dazu gehört Adexanet alfa. Adexanet alfa ist während der Applikation effektiv mit mehr als 90 %iger Reduktion der Anti-FXa-Aktivität im Plasma. Laboranalytisch ist der Effekt zeitlich limitiert, nach Infusionsende

werden rasch Anti-Xa-Plasma-Aktivitäten gemessen, die dem spontanen Plasmaspiegelabfall ohne Aa entsprechen. Die Reduktion der Anti-FXa-Aktivität hat keine, bzw. nur eine moderate Korrelation zur klinischen Wirksamkeit. Andexanet alfa ist gut verträglich.

Die Indikation wurde auf Blutungen unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban begrenzt, da zum Einsatz unter Edoxaban nur wenige Daten im Rahmen der Zulassungsstudie erhoben wurden

Wegen der Lebensbedrohlichkeit der Blutungskomplikationen wurde initial die Durchführung randomisierter Studie mit Andexanet alfa als unethisch problematisch bewertet. 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.

Andexanet alfa ist ein wichtiges Arzneimittel zur Beherrschung von lebensbedrohlichen Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban/Faktor Xa-Inhibitoren. Ob es einer optimalen, supportiven Strategie mit Gabe von Prothrombinkonzentraten überlegen ist, ist angesichts der bisher vorliegenden Daten nicht bewertbar.

6. Literatur

1. Crowther M, Cuker A: How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Dardiologia Polska* 77:3-11, 2019. DOI: [10.5603/KP.a2018.0197](https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0197)
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:
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:
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:

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophilizentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Hanno Riess (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttnert
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand