

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Andexanet alfa (Ondexxya®)*

Portola Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

*Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer 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**

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Definition schwerer Blutungen gemäß den Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase.....	13
Tabelle 3-2: Hochrechnung der Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017.....	20
Tabelle 3-3: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017 .....	23
Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017 .....	24
Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017 .....	26
Tabelle 3-6: Tatsächliche und prognostizierte Einwohnerzahlen der deutschen Gesamtbevölkerung von 2014 bis 2024 .....	29
Tabelle 3-7: Entwicklung und Prognose der Patientenzahl unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung .....	30
Tabelle 3-8: Entwicklung und Prognose der Patientenzahl mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung .....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-10: Schwere Blutungen während der Behandlung mit Apixaban und/oder Rivaroxaban im Jahr 2017 stratifiziert nach Blutungslokalisation .....	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	57

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	58
Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV pro Patient und Jahr .....	59
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV insgesamt .....	59
Tabelle 3-22: EU-Risk-Management Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung .....	70
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	75

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Verordnung von Antikoagulantien in Deutschland 2006 bis 2017 .....	12
Abbildung 3-2: Herleitung der Zielpopulation von Andexanet alfa .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Code
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
d. h.	das heißt
dt.	deutsch
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
ETP	endogenes thrombotisches Potenzial
et al.	und andere
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
FDA	Food and Drug Administration
FXa	Faktor-Xa
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEK	Gemeinsames Europäisches Kaufrecht
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hg	Quecksilber (lateinisch: hydrargyrum)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IU	International Unit
i. v.	intravenös

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
k	Fallzahl
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LE	Lungenembolie
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mRS	modifizierte Rankin-Skala (modified Rankin-Score)
N	Gruppengröße
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PK	Pharmakokinetik
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
TVT	Tiefe Venenthrombose
USA	United States of America
VKA	Vitamin K-Antagonisten
vs.	versus
WS	Wanderungssaldo
z. B.	zum Beispiel
zzgl.	zuzüglich
µm	Mikrometer

### 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)

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- bzw. 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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.

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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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 Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1).

Für diese Patientenpopulation wird eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen (2).

### 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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) vom 17.06.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-078) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen festgelegt. Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen (2).

*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 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend. Der pharmazeutische Unternehmer folgt der Empfehlung des G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 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 (1).

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 17.06.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-B-078 entnommen (2).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Andexanet alfa - (Beratungsanforderung 2019-B-078). 2019.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

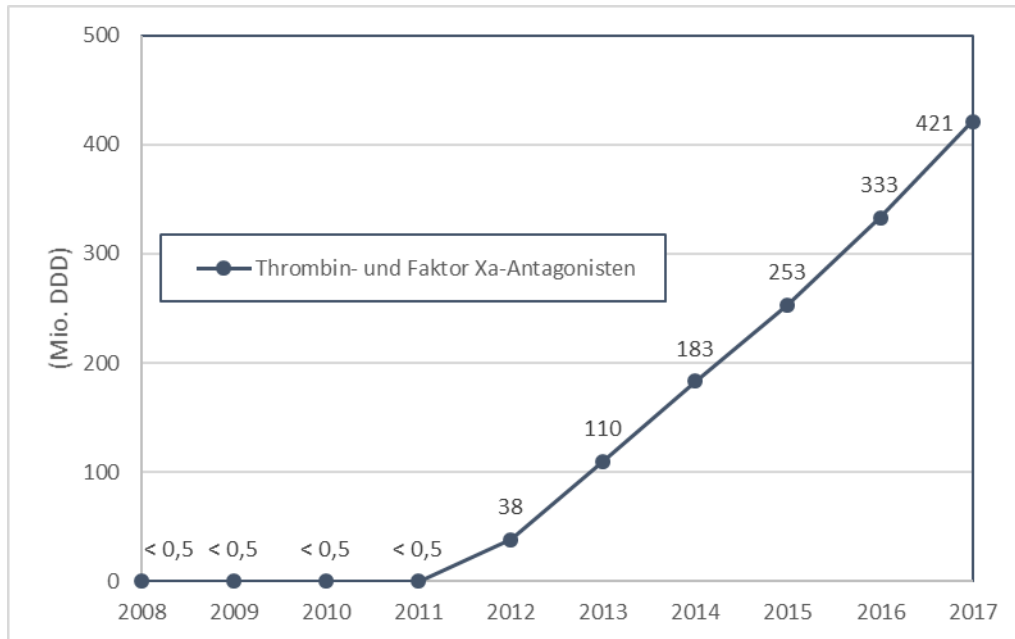
### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*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.*

#### Allgemeiner Überblick

Die Gabe von oralen Antikoagulantien ist unter anderem für Patienten mit Vorhofflimmern zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien, zur Behandlung von venösen Thromboembolien und bei Herzklappenersatz indiziert (1). Eine Therapie mit Antikoagulantien und die damit verbundene Inhibition der Koagulation geht jedoch immer mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Bei der Verordnung findet daher eine Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt zwischen der Prophylaxe von Schlaganfällen sowie systemischen Embolien und einem erhöhten Blutungsrisiko statt.

Aktuell stehen in Deutschland Vitamin K-Antagonisten (VKA) und Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) zur Verfügung (1). Die Verwendung von VKAs erfordert regelmäßige Überwachungen und Dosisanpassungen, jedoch ist eine spezifische Aufhebung der Wirkung durch die Gabe von Vitamin K oder Gerinnungsfaktoren möglich (2). Seit 2010 sind NOAKs in Europa zugelassen. Sie weisen gegenüber VKAs Vorteile auf, da weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten auftreten, die antikoagulierende Wirkung schnell und verlässlich eintritt und die Wirkung unabhängig von über die Nahrung aufgenommenem Vitamin K ist (2). In Deutschland steigt daher die Anzahl an verordneten NOAKs seit 2012 deutlich (Abbildung 3-1) (3). Auch wenn NOAKs im Vergleich zur bisher üblichen Therapie mit VKAs (z. B. Warfarin) weniger Blutungen, insbesondere Hirnblutungen, zur Folge haben, kommt es unter der Einnahme von FXa-Inhibitoren noch immer zum Auftreten schwerer und zum Teil lebensbedrohlicher Blutungen (2, 4). Da bisher kein spezifisches Antidot für die Aufhebung der Wirkung von FXa-Inhibitoren zur Verfügung steht, besteht bei vielen Patienten und Ärzten die Sorge, dass schwere Blutungen in Notfallsituationen nicht hinreichend behandelt werden können (2, 5).



Quelle: adaptiert nach Schwabe et al. (3)

Abbildung 3-1: Verordnung von Antikoagulantien in Deutschland 2006 bis 2017

### Pathophysiologie und Ätiologie der Erkrankung

Bei der Zielpopulation von Andexanet alfa handelt es sich um erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (6).

Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG) und Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>, Bayer AG) sind hochselektive, direkte FXa-Inhibitoren, die zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (z. B. kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus), zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE angewendet werden (7, 8). Unter der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban besteht aufgrund der Inhibition der Koagulation das Risiko, dass Blutungen spontan oder aufgrund eines traumatischen Ereignisses auftreten (5, 9-11). Diese Blutungen können unkontrollierbar und lebensbedrohlich sein.

Modifizierbare Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen unter der Einnahme von NOAKs sind Bluthochdruck (systolisch > 160 mm Hg), Einnahme von Medikamenten, die das Auftreten von Blutung begünstigen (z. B. Aspirin, nichtsteroidale Antirheumatika) und exzessiver Alkoholkonsum (12, 13). Unter potenziell modifizierbare Risikofaktoren fallen das Vorliegen einer Anämie, eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion und eine verringerte Thrombozytenzahl (13). Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen gehören das vorherige Auftreten von schweren Blutungen oder eines Schlaganfalls sowie ein höheres Alter (13). Es ist zu beachten, dass nach Absetzen der NOAKs bei eingeschränkter Nierenfunktion die Zeitspanne, bis die antikoagulierende Wirkung abnimmt, verlängert ist (2).

### ***Klassifikation der Blutungsschwere***

Schwere Blutungen sind gemäß der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Blutungen, die zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, chronische Folgeerkrankungen verursachen oder hohe Ressourcen im Gesundheitswesen verbrauchen. Eine Blutung wird als schwer klassifiziert, sobald eines der drei in Tabelle 3-1 aufgeführten Kriterien zutrifft (14).

Tabelle 3-1: Definition schwerer Blutungen gemäß den Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase

<b>Kriterium</b>	
<b>1</b>	Blutungen mit tödlichem Verlauf
<b>2</b>	Symptomatische Blutungen in kritischen Körperregionen oder Organen (z. B. intrakraniell, intraspinal oder intraartikulär)
<b>3</b>	Blutungen, die zu einem Abfall des Hämoglobinspiegels von $\geq 20$ g/l (1,24 mmol/l) oder zu der Notwendigkeit von zwei oder mehr Bluttransfusionen (Vollblut oder Erythrozyten) führen
Quelle: Schulmann und Kearon (14).	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

***Häufigkeit schwerer Blutungen unter der Einnahme von direkten FXa-Inhibitoren***

Zur Häufigkeit, Schweregrad und Art der Blutungen unter der Einnahme von direkten FXa-Inhibitoren geben die Zulassungsstudien ARISTOTLE (für Apixaban) und ROCKET (für Rivaroxaban) Aufschluss: In den Zulassungsstudien wurden schwere Blutungen bei 3,6 % der Patienten (15) bzw. bei 2,13 % Patienten pro Jahr (15, 16) während der Einnahme von Apixaban und bei 5,6-5,9 % der Patienten (17, 18) bzw. 3,6 % Patienten pro Jahr (18) während der Einnahme von Rivaroxaban beobachtet. Laut des in Deutschland geführten Dresdner NOAK-Registers beträgt die Rate an schweren Blutungen unter Rivaroxaban 3,4 % pro Jahr (5). Am häufigsten treten schwere gastrointestinale Blutungen (Apixaban: 32,1 %, Rivaroxaban: 49,9 %) oder schwere intrakranielle Blutungen auf (Apixaban: 15,9 %, Rivaroxaban: 12,8 %) (16, 17). Weiterhin wurden schwere rektale, intraspinale und retroperitoneale Blutungen festgestellt (15, 17). Ein Großteil der Blutungen tritt spontan auf und nur ein geringer Anteil wird durch Traumata ausgelöst (5, 9-11). Es wird geschätzt, dass 2017 in Deutschland bei 4.745 – 31.484 Patienten (Spanne: 4.126 – 33.177) Blutungen aufgrund der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban aufgetreten sind (19).

***Klinisches Bild und Prognose***

Das klinische Bild von FXa-Inhibitor-induzierten Blutungen ist äußerst divers, da die Blutungen in unterschiedlichen Körperregionen auftreten können. Es können intrakranielle Blutungen, andere Blutungen des zentralen Nervensystems (intraokular, spinal), Herzbeutelamponaden, intra-abdominelle Blutungen oder ein Hämatothorax auftreten (20). Die unterschiedlichen Blutungen äußern sich in verschiedenen Symptomen, wie Kopfschmerz, neurologischen Einschränkungen, Rückenschmerzen, Lungenversagen, Kurzatmigkeit, Taubheitsgefühl, Tachykardie, Schmerzen oder Schwellungen (20). Die meist gefürchtetste Komplikation bei der Einnahme von FXa-Inhibitoren ist das Auftreten von intrakraniellen Blutungen (20). Die Mortalität bei intrakraniellen Blutungen erreicht Raten von bis zu 50 % und ist somit deutlich höher verglichen mit den Mortalitätsraten bei anderen Blutungsereignissen (15, 17, 20-22). Zudem besteht bei intrakraniellen Blutungen das Risiko von langfristigen neurologischen Einschränkungen oder Stupor (20). In einer Pharmakovigilanzstudie in den USA wurde gezeigt, dass nach dem Auftreten schwerer Blutungen unter der Einnahme von Rivaroxaban etwa 22 % der Patienten in einer anderen Einrichtung (z. B. Pflegeeinrichtung oder Hospiz) weiterbehandelt werden mussten (23). In einer Publikation von Purrucker et al. konnte gezeigt werden, dass 65 % der überlebenden Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen unter Behandlung mit „Best Supportiv Care“ (einschließlich Prothombinkomplex-Konzentrat [PPSB]) ein schlechtes Outcome gemäß modifizierter Rankin-Skala (modified Rankin-Score, mRS) (mRS = 3-6) hatten (24). Eine Bewertung von 3-6 auf der mRS bedeutet, dass die Patienten auf fremde Hilfe zur Bewältigung ihres Alltags angewiesen sind.

In der Zulassungsstudie des FXa-Inhibitors Apixaban (ARISTOTLE) betrug die 30-Tage-Gesamtmortalitätsrate bei Apixaban-Patienten mit schweren Blutungskomplikationen 11,0 % (15). Dabei betrug die 30-Tage Gesamtmortalität für Patienten mit intrakraniellen Blutungen 45,3 % (22). In der Zulassungsstudie des FXa-Inhibitors Rivaroxaban (ROCKET-AF) betrug die 30-Tage-Gesamtmortalitätsrate bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen 48,0 % (25). In einer prospektiven Studie (ORal ANticoagulant aGEnt-associated bleeding events reporting system, ORANGE Studie) zum klinischen Outcome von schweren Blutungen ausgelöst durch die Einnahme von oralen Antikoagulantien, die im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde, betrug die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts 20,9 % und lag bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen sogar bei 32,7 % (21). Diese Daten zeigen, dass die Prognose beim Auftreten schwerer Blutungen als Komplikation der Einnahme von FXa-Inhibitoren mit den aktuell verfügbaren Behandlungsmethoden ungünstig ist.

### **Behandlung schwerer Blutungen unter der Einnahme von direkten FXa-Inhibitoren**

Ziel der Behandlung schwerer Blutungen ist die Verhinderung des Todes sowie die Vermeidung langfristiger Schäden, bei intrakraniellen Blutungen insbesondere die Vermeidung langfristiger kognitiver und körperlicher Einschränkungen durch eine Vermeidung oder Hemmung des Hämatomwachstums. Hierfür ist bei schweren Blutungen unter FXa-Inhibitoren eine möglichst schnelle und spezifische Aufhebung der Gerinnungshemmung anzustreben und damit das Erreichen einer Hämostase und die Stillung der Blutung.

Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban steht bisher nicht zur Verfügung (12, 13). Zudem ist bisher kein Arzneimittel spezifisch für die Behandlung von schweren Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban zugelassen, weshalb die Therapie lebensbedrohlicher Blutungen daher bisher auf unterstützende Standardmaßnahmen beschränkt ist. Eine mechanische und chirurgische Blutstillung in Kombination mit einer Flüssigkeitssubstitution und/oder Bluttransfusion wird empfohlen (12, 13). Bei lebensbedrohlichen NOAK-induzierten Blutungen wird die Verabreichung von PPSB (12, 13, 26, 27) oder aktiviertem PPSB (12, 27) empfohlen, wobei beide Medikamente nicht im Anwendungsgebiet zugelassen sind (28, 29). Des Weiteren wird rekombinanter Faktor VIIa, ebenfalls nicht im Anwendungsgebiet zugelassen, empfohlen (26). In zahlreichen Leitlinien wird, sofern verfügbar und zugelassen, bereits die Behandlung mit dem Antidot Andexanet alfa empfohlen (12, 30-35). Nachdem die Blutung erfolgreich gestillt wurde, muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, bevor mit der erneuten Einnahme von NOAKs begonnen wird (20).



Generell soll beim Auftreten von Blutungen unter der Einnahme von direkten FXa-Inhibitoren eine Anamnese durchgeführt werden, bei welcher Risikofaktoren erfasst werden und abgeklärt wird, welche FXa-Inhibitoren zu welchem Zeitpunkt in welcher Dosierung eingenommen wurden (13, 27, 36). Dies ist jedoch aufgrund des akut lebensbedrohlichen sowie der meist nicht überall verfügbaren Tests teilweise nicht möglich. Falls die Einnahme der FXa-Inhibitoren weniger als vier Stunden zurück liegt, kann eine Magenspülung oder Aktivkohleverabreichung eine weitere Absorption der FXa-Inhibitoren abschwächen (13). Eine erneute Einnahme von FXa-Inhibitoren soll verschoben werden. Im Blutbild sollen Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl und die Nierenfunktion bestimmt werden (13). Sofern ein Test verfügbar ist, kann die Anti-FXa-Aktivität bestimmt werden (13).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.*

Die FXa-Inhibitoren Apixaban oder Rivaroxaban werden bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (z. B. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus), zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE eingesetzt. Aufgrund der steigenden Inzidenzraten dieser Primärerkrankungen (20), steigt auch der Anteil an Patienten, die auf die Einnahme von FXa-Inhibitoren angewiesen sind. 2017 wurde in Deutschland 1,67 Millionen Patienten Apixaban oder Rivaroxaban verordnet (19). Ein Antidot, um die Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aufzuheben, ist bisher jedoch nicht verfügbar.

Eine lebensbedrohliche Komplikation unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban ist das Auftreten von schweren Blutungen (15, 17), die mit den bisher zur Verfügung stehenden unspezifischen, unterstützenden Maßnahmen schwer kontrollierbar sein können. Besonders deutlich zeigt sich der therapeutische Bedarf bei intrakraniellen Blutungen. Unter Verwendung der aktuellen Therapiemaßnahmen wurde in den Zulassungsstudien von Apixaban und Rivaroxaban bei Auftreten von intrakraniellen Blutungen eine 30-Tages-Mortalitätsrate von 45,3 % bzw. 48,0 % berichtet (22, 25). In der ORANGE Studie betrug die Mortalität bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen während des Krankenhausaufenthalts 32,7 % (21). Die überlebenden Patienten mit NOAK-assoziierten intrakraniellen Blutungen tragen oft langfristig kognitive und körperliche Einschränkungen davon (24).

Die Körperregion und Symptome der Blutungen können sehr unterschiedlich sein (20). Aus diesem Grund gibt es keine einheitlichen Behandlungsstandards für lebensbedrohliche Blutungen. In Deutschland ist keine spezifische wirksame Therapie zur Behandlung von FXa-Inhibitor-assoziierten lebensbedrohlichen Blutungen zugelassen. Bisher stehen zur Therapie lediglich unterstützende Standardmaßnahmen im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung zur Verfügung (12). Es wird die Gabe nichtspezifischer hämostatischer Faktoren, wie (aktivierte) PPSB und rekombinatem Faktor VIIa empfohlen (12, 13, 26, 27). Für diese trotz fehlender Zulassung zur Anwendung kommenden Arzneimittel liegt jedoch keine ausreichende Evidenz für die therapeutische Wirksamkeit im Anwendungsgebiet vor. In einer retrospektiven Studie, die Ergebnisse des RETRACE-II-Registers (geRman-wide mulTicenter Analysis of oRal Anticoagulation-associated intraCerebral hEmorrhage II, NCT03093233) berichtet, wurde der Einfluss von einer Behandlung mit PPSB auf die Hämatomvergrößerung bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit NOAK untersucht. Im Rahmen dieser Studie konnte keine signifikante Reduktion der Hämatomvergrößerung, sowie der Mortalität durch PPSB belegt werden (37). Die Behandlung mit nichtspezifischen hämostatischen Faktoren erhöht zudem das Risiko für thrombotische Ereignisse (2).

Ein spezifisches Antidot, wie Andexanet alfa, weist gegenüber diesen unspezifischen Behandlungsmöglichkeiten den Vorteil auf, dass die antikoagulierende Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban spezifisch und schnell in einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Situation aufgehoben werden kann (2). Bei gesunden älteren Menschen wurde bereits gezeigt, dass Andexanet alfa die Eigenschaft besitzt, die antikoagulierende Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban schnell aufzuheben (38). Zudem konnte in der zulassungsbegründenden Studie ANEXXA-4 in 352 Patienten mit akuten schweren Blutungen unter der Einnahme von unter anderem Apixaban und Rivaroxaban gezeigt werden, dass Andexanet alfa die Anti-FXa-Aktivität innerhalb von Minuten stark reduziert und bei 82 % der Patienten eine sehr gute oder gute Hämostase erreicht werden kann (39). Darin, dass die Leitlinien bereits vor Zulassung Andexanet alfa empfohlen haben bzw. empfehlen (12, 30-35), zeigt sich, dass viele Fachgesellschaften den ungedeckten therapeutischen Bedarf sehen und Andexanet alfa als geeignetes Mittel sehen, dass zu dessen Deckung beiträgt. Dies wird auch durch das beschleunigte Zulassungsverfahren von der Food and Drug Administration (FDA) unterstrichen.

Andexanet alfa bietet eine neuartige, zielgerichtete Therapieoption zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban beim Auftreten von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen (2) in einem Anwendungsgebiet, für das bisher kein spezifisches, nachweislich wirksames Arzneimittel zur Verfügung steht. Andexanet alfa kann zur Deckung des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs durch eine Vermeidung von Todesfällen sowie langfristigen Folgeschäden bei den betroffenen Patienten beitragen.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. 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 bzw. 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.*

Bei Andexanet alfa handelt es sich um ein Antidot zur Aufhebung der Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban. Im Falle einer Blutung kann Andexanet alfa als rekombinantes Protein die gerinnungshemmende Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban schnell und spezifisch neutralisieren. Damit stellt die „Grunderkrankung“, die durch Andexanet alfa adressiert wird, im eigentlichen Sinne keine Erkrankung dar, sondern wird vielmehr durch eine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban ausgelöst. In diesem Falle entspricht die Prävalenz der Anzahl an Personen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban und die Inzidenz der Anzahl an Personen, die eine Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban beginnen.

Da für Deutschland keine systematische Erfassung der Personen unter bzw. mit Start einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie erfolgt, wurde eine retrospektive Krankenkassendatenanalyse von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) (19).

Zum Zweck dieser Krankenkassendatenanalyse wurden Abrechnungsdaten des Zeitraums vom 01. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2017 verwendet. Hierbei handelt es sich zum Analysezeitpunkt um die aktuellsten Daten in der verwendeten Datenbank. Damit konnte im Rahmen dieser Analyse die Anzahl an Patienten unter bzw. mit Start einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie für die Jahre 2014 bis 2017 erhoben und nach Alter und Geschlecht stratifiziert werden. Anschließend erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung.

Die InGef-Datenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. acht Millionen Versicherungsnehmern von etwa 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland (113 Krankenkassen in Deutschland, Stand 2017) (40). Sie weist eine gute externe Validität hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs für Deutschland auf (41). Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (InGef-Forschungsdatenbank). Diese vier Millionen Versicherten repräsentieren etwa einen Anteil von 5,3 % der deutschen Gesamtbevölkerung (42) und ca. 6,0 % der deutschen GKV-Versicherten (43). Die InGef-Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten wie z. B. anonymisierte Stammdaten, demographische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen. Der Datenbestand umfasst sechs Jahre und wird jährlich aktualisiert. Aktuell stehen die Datenjahre 2012 bis 2017 für Analysezwecke zur Verfügung.

### **Datenanalyse zur Erfassung der Patienten unter bzw. mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie**

Patienten unter bzw. mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie wurden anhand der zugehörigen Codes aus dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Code (ATC) identifiziert. Dafür wurden die spezifischen Codes B01AF02 „Apixaban“ und B01AF01 „Rivaroxaban“ verwendet.

Um aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank die **administrative 1-Jahres-Prävalenz** zu erwachsenen Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban für das aktuellste Beobachtungsjahr im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 zu erfassen, wurden folgende Einschlusskriterien definiert bzw. Selektionsschritte durchgeführt:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 durchgängig beobachtbar waren oder im Laufe des Jahres 2017 verstorben sind
- Individuen, die zum 01.01.2017 mindestens 18 Jahre alt waren
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) von Apixaban (ATC-Code B01AF02) und/oder Rivaroxaban (ATC-Code B01AF01) aufwiesen

Um aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank die **administrative 1-Jahres-Inzidenz** zu erwachsenen Patienten, die im aktuellsten Beobachtungsjahr im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie begannen, zu bestimmen, wurden folgende Einschlusskriterien definiert bzw. Selektionsschritte durchgeführt:

- Individuen, die entweder im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2017 durchgehend beobachtbar waren oder vom 01.01.2016 bis zu ihrem Tod im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 durchgängig beobachtbar waren
- Individuen, die zum 01.01.2017 mindestens 18 Jahre alt waren

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2016 keine Verschreibung (Abgabedatum) von Apixaban (ATC-Code B01AF02) und/oder Rivaroxaban (ATC-Code B01AF01) aufwiesen
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) für Apixaban (ATC-Code B01AF02) und/oder Rivaroxaban (ATC-Code B01AF01) bekamen

***Administrative 1-Jahres-Prävalenz (Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban)***

*Hochrechnung der Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017*

Die Anzahl erwachsener Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban in Deutschland im Jahr 2017 ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an erwachsenen Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 MSO (16.0.11727.20222) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

Tabelle 3-2: Hochrechnung der Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017

<b>Population</b>	<b>Anzahl (N) [95 %-KI]</b>	<b>Anteil (%) [95 %-KI]</b>
Erwachsene Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	<b>1.665.691</b> [1.644.290 – 1.667.150]	<b>2,01</b> [1,99 – 2,02 %]
Erwachsene Patienten unter Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	<b>825.303</b> [817.218 – 833.447]	<b>1,00</b> [0,99 – 1,01 %]
Erwachsene Patienten unter Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	<b>866.838</b> [858.554 – 875.182]	<b>1,05</b> [1,04 – 1,06 %]
<p>Die Anzahl an Patienten unter Apixaban-Therapie und die Anzahl an Patienten unter Rivaroxaban-Therapie lassen sich nicht zur Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban addieren, weil ein Patient im Kalenderjahr sowohl mit Apixaban als auch mit Rivaroxaban behandelt werden konnte.</p> <p>a: Hochrechnung basierend auf 3.943.786 durchgängig beobachtbaren oder unterjährig verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2017 und 82.521.653 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2016.</p> <p>Quellen: GKV-Routinedatenanalyse (19), Statistisches Bundesamt (42).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017*

Die Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie aus der InGef-Forschungsdatenbank wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2017 hochgerechnet. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung hergeleitet.

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse im Jahr 2017 zugrunde lag, hatte einen Umfang von 3.943.786 Versicherten. In dieser Stichprobe wurden 79.127 Patienten (2.006,37 pro 100.000 Individuen) mit mindestens einer Apixaban- (ATC-Code B01AF02) und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (ATC-Code B01AF01) im Jahr 2017 identifiziert. Entsprechend befanden sich 39.442 Patienten (1.000,10 pro 100.000 Individuen) unter Therapie mit Apixaban, während Rivaroxaban bei 41.427 Patienten (1.050,44 pro 100.000 Individuen) zur Therapie eingesetzt wurde.

Zum Ende des Jahres 2016 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 82.521.653 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2016) (42). Zur Hochrechnung der Patientenzahlen unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}$$

$$= \frac{79.127}{3.943.786} * 82.521.653 = \mathbf{1.655.691}$$

$$\frac{\text{Patienten unter Apixaban-Therapie}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}$$

$$= \frac{39.442}{3.943.786} * 82.521.653 = \mathbf{825.303}$$

$$\frac{\text{Patienten unter Rivaroxaban-Therapie}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}$$

$$= \frac{41.427}{3.943.786} * 82.521.653 = \mathbf{866.838}$$

Mithilfe dieser Formel ergaben sich in Deutschland für das Jahr 2017 1.665.691 Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban, wovon 825.303 Patienten mit Apixaban und 866.838 Patienten mit Rivaroxaban behandelt wurden. Die zugehörigen Prävalenzraten in der deutschen Gesamtbevölkerung betragen 2,01 % für Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban, 1,00 % für Patienten unter Apixaban-Therapie sowie 1,05 % für Patienten, die Rivaroxaban verschrieben bekamen. Die Rate errechnet sich mithilfe eines Dreisatzes:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}} * 100$$

$$= \frac{1.655.691}{82.521.653} * 100 = \mathbf{2,01 \%}$$

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an Patienten unter Apixaban-Therapie}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}} * 100 = \frac{825.303}{82.521.653} * 100 = \mathbf{1,00\%}$$

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an Patienten unter Rivaroxaban-Therapie}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}} * 100 = \frac{866.838}{82.521.653} * 100 = \mathbf{1,05\%}$$

Um die Unsicherheit bei der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde ein Konfidenzintervall angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als sehr konservativ bezüglich des berechneten Konfidenzintervalls (44). Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Es wurden zur Berechnung in Microsoft Excel für Office 365 MSO (16.0.11727.20222) folgende Formeln erstellt:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k\right)$$

mit  $n$  = Analytestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank,  $k$  = Fallzahl und  $\alpha = 0,05$ .

Daraus ergibt sich eine Spanne für die Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in Deutschland von 1.644.290 – 1.667.150 Patienten und eine Prävalenzrate von 1,99 – 2,02 % (Tabelle 3-2). Davon erhielten 817.21 – 833.447 Patienten (Prävalenzrate 0,99 – 1,01 %) Apixaban, während 858.554 – 875.182 Patienten (Prävalenzrate 1,04 – 1,06 %) mit Rivaroxaban behandelt wurden (Tabelle 3-2).

#### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede zur Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie*

Der Anteil an weiblichen und männlichen Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse analysiert. Des Weiteren erfolgte eine Stratifizierung in Altersgruppen. Die alters- und geschlechtsspezifische Patientenzahlen wurden wie oben beschrieben auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (19). Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung</b>	<b>Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]</b>	<b>Patienten unter Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]</b>	<b>Patienten unter Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]</b>
18 – 29 Jahre	12.052 [11.088 – 13.078]	4.080 [3.528 – 4.695]	8.119 [7.331 – 8.968]
30 – 39 Jahre	18.853 [17.642 – 20.125]	6.298 [5.607 – 7.051]	13.078 [12.073 – 14.144]
40 – 49 Jahre	49.779 [47.799 – 51.820]	17.116 [15.963 – 18.330]	33.772 [32.145 – 35.461]
50 – 59 Jahre	139.880 [136.550 – 143.271]	54.466 [52.395 – 56.599]	88.008 [85.370 – 90.708]
60 – 69 Jahre	295.370 [290.526 – 300.274]	130.401 [127.186 – 133.677]	170.430 [166.752 – 174.168]
70 – 79 Jahre	570.234 [563.506 – 577.021]	285.012 [280.254 – 289.831]	299.450 [294.573 – 304.388]
80 – 89 Jahre	491.641 [485.393 – 497.950]	280.618 [275.897 – 285.400]	221.988 [217.789 – 226.247]
≥ 90 Jahre	77.881 [75.400 – 80.423]	47.310 [45.381 – 49.301]	31.994 [30.410 – 33.638]
Männlich	826.182 [818.093 – 834.330]	402.461 [396.807 – 408.176]	441.318 [435.398 – 447.299]
Weiblich	829.509 [821.404 – 837.674]	422.842 [417.046 – 428.697]	425.520 [419.706 – 431.394]
Die Anzahl an Patienten unter Apixaban-Therapie und die Anzahl an Patienten unter Rivaroxaban-Therapie lassen sich nicht zur Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban addieren, weil ein Patient im Kalenderjahr sowohl mit Apixaban als auch mit Rivaroxaban behandelt werden konnte. Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (19). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Altersverteilung der Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban für 2017 zeigt eine mit dem Alter zunehmende Inanspruchnahme der beiden Arzneimittel. Mehr als ein Drittel aller Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban war 70 – 79 Jahre alt und ca. 30 % der Patienten war im Alter von 80 – 89 Jahren. Die Auswertungen für die einzelnen Wirkstoffe zeigte eine ähnliche Verteilung (Tabelle 3-3).

Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigt, dass im Jahr 2017 nahezu gleich viele Männer und Frauen unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban standen. Dabei wurden sowohl Männer als auch Frauen eher mit Rivaroxaban als mit Apixaban behandelt. Im direkten Vergleich zwischen den Geschlechtern sind mehr Frauen als Männer unter Therapie mit Apixaban, während das Gegenteil auf die Rivaroxaban-Therapie zutrifft (Tabelle 3-3).



**Administrative 1-Jahres-Inzidenz (Anzahl an Patienten neu unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban)***Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017*

Die 1-Jahres-Inzidenz in Deutschland im Jahr 2017 beinhaltet erwachsene Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 eine Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban begonnen haben. D. h., dass diese Patienten im einjährigen Vorbeobachtungszeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2016 keine Verschreibung für Apixaban und/oder Rivaroxaban aufweisen durften.

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet und sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 MSO (16.0.11727.20222) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017

<b>Population</b>	<b>Anzahl (N) [95 %-KI]</b>	<b>Anteil (%) [95 %-KI]</b>
Erwachsene Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	<b>666.410</b> [658.874 – 674.010]	<b>0,81</b> [0,80 – 0,82 %]
Erwachsene Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	<b>407.901</b> [402.001 – 413.866]	<b>0,49</b> [0,49 – 0,50 %]
Erwachsene Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	<b>312.346</b> [307.183 – 317.575]	<b>0,38</b> [0,37 – 0,38 %]
<p>Die Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie und die Anzahl an Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie lassen sich nicht zur Anzahl an Patienten mit Start einer Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban addieren, weil ein Patient im Kalenderjahr sowohl eine Apixaban- als auch eine Rivaroxaban-Therapie beginnen konnte.</p> <p>a: Hochrechnung basierend auf 3.669.461 im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2017 durchgängig beobachtbaren oder im Jahr 2017 verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank und 82.521.653 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2016.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (19), Statistisches Bundesamt (42).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Herleitung der Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017*

Analog zu der Anzahl der Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban, wurde auch die Anzahl der Patienten, die solch eine Therapie begannen, aus der InGef-Forschungsdatenbank auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017 hochgerechnet.

Die dieser Analyse zugrunde liegende Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank hatte einen Umfang von 3.669.461 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2017 durchgehend beobachtbar waren oder vom 01.01.2016 bis zu ihrem Tod im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 durchgängig beobachtbar waren. Insgesamt wurden 29.633 Patienten (807,56 pro 100.000 Individuen) identifiziert, die im Anschluss an den einjährigen verschreibungsfreien Vorjahreszeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2016 im Jahr 2017 mindestens eine Verschreibung von Apixaban und/oder Rivaroxaban aufwiesen. Apixaban wurde dabei 18.138 Patienten (494,30 pro 100.000 Individuen) zum ersten Mal verschrieben, während 13.889 Patienten (378,50 pro 100.000 Individuen) Rivaroxaban erstmals erhielten.

Die Hochrechnung der Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde analog zu dem Vorgehen bei der Hochrechnung der Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie durchgeführt. Der Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung liegt folgende Berechnung zugrunde:

$$\frac{\text{Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie}}{\text{Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}$$

$$= \frac{29.633}{3.669.461} * 82.521.653 = \mathbf{666.410}$$

$$\frac{\text{Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie}}{\text{Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}$$

$$= \frac{18.138}{3.669.461} * 82.521.653 = \mathbf{407.901}$$

$$\frac{\text{Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie}}{\text{Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}$$

$$= \frac{13.889}{3.669.461} * 82.521.653 = \mathbf{312.346}$$

Für das Jahr 2017 wurde für Deutschland eine Zahl von 666.410 Patienten, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie neu begannen, ermittelt. Das entspricht einer Inzidenzrate von 0,81 %. Dabei begannen beinahe 100.000 mehr Patienten eine Therapie mit Apixaban als mit Rivaroxaban (407.901 vs. 312.346), was sich in einer Inzidenzrate von 0,49 % für Apixaban gegenüber 0,38 % für Rivaroxaban widerspiegelt. Die Inzidenzraten wurden wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}} * 100$$

$$= \frac{666.410}{82.521.653} * 100 = \mathbf{0,81 \%}$$

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}} * 100 = \frac{407.901}{82.521.653} * 100$$

$$= \mathbf{0,49 \%}$$

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}} * 100 = \frac{312.346}{82.521.653} * 100$$

= **0,38 %**

Die Spanne wurde analog zur Patientenzahl unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie mit dem Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson berechnet (44). Daraus ergab sich eine Spanne von 658.874 – 674.010 Patienten (Inzidenzrate 0,80 – 0,82 %) mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie (Tabelle 3-4). Die Spanne für Patienten, die mit einer Apixaban-Therapie begannen, lag bei 402.001 – 413.866 Patienten (Inzidenzrate 0,49 – 0,50 %), während zwischen 307.183 und 317.575 Patienten (Inzidenzrate 0,37 – 0,38 %) eine Rivaroxaban-Therapie im Jahr 2017 neu starteten (Tabelle 3-4).

#### *Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede zur Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie*

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurde der Anteil an weiblichen und männlichen Patienten, die eine Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban im Jahr 2017 begannen, analysiert. Des Weiteren erfolgte eine Stratifizierung in Altersgruppen. Die alters- und geschlechtsspezifische Patientenzahlen wurden wie oben beschrieben auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet (19). Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Hochrechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung</b>	<b>Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]</b>
18 – 29 Jahre	7.219 [6.451 – 8.053]	2.541 [2.094 – 3.055]	4.970 [4.336 – 5.670]
30 – 39 Jahre	11.717 [10.732 – 12.767]	4.543 [3.938 – 5.214]	7.781 [6.983 – 8.646]
40 – 49 Jahre	29.843 [28.259 – 31.492]	11.402 [10.431 – 12.439]	19.880 [18.591 – 21.235]
50 – 59 Jahre	71.065 [68.609 – 73.585]	32.069 [30.426 – 33.777]	43.066 [41.159 – 45.039]
60 – 69 Jahre	128.388 [125.082 – 131.760]	67.489 [65.096 – 69.946]	68.973 [66.554 – 71.457]
70 – 79 Jahre	219.018 [214.695 – 223.406]	139.093 [135.651 – 142.600]	100.570 [97.645 – 103.560]
80 – 89 Jahre	173.096 [169.254 – 177.003]	129.715 [126.392 – 133.104]	60.045 [57.790 – 62.366]

Alters- und Geschlechtsverteilung	Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]	Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]	Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (n) [95 %-KI]
≥ 90 Jahre	26.064 [24.586 – 27.609]	21.049 [19.723 – 22.442]	7.061 [6.302 – 7.887]
Männlich	330.315 [325.005 – 335.690]	199.273 [195.150 – 203.461]	157.016 [153.358 – 160.740]
Weiblich	336.095 [330.738 – 341.516]	208.628 [204.409 – 212.912]	155.330 [151.691 – 159.034]

Die Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie und die Anzahl an Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie lassen sich nicht zur Anzahl an Patienten mit Start einer Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban addieren, weil ein Patient im Kalenderjahr sowohl eine Apixaban- als auch eine Rivaroxaban-Therapie beginnen konnte.

n: Anzahl Patienten mit Start einer Therapie in der jeweiligen Kategorie.

Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (19).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei der Betrachtung der Gesamtgruppe der Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie im Jahr 2017 zeigt sich, wie auch bei der Prävalenz, ein Anstieg der Inanspruchnahme der beiden Arzneimittel mit zunehmendem Alter. Dabei begannen ca. ein Drittel aller Patienten eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie im Alter von 70 – 79 Jahren sowie ca. 26 % im Alter von 80 – 89 Jahren. In beinahe jeder Altersgruppe starteten mehr Patienten eine Therapie mit Rivaroxaban. Erst ab einem Alter von 70 Jahren wurde eine Apixaban-Therapie häufiger begonnen (Tabelle 3-5).

Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigt, dass im Jahr 2017 insgesamt mehr Frauen als Männer eine Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban begannen. Dabei starteten sowohl Männer als auch Frauen eher eine Therapie mit Apixaban als mit Rivaroxaban. Im direkten Vergleich zwischen den Geschlechtern fingen mehr Frauen als Männer eine Apixaban-Therapie an, während das Gegenteil auf die Rivaroxaban-Therapie zutrifft (Tabelle 3-5).

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse zur Anzahl an Patienten unter bzw. mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2017***

Die ermittelten und in Tabelle 3-2 und Tabelle 3-4 dargestellten epidemiologischen Daten bilden die Anzahl an Patienten unter bzw. mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie ab. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurden für das Jahr 2017 1.655.691 Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban (Prävalenzrate 2.006,37 pro 100.000 Einwohner) und 666.410 Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie (Inzidenzrate 807,56 pro 100.000 Einwohner) ermittelt.

***Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten unter bzw. mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie***

Die Angaben zur Anzahl an Patienten unter bzw. mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie beruhen auf einer dafür durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse (19). Die auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechneten Ergebnisse konnten mit keiner vorhandenen Literatur verifiziert werden. In den Arzneimittelreporten der BARMER GEK aus den Jahren 2016 bis 2018 (45-47) wird jedoch die prozentuale Veränderung der Patientenzahl mit Apixaban- und Rivaroxaban-Verschreibung der Jahre 2015, 2016 und 2017 gegenüber dem jeweiligen Vorjahr berichtet. Demnach stieg die Anzahl der mit Apixaban behandelten Patienten von 2014 auf 2015 um 121,12 % (45), von 2015 auf 2016 um 63,57 % (46) und von 2016 auf 2017 um 42,69 % (47). Die Anzahl der mit Rivaroxaban behandelten Versicherten erhöhte sich von 2014 auf 2015 um 18,05 % (45), von 2015 auf 2016 um 5,64 % (46) und von 2016 auf 2017 um 1,29 % (47). Ähnliche Werte konnten auch mithilfe der zugrundeliegenden GKV-Routinedatenanalyse (19) ermittelt werden. So wurde für die im Folgenden beschriebene Trendberechnung die Patientenzahl unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie für die Jahre 2014, 2015 und 2016 analog zum Vorgehen für das Jahr 2017 ermittelt. Daraus ergab sich für Apixaban eine prozentuale Veränderung von 120,42 % von 2014 auf 2015, von 75,33 % von 2015 auf 2016 und von 44,44 % von 2016 auf 2017. Für Rivaroxaban wurde eine prozentuale Veränderung von 18,33 % von 2014 auf 2015, von 10,79 % von 2015 auf 2016 und von 3,06 % von 2016 auf 2017 ermittelt (19). Diese Ergebnisse aus der zugrundeliegenden GKV-Routinedatenanalyse (19) sind mit den Angaben aus den Arzneimittelreporten der BARMER GEK aus den Jahren 2016 bis 2018 (45-47) vergleichbar.

Die Inzidenz erscheint in Relation zur Prävalenz recht hoch. Dies lässt sich unter anderem mit der Definition der Inzidenz erklären. Wie eingangs des Abschnitts beschrieben, beinhaltet die Inzidenz die Anzahl an Patienten neu unter Therapie mit Rivaroxaban und/oder Apixaban. Anders als bei chronischen Krankheiten gibt es in diesem Fall keinen eindeutigen „Krankheitsbeginn“, d. h. die inzidenten Patienten können abhängig von ihrem Risiko beispielsweise für einen Schlaganfall oder eine tiefe Beinvenenthrombose mehrfach eine Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban beginnen. In der zugrundeliegenden GKV-Routinedatenanalyse wurde ein verschreibungsfreier Vorbeobachtungszeitraum von einem Kalenderjahr gewählt, um die administrative 1-Jahres-Inzidenz anzugeben. Somit konnten Patienten nicht in zwei aufeinander folgenden Kalenderjahren als inzident gelten. Es ist jedoch möglich, dass Patienten nach einer Verschreibungspause von mindestens einem Kalenderjahr erneut als inzident identifiziert wurden. Darüber hinaus beinhaltet die Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie auch solche Patienten, die von anderen oralen Antikoagulantien auf Apixaban und Rivaroxaban umgestellt wurden. Die inzidenten Patienten mussten demnach nicht neu unter Therapie mit oralen Antikoagulantien sein, sondern starteten nach einer Behandlungspause von mindestens einem Kalenderjahr eine Therapie mit den spezifischen Wirkstoffen Apixaban und/oder Rivaroxaban.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Trendberechnung zur 1-Jahres-Prävalenz (Patientenzahl unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung)**

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Anzahl an Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in den Jahren 2018 bis 2024 wurde die oben beschriebene Analyse für das Jahr 2017 auch für die Jahre 2014 bis 2016 analog durchgeführt. Die Entwicklung der Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban je 100.000 Individuen von 2014 bis 2017 wurde mittels linearer Regression bis zum Jahr 2024 extrapoliert und die Raten je 100.000 Individuen anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die in Tabelle 3-6 dargestellten Bevölkerungszahlen für Deutschland wurden hierbei zugrunde gelegt.

Tabelle 3-6: Tatsächliche und prognostizierte Einwohnerzahlen der deutschen Gesamtbevölkerung von 2014 bis 2024

<b>Jahr</b>	<b>Einwohnerzahl der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12. des Vorjahres</b>
2014 <sup>a</sup>	80.767.412
2015 <sup>a</sup>	81.197.537
2016 <sup>a</sup>	82.175.684
2017 <sup>a</sup>	82.521.653
2018 <sup>a</sup>	82.792.351
2019 <sup>b</sup>	83.019.200
2020 <sup>c</sup>	83.207.000
2021 <sup>c</sup>	83.389.000
2022 <sup>c</sup>	83.552.000
2023 <sup>c</sup>	83.696.000
2024 <sup>c</sup>	83.821.000

Die Anzahl an Patienten unter Apixaban-Therapie und die Anzahl an Patienten unter Rivaroxaban-Therapie lassen sich nicht zur Anzahl an Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban addieren, weil ein Patient im Kalenderjahr sowohl mit Apixaban als auch mit Rivaroxaban behandelt werden konnte.

Quelle:  
a: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (48).  
b: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (49).  
c: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (50).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der nachfolgenden Tabelle 3-7 sind die aus der GKV-Routinedatenanalyse berechneten sowie die extrapolierten Patientenzahlen je 100.000 Individuen für die Jahre 2014 bis 2024 angegeben, die anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet wurden.

Tabelle 3-7: Entwicklung und Prognose der Patientenzahl unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Patienten unter Apixaban und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung		Patienten unter Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung		Patienten unter Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung	
	Pro 100.000 Individuen	n	Pro 100.000 Individuen	n	Pro 100.000 Individuen	n
2014 <sup>a</sup>	959,15	774.679	183,05	147.845	794,43	641.637
2015 <sup>a</sup>	1.306,04	1.060.475	401,34	325.876	935,06	759.242
2016 <sup>a</sup>	1.675,37	1.376.751	695,31	571.374	1.023,58	841.131
2017 <sup>a</sup>	2.006,37	1.655.691	1.000,10	825.303	1.050,44	866.838
2018 <sup>b</sup>	2.364,48	1.957.613	1.256,23	1.040.065	1.165,01	964.541
2019 <sup>b</sup>	2.715,58	2.254.457	1.530,75	1.270.814	1.250,67	1.038.295
2020 <sup>b</sup>	3.066,68	2.551.697	1.805,26	1.502.103	1.336,32	1.111.915
2021 <sup>b</sup>	3.417,79	2.850.057	2.079,77	1.734.302	1.421,98	1.185.774
2022 <sup>b</sup>	3.768,89	3.148.979	2.354,29	1.967.054	1.507,63	1.259.659
2023 <sup>b</sup>	4.119,99	3.448.263	2.628,80	2.200.201	1.593,29	1.333.520
2024 <sup>b</sup>	4.471,09	3.747.709	2.903,31	2.433.586	1.678,95	1.407.309

a: Die Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie pro 100.000 Individuen wurden auf Basis der Anzahl an Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank berechnet.  
b: Die Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie pro 100.000 Individuen wurden auf Basis der Patientenzahlen pro 100.000 Individuen der Jahre 2014 bis 2017 mittels linearer Regression berechnet.  
Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (19).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 3-7 zeigt für die Analysejahre 2014 bis 2017 auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank einen deutlichen Anstieg der Patienten unter Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie. Im Jahr 2014 befanden sich hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung 774.679 Patienten unter Therapie, was einer Prävalenzrate von 959,15 pro 100.000 Individuen entspricht. Davon erhielt der Großteil Rivaroxaban (641.637 Patienten unter Rivaroxaban-Therapie mit 794,43 pro 100.000 Individuen gegenüber 147.845 Patienten unter Apixaban-Therapie mit 183,05 pro 100.000 Individuen). Im Jahr 2017 erhielten in der deutschen Gesamtbevölkerung schließlich 1.655.691 Patienten eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie, was einer Rate von 2.006,37 pro 100.000 Individuen entspricht. Der Anstieg von 2014 auf 2017 war für Patienten unter Apixaban-Therapie größer als für Patienten unter Rivaroxaban-Therapie, sodass sich die Prävalenzraten im Jahr 2017 angenähert haben (866.838 Patienten unter Rivaroxaban-Therapie mit 1.050,44 pro 100.000 Individuen gegenüber 825.303 Patienten unter Apixaban-Therapie mit 1.000,10 pro 100.000 Individuen).

Die lineare Fortschreibung für die Jahre 2018 bis 2024 prognostiziert, dass sich der steigende Trend auch in den folgenden Jahren fortsetzen und die Prävalenzrate auf 4.471,09 pro 100.000 Individuen im Jahr 2024 steigen wird, was einer absoluten Zahl von 3.747.709 Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban in der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Dabei wird der Anstieg für Patienten unter Apixaban-Therapie stärker zunehmen als der Anstieg an mit Rivaroxaban behandelten Patienten, sodass die Prävalenzrate von Apixaban im Jahr 2024 höher liegt (1.407.309 Patienten unter Rivaroxaban-Therapie mit 1.678,95 pro 100.000 Individuen gegenüber 2.433.586 Patienten unter Apixaban-Therapie mit 2.903,31 pro 100.000 Individuen) (Tabelle 3-7).

### **Trendberechnung zur 1-Jahres-Inzidenz (Patientenzahl mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung)**

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in den Jahren 2018 bis 2024 wurde die oben beschriebene Analyse für das Jahr 2017 auch für die Jahre 2014 bis 2016 analog durchgeführt. Die Entwicklung der Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie je 100.000 Individuen von 2014 bis 2017 wurde mittels linearer Regression bis zum Jahr 2024 extrapoliert und die Raten je 100.000 Individuen anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die in Tabelle 3-6 dargestellten Bevölkerungszahlen für Deutschland wurden hierbei zugrunde gelegt.

In der nachfolgenden Tabelle 3-8 sind die aus der GKV-Routinedatenanalyse berechneten sowie die extrapolierten Patientenzahlen je 100.000 Individuen für die Jahre 2014 bis 2024 angegeben, die anschließend auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet wurden.

Tabelle 3-8: Entwicklung und Prognose der Patientenzahl mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Patienten mit Start einer Apixaban und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung		Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung		Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung	
	Pro 100.000 Individuen	n	Pro 100.000 Individuen	n	Pro 100.000 Individuen	n
2014 <sup>a</sup>	596,51	481.786	158,45	127.972	462,68	373.698
2015 <sup>a</sup>	687,28	558.053	279,82	227.204	449,78	365.207
2016 <sup>a</sup>	746,37	613.331	400,78	329.344	405,69	333.375
2017 <sup>a</sup>	807,56	666.410	494,30	407.901	378,50	312.346
2018 <sup>b</sup>	882,48	730.630	615,46	509.557	350,00	289.776
2019 <sup>b</sup>	951,71	790.100	728,32	604.641	320,34	265.944
2020 <sup>b</sup>	1.020,93	849.486	841,17	699.910	290,68	241.864
2021 <sup>b</sup>	1.090,15	909.068	954,02	795.547	261,01	217.657
2022 <sup>b</sup>	1.159,38	968.682	1.066,87	891.392	231,35	193.298
2023 <sup>b</sup>	1.228,60	1.028.289	1.179,72	987.380	201,69	168.804



Jahr	Patienten mit Start einer Apixaban und/oder Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung		Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung		Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie in der deutschen Gesamtbevölkerung	
	Pro 100.000 Individuen	n	Pro 100.000 Individuen	n	Pro 100.000 Individuen	n
2024 <sup>b</sup>	1.297,82	1.087.848	1.292,57	1.083.448	172,02	144.192
<p>Die Anzahl an Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie und die Anzahl an Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie lassen sich nicht zur Anzahl an Patienten mit Start einer Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban addieren, weil ein Patient im Kalenderjahr sowohl eine Apixaban- als auch eine Rivaroxaban-Therapie beginnen konnte.</p> <p>a: Die Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie pro 100.000 Individuen wurden auf Basis der Anzahl an Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank berechnet.</p> <p>b: Die Patienten mit Start einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie pro 100.000 Individuen wurden auf Basis der Patientenzahlen pro 100.000 Individuen der Jahre 2014 bis 2017 mittels linearer Regression berechnet.</p> <p>Quelle: GKV-Routinedatenanalyse (19).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In den Analysejahren 2014 bis 2017 war auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank und hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung ein deutlicher Anstieg der Patienten, die eine Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie beginnen, zu verzeichnen. Im Jahr 2014 wurden in der deutschen Gesamtbevölkerung 481.786 Patienten mit einem Therapiestart von Apixaban und/oder Rivaroxaban identifiziert, was einer Inzidenzrate von 596,51 pro 100.000 Individuen entspricht. Davon erhielt der Großteil Rivaroxaban (373.698 Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie mit 462,68 pro 100.000 Individuen gegenüber 127.972 Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie mit 158,45 pro 100.000 Individuen). Im Jahr 2017 begannen schließlich 666.410 Patienten in der deutschen Bevölkerung eine Apixaban und/oder Rivaroxaban-Therapie, was einer Inzidenzrate von 807,56 pro 100.000 Individuen entspricht. Dabei hat sich die Anzahl an Patienten, die eine Apixaban-Therapie beginnen, mehr als verdreifacht, während sich die Anzahl an Patienten mit neu gestarteter Rivaroxaban-Therapie verringert hat. Somit übersteigt im Jahr 2017 die Inzidenzrate der neu mit Apixaban behandelten Patienten in der deutschen Bevölkerung ebenjene Rate der neu mit Rivaroxaban behandelten Patienten (312.346 Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie mit 378,50 pro 100.000 Individuen gegenüber 407.901 Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie mit 494,30 pro 100.000 Individuen) (Tabelle 3-8).

Die lineare Fortschreibung prognostiziert, dass sich der steigende Trend insgesamt auch in den folgenden Jahren fortsetzen und die Inzidenzrate der Patienten, die eine Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban beginnen werden, auf 1.297,82 pro 100.000 Individuen im Jahr 2024 steigen wird. Dabei wird vor allem die Rate für Apixaban zunehmen (1.083.448 Patienten mit Start einer Apixaban-Therapie mit 1.292,57 pro 100.000 Individuen), während die Rate für Rivaroxaban abnehmen wird (144.192 Patienten mit Start einer Rivaroxaban-Therapie mit 172,02 pro 100.000 Individuen) (Tabelle 3-8).

### 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. 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 soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95 %-KI]		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95 %-KI]	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Andexanet alfa (Ondexxya®)	4.745 [4.126 – 5.430]	31.484 [29.857 – 33.177]	4.153 [3.612 – 4.753]	27.557 [26.133 – 29.039]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

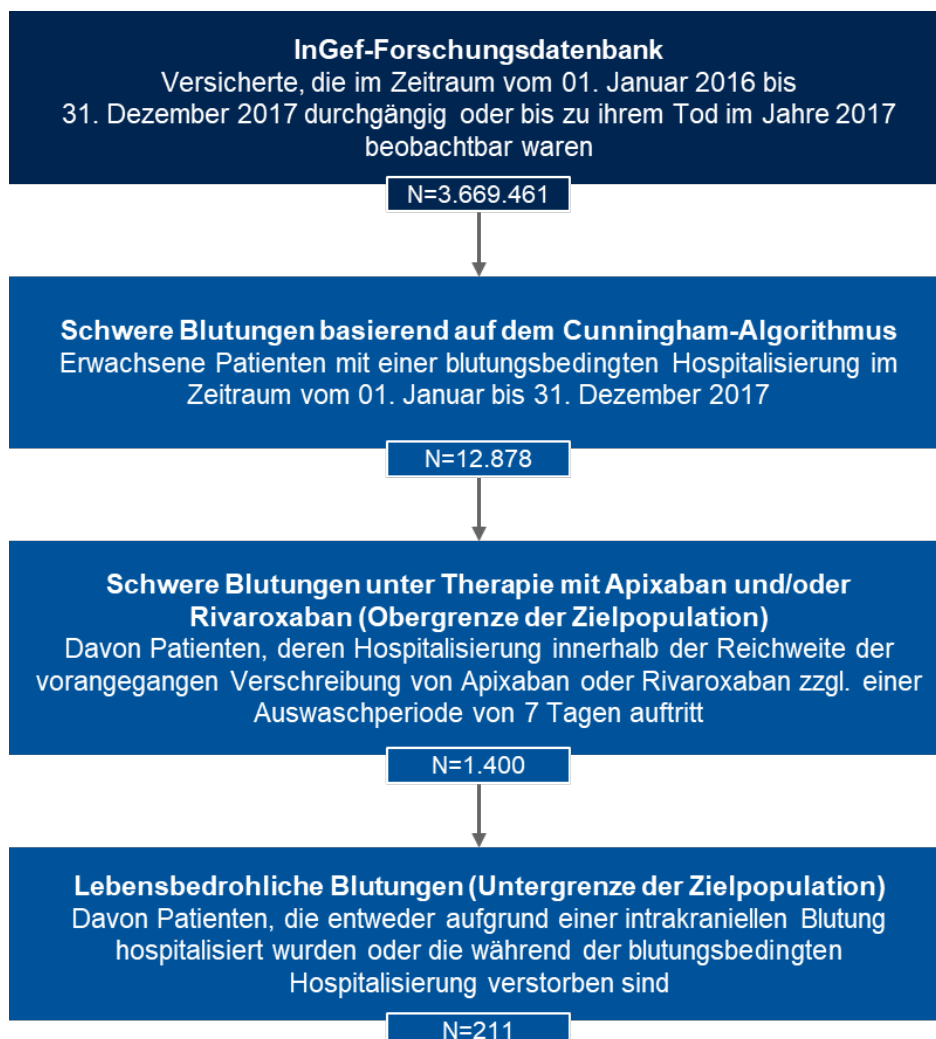
Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Andexanet alfa erwachsene Patienten unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban), bei denen eine Aufhebung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen erforderlich ist (6). Die Zielpopulation beinhaltet entsprechend erwachsene Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban, die eine lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutung aufweisen. Um die Größe dieser Zielpopulation zu bestimmen, wurde die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene retrospektive Krankenkassendatenanalyse (19) um weitere Abfragen ergänzt.

Da es in Deutschland keinen ICD-10-GM Code für den Schweregrad einer Blutung gibt, wurde sich für die Identifikation der Patienten in der Zielpopulation am Algorithmus von Cunningham et al. (51) orientiert. Dieser Algorithmus nutzt blutungsbedingte Hospitalisierungen, die im Zusammenhang mit einer Antikoagulantien-Therapie stehen, als Surrogatparameter für klinisch-diagnostizierte schwere Blutungen. Der Cunningham-Algorithmus fand bereits in früheren Studien (23, 52-54) zur Identifikation schwerer Blutungen Anwendung und konnte zeigen, dass er Schätzungen ergab, die relativ konsistent mit klinisch-diagnostizierten schwerwiegenden Blutungsraten aus prospektiven Registerstudien waren (55). Darüber hinaus wurde der Algorithmus anhand einer Durchsicht von Krankenakten (Medical Record Review) validiert. In dieser Validierungsstudie (51) zeigte sich, dass 89 % der identifizierten blutungsbedingten Hospitalisierungen klinisch bestätigt werden konnten. Von diesen wurden 83 % als Hospitalisierung mit einer schweren Blutung eingestuft.

### Datenanalyse zur Erfassung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation von Andexanet alfa ist in der nachfolgenden Abbildung 3-2 dargestellt.

Abbildung 3-2: Herleitung der Zielpopulation von Andexanet alfa



Die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Andexanet alfa erfolgte auf Grundlage der InGef-Forschungsdatenbank (19). Mithilfe des Cunningham-Algorithmus (51) wurden zunächst Patienten mit schweren Blutungen identifiziert, um sich an die Anzahl an Patienten mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen anzunähern. Diese Anzahl an Patienten wurde in einem nächsten Schritt auf Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban eingegrenzt. Das Resultat stellt die Obergrenze für die Größe der Zielpopulation dar und beinhaltet entsprechend erwachsene Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban, die eine schwere Blutung aufweisen. Um eine Untergrenze für die Größe der Zielpopulation zu ermitteln, wurde zusätzlich eine Einschränkung auf Patienten mit einer intrakraniellen Blutung oder einer blutungsbedingten Hospitalisierung, die zum Tode führte, vorgenommen. All diese Selektionsschritte dienen dem Zweck, die Anzahl an erwachsenen Patienten unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban), bei denen eine Aufhebung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen erforderlich ist, vor dem Hintergrund unspezifischer Blutungsdiagnosen möglichst präzise einzugrenzen. Die detaillierten Selektionsschritte sind im Folgenden beschrieben:

### ***1. Schwere Blutungen basierend auf dem Cunningham-Algorithmus***

Es wurden aus der InGef-Forschungsdatenbank zunächst alle Individuen betrachtet, die entweder im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2017 durchgehend beobachtbar waren oder vom 01.01.2016 bis zu ihrem Tod im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 durchgängig beobachtbar waren. Diese Individuen mussten außerdem zum 01.01.2017 mindestens 18 Jahre alt sein.

Davon wurden alle Patienten mit einer Hospitalisierung aufgrund einer schwerwiegenden Blutung im Sinne des Cunningham-Algorithmus (51) im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 unter Berücksichtigung des Aufnahmedatums der Hospitalisierung identifiziert. Abweichend vom Cunningham-Algorithmus wurden Trauma-induzierte Blutungen nicht ausgeschlossen, weil auch diese Art von Blutungen in die Zielpopulation von Andexanet alfa fällt. Der Algorithmus und die zugehörigen ICD-10-GM Codes sind dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Report zur GKV-Routinedatenanalyse (19) zu entnehmen.

## **2. Schwere Blutungen unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban (Obergrenze der Zielpopulation)**

Jede in Schritt 1 identifizierte Hospitalisierung mit einer schwerwiegenden Blutung wurde in Schritt 2 auf die Nähe zu einer Apixaban- (ATC B01AF02) und/oder Rivaroxaban-Verschreibung (ATC B01AF01) untersucht. Betrachtet wurde dabei der Zeitraum zwischen dem 01.01.2016 und dem Aufnahmedatum der blutungsbedingten Hospitalisierung. Die Verschreibung von Apixaban oder Rivaroxaban, die am nächsten zur Hospitalisierung lag, wurde näher betrachtet. Es wurden diejenigen blutungsbedingten Hospitalisierungen als im Zusammenhang mit einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie stehend aufgefasst, bei denen das Aufnahmedatum der Hospitalisierung in die Reichweite der zur Hospitalisierung nächstliegenden Verschreibung von Apixaban oder Rivaroxaban zuzüglich einer Auswaschperiode von sieben Tagen fiel. Die Reichweiten von Apixaban und Rivaroxaban wurden auf Ebene der Pharmazentralnummer bestimmt und sind dem Anhang des AMNOG-Reports (19) zu entnehmen. Der Zusammenhang zwischen Aufnahmedatum sowie Abgabedatum der vorangegangenen Apixaban- oder Rivaroxaban-Verschreibung wird im Folgenden nochmal dargestellt:

(Aufnahmedatum der Hospitalisierung mit der Blutungsdiagnose nach Cunningham et al.  
– Abgabedatum der letzten vorangegangenen Apixaban- oder Rivaroxaban-Verschreibung)  
≤ 7 Tage

Jede Hospitalisierung im Jahr 2017 mit einer schwerwiegenden Blutung unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban stellte ein schweres Blutungsereignis unter Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie im Jahr 2017 dar. Neben der Anzahl an schweren Blutungsereignissen wurde ebenfalls die distinkte Patientenzahl mit schweren Blutungen unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban bestimmt. Darüber konnte eine Obergrenze für die Zielpopulation gezogen werden.

Außerdem wurden die Blutungsereignisse und distinkten Patienten nach der Blutungslokalisierung (intrakraniell, gastrointestinale, urogenitale und sonstige Blutung) stratifiziert. Die Lokalisierung wurde bis auf eine Ausnahme über die Hauptdiagnose der Hospitalisierung bestimmt. Lediglich wenn die Hauptdiagnose zu einer Kategorisierung als „sonstige Blutung“ führte, wurde, falls vorhanden, die Nebendiagnose zur Bestimmung der Blutungslokalisierung gemäß folgender Hierarchie nach Cunningham et al. (51) angewandt: Gastrointestinale, urogenitale, intrakranielle Blutung. Falls keine Nebendiagnose mit anderen Blutungslokalisationen vorhanden war, wurde als Lokalisation „sonstige Blutung“ beibehalten.

### **3. Lebensbedrohliche Blutungen (Untergrenze der Zielpopulation)**

Jede Hospitalisierung mit einer schwerwiegenden Blutung unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban aus Schritt 2 wurde auf ein Versterben während der Hospitalisierung überprüft. Tod während der Hospitalisierung wurde zum einen über den Entlassungsgrund „Tod“ und zum anderen über die Anzahl an Versicherungstagen im Quartal ermittelt. Lag bei verstorbenen Versicherten das Ende der Versichertenzeit im Zeitraum der Hospitalisierung, wurde von einem Versterben während der Hospitalisierung ausgegangen. Es wurde angenommen, dass jeder Patient, der während der Hospitalisierung mit einer schwerwiegenden Blutung verstorben ist, eine lebensbedrohliche Blutung erlitten hat.

Des Weiteren wurden gemäß der Leitlinie zur Umkehrung oraler Antikoagulantien bei akuten intrazerebralen Blutungen der European Stroke Organisation (32) alle intrazerebralen Blutungen als lebensbedrohlich eingestuft.

Damit ergab sich die untere Grenze der Zielpopulation von Andexanet alfa aus der Anzahl an Patienten, die eine intrakranielle Blutung erlitten und/oder während der blutungsbedingten Hospitalisierung verstorben sind.

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse der Zielpopulation zugrunde lag, hatte analog zur Bestimmung der Inzidenz einen Umfang von 3.669.461 Versicherten, die entweder im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2017 durchgehend in der Datenbank beobachtbar waren oder vom 01.01.2016 bis zu ihrem Tod im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 durchgängig beobachtbar waren. Davon konnten in der InGef-Forschungsdatenbank insgesamt 12.878 Patienten mit einer Hospitalisierung aufgrund einer schwerwiegenden Blutung im Sinne des Cunningham-Algorithmus (51) im Jahr 2017 identifiziert werden (Schritt 1).

Davon wurden 1.400 Patienten ermittelt, deren Hospitalisierung aufgrund einer schwerwiegenden Blutung in unmittelbarem Zusammenhang zu einer Apixaban- und/oder Rivaroxaban-Therapie auftrat und welche somit als Obergrenze für die Zielpopulation von Andexanet alfa dienen. Diese Patienten wiesen innerhalb des Jahres 2017 zum Teil mehr als eine Blutung unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban auf, sodass in der InGef-Forschungsdatenbank 1.575 Blutungsereignisse identifiziert wurden. Dies entspricht einer Ereignisrate von 1,13 Blutungsereignissen pro Patient für die Obergrenze im Jahr 2017. Die Stratifizierung der Patientenzahlen und Blutungsereignisse nach Blutungslokalisierung ist in Tabelle 3-10 dargestellt. Sie zeigt, dass mehr als zwei Drittel aller Blutungsereignisse auf gastrointestinale Blutungen (1.009 Blutungsereignisse bei 921 Patienten) zurückzuführen sind, während bei 12,19 % der Blutungsereignisse eine intrakranielle (192 Blutungsereignisse bei 154 Patienten) und bei 11,11 % eine urogenitale Blutung (175 Blutungsereignisse bei 159 Patienten) vorlag (Schritt 2).

Tabelle 3-10: Schwere Blutungen während der Behandlung mit Apixaban und/oder Rivaroxaban im Jahr 2017 stratifiziert nach Blutungslokalisierung

Blutungslokalisierung	Patienten	Blutungsereignisse	Anteil an allen Blutungsereignissen (%)
Intrakranielle Blutung	154	192	12,19
Gastrointestinale Blutung	921	1.009	64,06
Urogenitale Blutung	159	175	11,11
Sonstige Blutungslokalisierung	184	199	12,64
Alle Blutungslokalisierungen	1.400	1.575	100,00

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Von den 1.400 Patienten mit einem Blutungsereignis im Jahr 2017 unter Therapie mit Apixaban- und/oder Rivaroxaban verstarben 111 Patienten während des Krankenhausaufenthaltes. Darunter befanden sich 54 Patienten, die eine intrakranielle Blutung erlitten hatten. Entsprechend verstarben 100 Patienten (von insgesamt 154 Patienten) mit einer intrakraniellen Blutung nicht während der Hospitalisierung, deren Blutung aufgrund der Lokalisation dennoch als lebensbedrohlich eingeschätzt wurde. Damit ergab sich eine untere Grenze der Zielpopulation von Andexanet alfa von 211 Patienten, bei denen 249 Blutungsereignisse auftraten. Dies entspricht einer Ereignisrate von 1,18 Blutungsereignissen pro Patient für die Untergrenze im Jahr 2017 (Schritt 3).

### Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2017

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 MSO (16.0.11727.20222) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Die Stichprobengröße der InGef-Forschungsdatenbank (19), die der Analyse zur Zielpopulation im Jahr 2017 zugrunde lag, umfasste 3.669.461 Versicherte. Der Bevölkerungsstand zum 31.12.2016 (42) betrug 82.521.653 Personen. Zur Hochrechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Patienten in der Zielpopulation}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2016}$$

$$\text{untere Grenze} = \frac{211}{3.669.461} * 82.521.653 = 4.745$$

$$\text{obere Grenze} = \frac{1.400}{3.669.461} * 82.521.653 = 31.484$$

Somit befanden sich im Jahr 2017 in der deutschen Gesamtbevölkerung zwischen 4.745 und 31.484 Patienten unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban), bei denen eine Aufhebung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen erforderlich war.

Die Konfidenzintervalle wurden wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert bei einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson (44) berechnet. Für die Untergrenze der Zielpopulation ergab sich eine Spanne von 4.126 – 5.430 Patienten und für die Obergrenze eine Spanne von 29.857 – 33.177 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2017.

Um die Anzahl an Blutungsereignissen auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochzurechnen, wurden die Patientenzahlen mit den Ereignisraten von 1,18 Blutungsereignissen pro Patient für die untere und 1,13 Blutungsereignissen pro Patient für die obere Grenze multipliziert. Dies ergab für die Untergrenze 5.600 (95 %-KI: 4.870 – 6.408) und für die Obergrenze 35.420 Blutungsereignisse (95 %-KI: 33.589 – 37.325) in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2017.

### **Hochrechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche GKV-Bevölkerung im Jahr 2017**

Zusätzlich wurden die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche GKV-Bevölkerung hochgerechnet. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 MSO (16.0.11727.20222) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

Ausgehend von einem Anteil von 87,53 % GKV-Versicherten (43) an der deutschen Gesamtbevölkerung (42) im Jahr 2017 ergibt sich folgende Rechnung:

*Patienten in der Zielpopulation in der dt. Bevölkerung × Anteil GKV-Versicherte an dt. Gesamtbevölkerung*

$$\text{untere Grenze} = 4.745 \times \frac{87,53}{100} = 4.153$$

$$\text{obere Grenze} = 31.484 \times \frac{87,53}{100} = 27.557$$

Somit befanden sich im Jahr 2017 in der deutschen GKV-Bevölkerung zwischen 4.153 und 27.557 Patienten unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban), bei denen eine Aufhebung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen erforderlich war.

Die Konfidenzintervalle wurden bei einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson (44) berechnet. Daraus ergab sich für die Untergrenze der Zielpopulation eine Spanne von 3.612 – 4.753 Patienten und für die Obergrenze eine Spanne von 26.133 – 29.039 Patienten in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2017.



Die auf die deutsche GKV-Bevölkerung hochgerechnete Anzahl an Blutungsereignissen ergab sich ebenfalls durch Multiplikation der Patientenzahl mit den Ereignisraten von 1,18 Blutungsereignissen pro Patient für die untere und 1,13 Blutungsereignissen pro Patient für die obere Grenze. Dies ergab für die Untergrenze 4.901 (95 %-KI: 4.262 – 5.609) und für die Obergrenze 31.002 (95 %-KI: 29.399 – 32.669) Blutungsereignisse in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2017.

### **Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für Andexanet alfa**

Insgesamt besteht Unsicherheit in der Herleitung der Zielpopulation, da nicht für alle Kriterien im Anwendungsgebiet Daten systematisch erfasst werden und nur wenig Literatur verfügbar ist. Dies gilt vor allem dafür, dass der ICD-10-GM Katalog keine Schweregrad-Kodierung von Blutungen vorsieht. Entsprechend ist eine präzise Definition des Vorliegens einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutung, die eine Aufhebung der Antikoagulation erfordert, anhand von Diagnosecodes nicht möglich. Daher wurde für eine möglichst präzise Herleitung der Zielpopulation ein Algorithmus in Anlehnung an die wissenschaftliche Literatur entworfen.

Zur Bestimmung der Obergrenze der Zielpopulation wurde die Publikation von Cunningham et al. (51) und dessen Algorithmus zur Identifikation von schweren Blutungen im Zusammenhang mit oralen Antikoagulantien herangezogen. Dennoch bestehen Unsicherheiten bzgl. der Güte des Algorithmus. Der positive prädiktive Wert des Algorithmus liegt bei 89 %, womit 89 % der identifizierten blutungsbedingten Hospitalisierungen auch klinisch bestätigt werden konnten. Von diesen wurden 83 % als Hospitalisierung mit einer schweren Blutung eingestuft. Dies galt für 97 % der intrazerebralen, 85 % der gastrointestinalen und 63 % der urogenitalen Blutungen sowie für 57 % der sonstigen Blutungslokalisationen. Die Sensitivität des Algorithmus wurde nicht untersucht. Die Ergebnisse aus der Validierungsstudie lassen eine leichte Überschätzung der Anzahl an identifizierten schweren Blutungen vermuten.

Andere Daten aus Beobachtungsstudien liegen derzeit nicht vor, allerdings spricht ein Vergleich der aus der GKV-Routinedatenanalyse berechneten jährlichen schweren Blutungsrate von 1,89 % (Anteil von 31.484 Patienten an 1.665.691 Patienten unter Therapie mit Apixaban und/oder Rivaroxaban in der deutschen Gesamtbevölkerung in 2017) mit der jährlichen schweren Blutungsrate aus der Zulassungsstudie für Apixaban von 2,13 % (15, 16) sowie aus der Zulassungsstudie für Rivaroxaban von 3,6 % (17, 18) gegen eine Überschätzung der Anzahl an identifizierten schweren Blutungen. Auch die Verteilung der schweren Blutungen auf die unterschiedlichen Blutungslokalisationen in der GKV-Routinedatenanalyse ist mit Ergebnissen aus den Zulassungsstudien für Apixaban und Rivaroxaban vergleichbar. Intrakranielle Blutungen machten in der GKV-Routinedatenanalyse einen Anteil von 12,19 % aus im Vergleich zu 15,90 % in der Apixaban-Zulassungsstudie (16) sowie 12,76 % in der Rivaroxaban-Zulassungsstudie (17). Für gastrointestinale Blutungen betrug der Anteil in der GKV-Routinedatenanalysen 64,06 % verglichen mit 32,11 % in der Apixaban-Zulassungsstudie (16) und 49,88 % in der Rivaroxaban-Zulassungsstudie (17). Darüber hinaus wurde der Cunningham-Algorithmus bereits in einigen anderen Studien (23, 52-54) als

Approximation für schwere Blutungen verwendet. Da sich das Label von Andexanet alfa jedoch auf die Aufhebung der Antikoagulation bei Vorliegen einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutung beschränkt und nicht alle schweren Blutungen lebensbedrohlich oder nicht beherrschbar sein müssen, ist eine Überschätzung der ermittelten Obergrenze der Zielpopulation nicht auszuschließen.

Bezüglich der Untergrenze der Zielpopulation kann von einer Unterschätzung ausgegangen werden. Denn diese berücksichtigt neben intrakraniellen Blutungen, die gemäß Literatur (32) grundsätzlich als lebensbedrohlich einzustufen sind, lediglich Blutungsereignisse, die tatsächlich zum Tod geführt haben. Dennoch ist davon auszugehen, dass auch in den anderen Lokalisationen unter den Blutungen, die nicht zum Tod geführt haben, lebensbedrohliche Blutungen auftraten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, 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 Patienten in der GKV
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Erwachsene Patienten unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban), bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	Hinweis auf einen <b>nicht quantifizierbaren</b> Zusatznutzen	4.153 – 27.557 (Spanne: 3.612 – 29.039)
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie bewertet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4).

### **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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. 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.*

Zur Erstellung von Abschnitt 3.2.1 wurden für die Beschreibung der Erkrankungen in einer händischen Suche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte anhand der Fachinformation von Andexanet alfa (6). Der therapeutische Bedarf (Abschnitt 3.2.2) wurde mit einer händischen Suche nach relevanten Publikation sowie den Informationen aus der Fachinformation von Andexanet alfa (6) erstellt.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 sowie für die Angabe der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 werden die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen.

In Abschnitt 3.2.5 waren keine weiteren Angaben notwendig, da die Zielpopulation der Anzahl an Patienten mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen entspricht.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Altiok E, Marx N. Orale Antikoagulation. Dtsch Arztebl International. 2018;115(46):776-83.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. Circulation. 2016;134(3):248-61.
3. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. Arzneiverordnungs-Report 2018, Kapitel 18 Antithrombotika und Antihämorrhagika: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2018.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet (London, England). 2014;383(9921):955-62. Epub 2013/12/10.
5. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Blood. 2014;124(6):955-62. Epub 2014/05/27.
6. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
7. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten [Stand: Februar 2019]. 2019.
8. Bayer AG. Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabletten [Stand: August 2018]. 2018.
9. Engelbart JM, Zepeski A, Galet C, Policeni B, Skeete DA, Faine BA. Safety and effectiveness of Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity for direct oral anticoagulant-related hemorrhage reversal. The American journal of emergency medicine. 2018;37(2):214-9. Epub 2018/05/29.
10. Testa S, Ageno W, Antonucci E, Morandini R, Beyer-Westendorf J, Paciaroni M, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. Internal and emergency medicine. 2018;13(7):1051-8. Epub 2018/05/24.
11. Harrison SK, Garrett JS, Kohman KN, Kline JA. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. Proceedings (Baylor University Medical Center). 2018;31(2):153-6. Epub 2018/05/01.

12. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1330-93. Epub 2018/03/22.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016;37(38):2893-962. Epub 2016/08/28.
14. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(4):692-4. Epub 2005/04/22.
15. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2141-7. Epub 2014/03/25.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92. Epub 08/30.
17. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *European heart journal*. 2014;35(28):1873-80. Epub 2014/03/25.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91. Epub 08/13.
19. Altevers J, Seidel K, König C, Braun S, (Xcenda GmbH). Analyse von Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban/Apixaban anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Moduls 3 des AMNOG Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Andexanet alfa (Ondexxya®). 2019.
20. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):3042-67. Epub 2017/12/06.
21. Green L, Tan J, Morris JK, Alikhan R, Curry N, Everington T, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica*. 2018;103(4):738-45. Epub 2018/01/27.

22. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2015;36(20):1264-72. Epub 2014/12/17.
23. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clinical cardiology*. 2015;38(2):63-8. Epub 2015/01/16.
24. Purruicker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA neurology*. 2016;73(2):169-77. Epub 2015/12/15.
25. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45(5):1304-12. Epub 2014/04/20.
26. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie, Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage [Stand: 15.10.2015]. 2015.
27. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. 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. *European heart journal*. 2017;38(27):2137-49. Epub 2016/06/11.
28. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Octaplex 500/1000 [Stand: Juli 2017]. 2017.
29. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriplex® P/N 250/500/1000 [Stand: Januar 2018]. 2018.
30. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201. Epub 2018/08/26.
31. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;Cir0000000000000665. Epub 2019/01/29.
32. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, Lal A, Ovesen C, Purruicker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*. 2019;0(0):2396987319849763.

33. Sembill JA, Kuramatsu JB, Hohnloser SH, Huttner HB. Management von intrazerebralen Blutungen unter oraler Antikoagulation. *Herz*. 2019;44(4):315-23. Epub 2019/04/04.
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):98. Epub 2019/03/29.
35. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2019. 2019.
36. Rank A, Diener HC, Hiller E. NOAK - Gerinnungsmanagement bei schweren Blutungen. *Arzneimitteltherapie*. 2017(35):321-7.
37. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Häusler KG, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Annals of neurology*. 2018;83(1):186-96. Epub 2018/01/10.
38. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2413-24. Epub 2015/11/13.
39. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2019;doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
40. GKV Spitzenverband. Die gesetzlichen Krankenkassen. Anzahl der Krankenkassen im Zeitablauf - Konzentrationsprozess durch Fusionen (Angaben zum Stichtag 1.1). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 07.08.2019]; Abrufbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv\\_grundprinzipien/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp).
41. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(1):106-9. Epub 2015/11/05.
42. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit, Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011, Heft 2017. 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 07.08.2019]; Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DESerie\\_serie\\_00000017](https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DESerie_serie_00000017).
43. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018. Kennzahlen und Faustformeln.: 2018 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 07.08.2019]; Abrufbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf).

44. Dunnigan K, Statking Consulting Inc. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 24.07.2019]; Abrufbar unter: <https://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf>.
45. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2016, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. BARMER GEK, Berlin; 2016.
46. Grandt D, Schubert I. Arzneimittelreport 2017, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. BARMER GEK, Berlin; 2017.
47. Grandt D, Lappe V, Schubert I. Arzneimittelreport 2018 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. BARMER GEK, Berlin; 2018.
48. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011, Heft 2013 bis 2017. 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 07.08.2019]; Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DESerie\\_serie\\_00000017](https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DESerie_serie_00000017).
49. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf 2019 (Bevölkerungszahlen von Ende 2018 verwendet). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 07.08.2019]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
50. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Variante der Vorausberechnung Status quo: Geburten, LE und WS konstant (GkLkWk). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 03.07.2019]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleAufbau/12421-0001>.
51. Cunningham A, Stein CM, Chung CP, Daugherty JR, Smalley WE, Ray WA. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(6):560-6. Epub 2011/03/10.
52. Alpesh AN, Keshishian A, Xie L, Baser O, Price K, Vo L, et al. 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*. 2015;126(23):745-.
53. Claxton JS, MacLehose RF, Lutsey PL, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, et al. A new model to predict major bleeding in patients with atrial fibrillation using warfarin or direct oral anticoagulants. *PloS one*. 2018;13(9):e0203599. Epub 2018/09/11.
54. Coleman CI, Weeda ER, Nguyen E, Bunz TJ, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. *European heart journal Quality of care & clinical outcomes*. 2018;4(4):328-9. Epub 2017/11/10.



55. Coleman CI, Vaitsiakhovich T, Nguyen E, Weeda ER, Sood NA, Bunz TJ, et al. Agreement between coding schemas used to identify bleeding-related hospitalizations in claims analyses of nonvalvular atrial fibrillation patients. *Clinical cardiology*. 2018;41(1):119-25. Epub 2018/01/24.

### 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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. 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 bzw. 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, z. B. 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, z. B. 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, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	niedrige Dosis: 880 mg <sup>a</sup>	1	1
		hohe Dosis: 1760 mg <sup>a</sup>	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>b</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
<p>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 und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Dosierung entspricht den Angaben aus der Fachinformation Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).  b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Patientenpopulation mit therapeutischem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Andexanet alfa behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-12 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

### **Zu bewertendes Arzneimittel Andexanet alfa (Ondexxya®)**

Andexanet alfa wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1).

Das empfohlene Dosierungsschema von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell eingenommenen Apixaban-Dosis bzw. Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban bzw. Rivaroxaban verstrichenen Zeit (1).

Andexanet alfa wird laut Fachinformation (1) angewendet als:

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittelnutzenverordnung vom 17.06.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-078) hat der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen festgelegt. Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen (2).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	niedrige Dosis: einmalig 880 mg <sup>a</sup>	1
		hohe Dosis: einmalig 1760 mg <sup>a,b</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>b</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell
<p><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 und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Dosierung entspricht den Angaben aus der Fachinformation Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).</p> <p>b: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	1 Behandlung	niedrige Dosis: 880 mg <sup>a</sup>	Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 880 mg. Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist.
			hohe Dosis: 1760 mg <sup>a</sup>	Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 1760 mg. Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>b</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
<p>a: Die Dosierung entspricht den Angaben aus der Fachinformation Andexanet alfa (Ondexxya®) (1).  b: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Für Andexanet alfa liegt keine amtliche Defined Daily Dose (DDD) vor, daher wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-14 unter Verwendung der Angaben aus der Fachinformation in Milligramm angegeben (1).

Für die Berechnung in Tabelle 3-14 wurde angenommen, dass pro Patient eine Blutung im Jahr auftritt. Es besteht die Möglichkeit, dass bei einer geringen Anzahl an Patienten mehr als eine Blutung pro Jahr auftritt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. 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.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Andexanet alfa (Ondexxya®)	15.232,00 € <sup>a</sup>	15.232,00 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>b</sup>	patientenindividuell	patientenindividuell
<p>a: Der Preis von Andexanet alfa versteht sich inklusive Mehrwertsteuer, er setzt sich aus 12.800 € Produktpreis und 2.432 € Mehrwertsteuer (19 %) zusammen. Stand: September 2019.</p> <p>b: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Andexanet alfa ist laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen (1). 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 gelistet. Der Verkaufspreis beträgt demnach 12.800 € exklusive Mehrwertsteuer. Dies entspricht einem Verkaufspreis inklusive Mehrwertsteuer von 19 % von 15.232 € Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte fallen nicht an.

Bei einer Behandlung mit einer niedrigen Dosierung von Andexanet alfa werden fünf Durchstechflaschen und bei einer Behandlung mit einer hohen Dosierung neun Durchstechflaschen mit je 200 mg Andexanet alfa benötigt. Eine Packung enthält 4 Durchstechflaschen mit je 200 mg Andexanet alfa. Es wird bei der Berechnung davon ausgegangen, dass geschlossene Durchstechflaschen aus einer Verpackung für weitere Patienten verwendet werden können. Die Haltbarkeit beträgt für eine ungeöffnete Durchstechflasche laut Fachinformation zwei Jahre bei einer Lagerung bei 2 – 8 °C (1).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*



Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>a</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
<p>a: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nicht zutreffend. In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1) wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1) wurden keine Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen gemacht.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>a</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
<p>a: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Andexanet alfa (Ondexxya <sup>®</sup> )	Zielpopulation	niedrige Dosis: 19.040,00	niedrige Dosis: <b>79.073.120,00 – 524.685.280,00</b>
		hohe Dosis: 34.272,00	hohe Dosis: <b>142.331.616,00 – 944.433.504,00</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>b</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Preisangaben bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Geht man davon aus, dass alle Patienten mit der niedrigen Dosierung von Andexanet alfa behandelt werden, ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV von insgesamt 79.073.120,00 bis 524.685.280,00 €. Für die Behandlung aller Patienten mit der hohen Dosierung ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV von 142.331.616,00 bis 944.433.504,0 €. Aus den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie geht hervor, dass ca. 85 % der Patienten mit der niedrigen Dosierung und 15 % mit der hohen Dosierung an Andexanet alfa behandelt wurden (3). Unter der Annahme dieser Verteilung ergeben sich für die niedrige Dosierung (85 % der Patienten) Jahrestherapiekosten der GKV von ca. 67.212.152,00 – 445.982.488,00 € und für die hohe Dosierung (15 % der Patienten) Kosten von ca. 21.349.742,40 – 141.646.170,60 €

Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV pro Patient und Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Packungs-inhalt	Preis pro Packung [€]	Benötigte Anzahl Durchstechflaschen pro Behandlung und Jahr	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient [€]
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>				
Andexanet alfa (Ondexxya®)	4 Durchstechflaschen mit je 200 mg Andexanet alfa	15.232,00	niedrige Dosis: 5 Durchstechflaschen	15.232,00 € 4 = 3.808,00 € (Preis für eine Durchstechflasche) 3.808,00 € × 5 = <b>19.040,00 €</b> (Preis für 5 Durchstechflaschen)
			hohe Dosis: 9 Durchstechflaschen	15.232,00 € 4 = 3.808,00 € (Preis für eine Durchstechflasche) 3808,00 € × 9 = <b>34.272,00 €</b> (Preis für 9 Durchstechflaschen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>b</sup>	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell	patientenindividuell
<p>a: Für eine Therapie mit Andexanet alfa fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an.</p> <p>b: Hinweise: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV insgesamt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient [€]	Arzneimittelkosten GKV insgesamt [€] <sup>a,b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>			
Andexanet alfa (Ondexxya®)	Zielpopulation <sup>a</sup>	<b>19.040,00</b> (1 Behandlungstag)	19.040,00 € × 4.153 Patienten = <b>79.073.120,00 €</b> 19.040,00 € × 27.557 Patienten = <b>524.685.280,00 €</b>
		<b>34.272,00</b> (1 Behandlungstag)	34.272,00 € × 4.153 Patienten = <b>142.331.616,00 €</b> 34.272,00 € × 27.557 Patienten = <b>944.433.504,00 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient [€]	Arzneimittelkosten GKV insgesamt [€] <sup>a,b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen <sup>b</sup>	patienten-individuell	patientenindividuell	patientenindividuell
a: Zielpopulation (Anzahl der Patienten in der GKV): es wird mit den Angaben der mittleren Spanne (4.153 – 27.557) gerechnet. b: Für eine Therapie mit Andexanet alfa fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 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. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnung und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen. Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgende Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde im Abschnitt 3.2.4 mit 4.153 – 27.557 Patienten (Spanne: 3.612 – 29.039 Patienten) berechnet.

#### Erwartete Versorgungsanteile

Grundsätzlich können alle Patienten im Anwendungsgebiet mit Andexanet alfa behandelt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen.

Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban steht bisher nicht zur Verfügung (4, 5). Zudem ist bisher kein Arzneimittel spezifisch für die Behandlung von schweren Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban zugelassen. Trotz fehlender Zulassung wird bei lebensbedrohlichen FXA-Inhibitor-induzierten Blutungen die Verabreichung von PPSB (4-7), aktiviertem PPSB (5, 7), und rekombinanter Faktor VIIa empfohlen (6). Es ist davon auszugehen, dass trotz einer nicht ausreichend belegten Wirksamkeit der genannten Medikamente weiterhin Patienten mit diesen Medikamenten behandelt werden oder z. B. eine Behandlung mittels einer mechanischen oder chirurgischen Blutstillung erfolgt.

### **Patienten mit Kontraindikationen**

Basierend auf der Fachinformation von Andexanet alfa (1) sind Patienten mit Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen seiner sonstigen Bestandteile sowie bei bekannten allergischen Reaktionen gegen Hamsterproteine kontraindiziert.

### **Therapieabbrüche**

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Andexanet alfa liegen nicht vor. Daher werden die Therapieabbrüche der ANNEXA-4 Studie herangezogen. Vier von 352 Patienten (1,1 %) haben die Behandlung mit Andexanet alfa in der ANNEXA-4 Studie aus klinischen Gründen abgebrochen. (3). Da es sich um eine einmalige Anwendung mit Andexanet alfa handelt, ist nicht davon auszugehen, dass Therapieabbrüche einen Einfluss auf die zu erwartenden Versorgungsanteile haben.

### **Patientenpräferenz/Ärztepräferenz**

In der ANNEXA-4 Studie konnte eine sehr hohe Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil von Andexanet alfa gezeigt werden (8, 9). 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 beherrschbaren Situation unterbrochen werden kann. In einer Phase-3 Studie konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Andexanet alfa bei gesunden älteren Menschen innerhalb von zwei Minuten einsetzt und dank der kontinuierlichen Infusion über zwei Stunden zu einer anhaltenden Abnahme der Anti-FXa-Aktivität führt (10).

Da die Lokalisation der Blutung sowie die Symptome sehr unterschiedliche sein können, gibt es derzeit keinen einheitlichen Behandlungsstandard für lebensbedrohliche oder unkontrollierbare Blutungen. Das führt dazu, dass bei vielen Patienten und Ärzten die begründete Sorge besteht, dass schwere Blutungen in Notfallsituationen nicht hinreichend behandelt werden können (11, 12).

In zahlreichen Leitlinien wird, sofern verfügbar und zugelassen, bereits die Behandlung mit dem Antidot Andexanet alfa empfohlen (5, 13-18). Dies verdeutlicht, dass viele Fachgesellschaften den ungedeckten therapeutischen Bedarf sehen und Andexanet alfa als geeignetes Mittel sehen, dass zu dessen Deckung beiträgt. Dies wird zudem durch das beschleunigte Zulassungsverfahren von der FDA unterstrichen.

### **Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich**

Die Therapie mit Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen (1).

*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.*

Die Therapiekosten wurden für alle Patienten berechnet, die mit Andexanet alfa behandelt werden können. Da jedoch aufgrund der Verfügbarkeit weiterer -nicht im Anwendungsgebiet zugelassener- Therapien davon auszugehen ist, dass nur ein Teil der Patienten im Anwendungsgebiet tatsächlich mit Andexanet alfa behandelt wird, sind die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten der GKV höher als in der Versorgungsrealität zu erwarten. Da keine Angaben zur Anzahl von Patienten mit Kontraindikationen, Therapieabbrüchen oder Patientenpräferenzen gemacht werden können, können keine genauen Angaben über Änderungen zu denen im Abschnitt 3.3.5 berichteten Jahrestherapiekosten gemacht werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. 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 Angaben zum Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf den Informationen aus der Fachinformation von Andexanet alfa (1). Die Verbrauchsangaben wurden aus den Angaben der Fachinformation berechnet (1).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 sind die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation und die Angaben zum Produktpreis (19) inklusive der Mehrwertsteuer.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Andexanet alfa in der Zielindikation beruhen auf Information aus der Fachinformation (1), Leitlinien (4-7, 13-18), Publikationen zur ANNEXA-4 Studie (8, 9), Studien zu Andexanet alfa (10), dem Studienbericht zur ANNEXA-4 Studie (3) und weiterer Publikationen (11, 12).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Andexanet alfa - (Beratungsanforderung 2019-B-078). 2019.
3. Portola Pharmaceuticals, Inc. Summary Clinical Study Report (14-505): Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). 2019.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European heart journal. 2016;37(38):2893-962. Epub 2016/08/28.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European heart journal. 2018;39(16):1330-93. Epub 2018/03/22.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie, Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage [Stand: 15.10.2015]. 2015.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. 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. European heart journal. 2017;38(27):2137-49. Epub 2016/06/11.
8. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. The New England journal of medicine. 2016;375(12):1131-41. Epub 08/31.
9. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. The New England journal of medicine. 2019;doi: 10.1056/NEJMoa1814051.



10. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2413-24. Epub 2015/11/13.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation*. 2016;134(3):248-61.
12. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62. Epub 2014/05/27.
13. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201. Epub 2018/08/26.
14. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;Cir0000000000000665. Epub 2019/01/29.
15. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, Lal A, Ovesen C, Purruicker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*. 2019;0(0):2396987319849763.
16. Sembill JA, Kuramatsu JB, Hohnloser SH, Huttner HB. Management von intrazerebralen Blutungen unter oraler Antikoagulation. *Herz*. 2019;44(4):315-23. Epub 2019/04/04.
17. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):98. Epub 2019/03/29.
18. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2019. 2019.
19. Lauer-Fischer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-Taxe Kompetenz Online. 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 07.08.2019]; Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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 Informationen sind der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®) zu entnehmen (Stand: Juni 2019) (1).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

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

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

Besondere Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals bestehen nicht.

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

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

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

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

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

**Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung**

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

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

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

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

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

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

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

**Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Über thrombotische Ereignisse wurde nach der Behandlung mit Andexanet alfa berichtet. Mit FXa-Inhibitoren behandelte Patienten haben für thrombotische Ereignisse prädisponierende Grunderkrankungen. Durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung werden die Patienten gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung exponiert. Zudem kann eine davon unabhängige prothrombotische Wirkung von Andexanet alfa nicht ausgeschlossen werden. Die Dauer dieser Wirkung bei Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt. Laborparameter wie Anti-FXa-Aktivität, endogenes thrombotisches Potenzial (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, Thrombin-Antithrombin-Komplex und D-Dimer beobachtet, über thromboembolische Ereignisse wurde jedoch nicht berichtet. Bei den in der ANNEXA-4 Studie eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet. Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen.

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

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

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

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### **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 vorliegenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (2).

### **B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Es wird auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung), siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments verwiesen.

### **C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht 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.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### **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.*

Anmerkung: Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (2).

## D: Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

### *Risikomanagement-Plan (RMP)*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 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 European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Abschnitt V (risk minimisation measures, including evaluation of the effectiveness of risk minimization activities) des RMP sind in Tabelle V-1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst (3). In Tabelle 3-22 sind diese Ergebnisse dargestellt. Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, sodass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden.

Tabelle 3-22: EU-Risk-Management Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Thrombotische Ereignisse	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitt 4</li> </ul>	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, in denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko zu begegnen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur erneuten Einführung einer Antikoagulations-behandlung zur Verringerung des Risikos thrombotischer Ereignisse sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation beschrieben.</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	
Antikörperbildung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 5.1</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitt 4</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	keine
Medikationsfehler	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 4.2, 4.9 und 6.6</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitt 3</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	keine
Off-Label-Use bei Patienten die mit anderen als den angegebenen Antikoagulantien behandelt wurden	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 4.1, 4.2, 4.4 und 5.1</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitt 1 und 2</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	keine
Erneute Blutungen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 4.2</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitt 3</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, in denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko zu begegnen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es muss sichergestellt werden, dass die Dosierungsrichtlinien in der Fachinformation eingehalten werden</li> </ul>	keine



Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wird erwartet, dass eine routinemäßige Überwachung des Pflegestandards ausreicht, um das Risiko einer erneuten Blutung so gering wie möglich zu halten. Zu diesen Maßnahmen gehören die Überwachung der Vitalfunktionen und der Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, Laboruntersuchungen und Nachuntersuchungen.</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>	
Anwendung bei Patienten, die von der Behandlung Vitamin K-Antagonisten, PPSB-Produkte, rekombinantes FVIIa, Vollblut oder Plasmafraktionen erhalten; oder geplante Verabreichung dieser Produkte innerhalb von zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 4.4</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <p>Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p>	keine
Anwendung bei schwangeren oder stillenden Patienten	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 4.6 und 5.3</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitt 2</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, in denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko zu begegnen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Stillen sollte gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation unterbrochen werden</li> </ul> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <p>Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlung für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Anwendung bei Kindern	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel: Abschnitt 4.2</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitt 2</li> </ul> <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, in denen spezifische klinische Maßnahmen empfohlen werden, um dem Risiko zu begegnen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Stillen sollte gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation unterbrochen werden</li> </ul> <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u> Rechtsstatus: eingeschränkte ärztliche Verschreibung	keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 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 ggf. 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.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 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.*

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (1), der EU-Risk Management Plan für Andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>) (3) und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (2) verwendet.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
2. Portola Netherlands B.V. Ondexxya: EPAR- Product Information (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2019 [Zuletzt aktualisiert 21.08.2019; abgerufen am 29.08.2019]; Abrufbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf).
3. Portola Netherlands B.V. EU-Risk Management Plan for Ondexxya<sup>®</sup> (Andexanet alfa). 2018.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (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 3-23 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 ggf. 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 ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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	Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie	Seite 1, Abschnitt 4.2: Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie: Nach Ondexxya-Gabe und Sistieren der schweren Blutung ist zur Vorbeugung thrombotischer Ereignisse infolge der Grunderkrankung des Patienten eine Wiederaufnahme der Antikoagulation <u>zu erwägen</u> . 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).	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	andere unterstützende Maßnahmen	Seite 2, Abschnitt 4.4: Anwendung von Andexanet alfa zusammen mit anderen unterstützenden Maßnahmen: Andexanet alfa <u>kann</u> zusammen mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung angewendet werden, die medizinisch angemessen sein sollten.	nein
3	Behandlung infusionsbedingter Reaktionen	Seite 2, Abschnitt 4.4: 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. <u>Ggf. kann</u> Diphenhydramin gegeben werden.	nein
<p>Quelle: Fachinformation Andexanet alfa (Ondexxya®) (1). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: Juni 2019 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.*

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor.

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

EBM Stand: 3. Quartal 2019 (2)

*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 ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, sodass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2019). 2019.