

Andexanet alfa (akute schwere Blutungen)

**Addendum zum Projekt A25-87
(Dossierbewertung)**

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)



Projekt: A25-141 Version: 1.0 Stand: 28.11.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2145

DOI: 10.60584/A25-141

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Andexanet alfa (akute schwere Blutungen) – Addendum zum Projekt A25-87

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.11.2025

Interne Projektnummer

A25-141

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-141>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Andexanet alfa (akute schwere Blutungen); Addendum zum Projekt A25-87 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-141>.

Schlagwörter

Andexanet alfa, Hämorrhagie, Nutzenbewertung, NCT03661528

Keywords

Andexanet alfa, Hemorrhage, Benefit Assessment, NCT03661528

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Lukas Gockel
- Ulrich Grouven
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	12
Anhang A Ergebnisse.....	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 2: Subgruppen, ergänzend dargestellt (Mortalität, Nebenwirkungen, effektive Hämostase) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	16
Tabelle 3: Ergebnisse (effektive Hämostase) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	17
Tabelle 4: Thrombotische Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit / ohne prophylaktischer Reantikoagulation – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSG	Deutschen Schlaganfallgesellschaft
FDA	Food and Drug Administration
FXa	Faktor Xa
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatzelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SVR	sustained viral response
SUE	schwerwiegende unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.11.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-87 (Andexanet alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme [2] legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Auswertungen zu der Studie ANNEXA-I vor, die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung des kombinierten Endpunkts „effektive Hämostase“ sowie die Bewertung der Zusatzanalysen zu den thrombotischen Ereignissen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung A25-87 [1] von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa(FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, wurde eine Teilpopulation der offenen, randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ANNEXA-I [4-8] herangezogen. Die Teilpopulation bildet ausschließlich Patientinnen und Patienten ab, die unter Therapie mit Apixaban and Rivaroxaban in die Studie eingeschlossen wurden. Eine ausführliche Beschreibung der Studie ANNEXA-I sowie der herangezogenen Teilpopulation findet sich in der Dossierbewertung A25-87.

In seinem Dossier [3] legte der pU aus der Studie ANNEXA-I Ergebnisse des primären Endpunkts „effektive Hämostase“ vor, der sich aus 3 Komponenten zusammensetzt. Wie in der Dossierbewertung A25-87 begründet, wurden die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu dem primären Endpunkt für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen, da die Patientenrelevanz der Einzelkomponenten unklar bzw. nicht sichergestellt ist. Die 3 Komponenten und die jeweils wesentlichen Gründe waren:

- keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung
Inwiefern eine Zunahme des Hämatomvolumens eine für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Symptomatik abbildet und somit eine unmittelbare Patientenrelevanz ist unklar.
- keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung
Unterscheidung zwischen Studienmedikation und Notfalltherapie allein aufgrund eines zeitlichen Kriteriums ist nicht sachgerecht.
- keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12 Stunden nach Randomisierung.
Der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden ist für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz, um eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten abzubilden.

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren weitere Daten und Informationen zu dem Endpunkt „effektive Hämostase“ nachgereicht, die u. a. den Zusammenhang zwischen einer effektiven Hämostase und einem besseren klinischen Outcome zeigen sollen. Darüber hinaus legt der pU weitere Auswertungen zu dem Endpunkt thrombotische Ereignisse vor.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die vom pU nachgereichten Daten und Auswertungen bewertet.

Patientenrelevanz des primären Endpunktes „effektive Hämostase“ weiterhin unklar

Im Folgenden wird auf die jeweilige Eignung bzw. Patientenrelevanz der benannten 3 Komponenten des primären Endpunkts „effektive Hämostase“ unter Berücksichtigung der in dem Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten und Publikationen eingegangen.

Komponente 1: Keine Hämatomexpansion > 35 % 12 Stunden nach Randomisierung

In der Dossierbewertung A25-87 wurden bereits Publikationen zitiert, die keinen klaren Zusammenhang (im Sinne eines Surrogatendpunkts) zwischen einem Effekt auf die Hämatomexpansion und einer langfristigen Beeinträchtigung oder dem Überleben der Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung zeigen konnten. Diese Auswahl wurde im Stellungnahmeverfahren von einem einzelnen Stellungnehmer als tendenziös und selektiv wahrgenommen. Im Folgenden wird zunächst nochmals detailliert erläutert, welche grundsätzlichen Anforderungen für eine Surrogatvalidierung gemäß IQWiG bestehen. Es wird zudem darauf eingegangen, warum die vom pU vorgelegten Daten sowie die in den Stellungnahmen referenzierten Publikationen insgesamt keine ausreichende Evidenz liefern, um zu zeigen, dass es sich bei dem primären Endpunkt „effektive Hämostase“ (bzw. bei der Einzelkomponente Hämatomexpansion) um ein hinreichend valides Surrogat für die Mortalität bzw. eine langfristige neurologische Beeinträchtigung handelt.

Ein häufiges, grundsätzliches Missverständnis ist die Gleichsetzung von einem prognostischen Marker und einem Surrogatendpunkt. Im Sinne einer Surrogatvalidierung genügt es nicht, nachzuweisen, dass ein Endpunkt einen prognostischen Charakter hat. Dies ist nicht ausreichend, da ein prognostischer Marker lediglich aussagt, dass die Wahrscheinlichkeit höher ist früher zu versterben oder schwerer zu erkranken. Dies bedeutet jedoch nicht, dass sich ein Effekt auf den prognostischen Marker gleichzeitig auch quantitativ in einen Effekt auf den klinisch relevanten Endpunkt übersetzen oder übertragen lässt (siehe auch weiter unten Abschnitt „Hämatomexpansion ist nicht unmittelbar patientenrelevant“).

Surrogatvalidierung anhand einer Validierungsstudie (RCTs)

Grundsätzlich gilt, dass Surrogatendpunkte regelhaft nur dann in Betracht gezogen werden sollten, wenn diese basierend auf einem vollständigen Studienpool mit geeigneten statistischen Verfahren validiert wurden [9]. Für eine Validierungsstudie dürfen in dem Studienpool nur Studien von ausreichend hoher Qualität (im Sinne von RCTs) enthalten sein, die den Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und den Behandlungseffekt auf den interessierenden Endpunkt in der relevanten Population erhoben und berichtet haben (siehe Rapid Report A10-05 [10] und A24-61 [11]). Folglich sind z. B. Kohortenstudien oder Analysen

von RCTs, in denen Patientinnen und Patienten aus den verschiedenen Behandlungsarmen gepoolt betrachtet werden, nicht geeignet.

Bewertung der Validität bei fehlender Surrogatvalidierungsstudie

In speziellen Situationen kann eine Validität auch ohne eine Validierungsstudie anerkannt werden. Dafür ist es erforderlich, dass der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt und dem Surrogatendpunkt biologisch/medizinisch eindeutig plausibel ist und eines der weiteren Kriterien erfüllt ist:

- 1) Der Eintritt des Surrogatendpunkts führt zu einem dramatisch reduzierten Risiko (Punktschätzer Faktor 1/10 oder kleiner) bezüglich des eigentlichen Endpunkts.
- 2) Der Eintritt des Surrogatendpunkts führt zu einem deutlich reduzierten Risiko (Punktschätzer Faktor 1/5 oder kleiner) bezüglich des eigentlichen Endpunkts. Außerdem erreicht das Risiko bezüglich des eigentlichen Endpunkts ein minimales Niveau, z. B. das einer nicht erkrankten Population.
- 3) Der Eintritt des Surrogatendpunkts bedeutet unmittelbar und zwangsläufig auch den Eintritt des eigentlichen Endpunkts.

Für die Fälle 1) und 2) müssen weitere Bedingungen erfüllt sein. So müssen statistisch signifikante Ergebnisse mindestens aus Kohortenstudien vorliegen, die sich auf Personen unter Therapie beziehen, Daten zum natürlichen Verlauf sind nicht ausreichend. Eine enge Spezifität von Intervention und Indikation wird nicht gefordert. Zusätzlich muss die Nachbeobachtungszeit ausreichend lang sein, um das Risiko für das Eintreten des eigentlichen Endpunkts richtig zu erfassen. Zudem muss die Datengrundlage mindestens anhand einer fokussierten Recherche gewonnen worden sein (Rapid Report A24-61 [11]).

Ein Beispiel für den Fall 2 ist der Surrogatendpunkt Sustained Viral Response (SVR) für den patientenrelevanten Endpunkt hepatzelluläres Karzinom (HCC) in der Indikation Hepatitis C (therapienaiiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose für diverse Genotypen). Das Risiko für das Auftreten von HCC unter SVR ist deutlich geringer als ohne SVR, das Relative Risiko (RR) liegt bei 0,21. Zusätzlich ist das Risiko für HCC unter SVR vergleichbar mit dem Risiko für HCC der nicht erkrankten Population [12].

Keine ausreichende Evidenz zur Validität der Hämatomexpansion als Surrogat

Weder bei den nachgereichten Daten des pU noch den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Publikationen handelt es sich um eine Validierungsstudie nach den oben aufgeführten Kriterien, in der auf Basis von RCTs eine Korrelation zwischen dem Behandlungseffekt auf die Hämatomexpansion und dem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurde.

Ein wie oben beschriebener alternativer Nachweis bei fehlender Validierungsstudie liegt ebenfalls nicht vor. Im vorliegenden Fall ist die Frage: Ist eine Hämatomexpansion um > 35 % innerhalb der ersten 12 Stunden ein valides Surrogat für die Mortalität oder Endpunkte der Morbidität? Ein Teil der Publikationen adressiert jedoch andere Fragestellungen. So wird z. B. in der Publikation von Broderick [13] untersucht, ob verschiedene Kategorien des Hämatomvolumens (0 bis 29 cm³, 30 bis 60 cm³ und ≥ 61 cm³) mit dem klinischen Outcome assoziiert sind, nicht aber eine relative oder absolute Veränderung des Hämatomvolumens. In den Publikationen von Al-Shahi Salman [14] und Morotti [15] wird die Frage adressiert, welche Risikofaktoren für eine Hämatomexpansion bestehen und wie diese verhindert werden kann. Bei Gerner [16] wurde untersucht, inwiefern sich Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung im Zusammenhang mit Vitamin-K-Antagonisten von denen mit direkten oralen Antikoagulanzien unterscheiden. Solche Studien sind folglich nicht geeignet die vorliegende Frage zu beantworten. In mehreren vorgelegten Publikationen [17-24] ist jedoch ein Zusammenhang zwischen einer Hämatomexpansion und einem klinischen Endpunkt (Mortalität, neurologische Outcomes, Grad der Beeinträchtigung) dargestellt. Auf den Aspekt, dass hier oftmals andere Operationalisierungen und andere Erhebungszeiträume für die Hämatomexpansion als auch für die klinischen Endpunkte vorliegen und inwiefern dadurch überhaupt eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien und zu den vom pU definierten Operationalisierungen und Erhebungszeitpunkten besteht, wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen, da übergeordnete Probleme vorliegen.

Ein übergeordnetes Problem besteht darin, dass keiner dieser Publikationen eine fokussierte Recherche zugrunde liegt und somit jeweils keine ausreichend vollständige Datengrundlage besteht. Dies ist jedoch eine wichtige Voraussetzung um kein selektives Bild der Daten zu erhalten. So zeigen einzelne Studien, wie in A25-87 beschrieben, keine oder nur eine geringe Korrelation zwischen der Hämatomexpansion und den patientenrelevanten klinischen Endpunkten. In anderen Studien (wohlmöglich zahlreicher, wie oben erwähnt in den Stellungnahmen nachgereicht), zeigt sich ein deutlich höherer Zusammenhang aber auch ein teils stark variierendes Ausmaß. Wie bereits erwähnt wird eine enge Spezifität von Intervention und Indikation beim alternativen Ansatz ohne Validierungsstudie zwar nicht gefordert, aber um diese Varianz in den Ergebnissen zwischen den einzelnen Studien adressieren zu können ist eine metaanalytische Betrachtung, wie in der oben erwähnten Dossierbewertung A11-17 zum SVR [12], nötig. Davon abgesehen zeigt sich in keiner dieser Publikation eine Risikoreduktion in einem oben beschriebenen Ausmaß und erfüllt die benannten Kriterien.

Gleiches gilt für die vom pU nachgereichten Daten auf Basis der Studie ANNEXA-I. Der pU legt Analysen zum Überleben bzw. zur Verschlechterung in neurologischen Outcomes in Abhängigkeit des Erreichens der effektiven Hämostase unabhängig des Behandlungsarms vor.

Dies entspricht weder den oben erwähnten Anforderungen an eine Validierungsstudie noch zeigt sich hier eine Risikoreduktion im beschriebenen Ausmaß.

Das Argument, dass die Intervention als Effektmodifikation agiert und Studien / Analysen wie vom IQWiG gefordert daher nicht geeignet seien, ist in dem Kontext einer Surrogatvalidierung nicht sachgerecht. Für eine Surrogatvalidierung soll ja gerade der Effekt einer Behandlung berücksichtigt werden. Entscheidend ist, dass eine Therapie, die das Surrogat verbessert, auch den klinischen Endpunkt günstig beeinflusst (prädiktiv für Behandlungseffekte). Betrachtet man beide Behandlungsarme gemeinsam, verliert man die Information über die Wirkung der einzelnen Therapieformen. Das Vorgehen des pU die beiden Behandlungsarme der Studie ANNEXA-I zusammenzufassen, um die Validität der effektiven Hämostase als Surrogatendpunkt nachzuweisen, ist daher nicht sachgerecht. Zudem stellt sich grundsätzlich die Frage, ob überhaupt die Notwendigkeit für einen Surrogatendpunkt in der vorliegenden Situation besteht, siehe hierzu separaten Abschnitt im nachfolgenden Text.

Insgesamt sind die Publikationen und Daten somit nicht geeignet eine Validität der Hämatomexpansion als Surrogat für die Mortalität oder Morbiditäts-Endpunkte nachzuweisen.

Hämatomexpansion ist nicht unmittelbar patientenrelevant

Der pU argumentiert zudem, dass die Hämatomexpansion unmittelbar patientenrelevant sei, da durch die Ausbreitung einer weiteren Blutung unmittelbar Gehirngewebe zerstört wird und die Hämatomexpansion somit nicht als Surrogat einzuordnen sei. Dass eine (weitere) Blutung schädlich ist, ist unbestritten und wurde auch nicht infrage gestellt. Ob eine Verminderung der weiteren Blutung (der Hämatomexpansion) sich jedoch unmittelbar auf klinische Endpunkte wie Mortalität oder neurologische Outcomes auswirkt und somit unmittelbar patientenrelevant ist, ist eine andere Frage. Wie zuvor erwähnt, kann eine solche Verminderung der Hämatomexpansion einen prognostischen Charakter haben, was auch in den zuvor erwähnten nachgereichten Publikationen gezeigt wurde. Im vorliegenden Fall heißt das, dass Patientinnen und Patienten die eine Hämatomexpansion von $\geq 35\%$ aufweisen ggf. ein höheres Risiko haben zu versterben oder eine neurologische Verschlechterung zu erleiden. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend damit, dass sich ein beobachteter Behandlungseffekt auf die Hämatomexpansion zwangsläufig in einen Effekt im Gesamtüberleben oder der Morbidität überträgt (was eben nicht der Fall zu sein scheint, da sich keine relevanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten zeigen, siehe A25-87). Auch die Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG) stuft den primären Endpunkt der Studie ANNEXA-I eindeutig als Surrogatendpunkt und nicht als direkt patientenrelevanten Endpunkt ein [25,26]. Die Food and Drug Administration (FDA) sieht ebenfalls keinen eindeutig klinisch bedeutsamen Nutzen, d. h. der primäre Endpunkt „effektive Hämostase“ wird ebenfalls als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. In der Gesamtabwägung spricht die FDA keine

vollständige Zulassung aus [27,28]. Sowohl in den Publikationen von Smith [29] und Buka [30] als auch den Stellungnahmen der DSG wird kritisch diskutiert, dass sich zwar ein signifikanter Effekt im primären Endpunkt „effektive Hämostase“ zeigt, jedoch keine Effekte in den klinisch bedeutsamen Endpunkten. Es lassen sich zudem auch derzeit keine eindeutigen Subgruppen ableiten, die durch die verbesserte hämostatische Wirksamkeit klinisch profitieren. Basierend auf früheren Daten sowie pathophysiologischer Überlegungen, könnten laut der DSG theoretisch Patientinnen und Patienten von Andexanet alfa profitieren, die ein hohes Risiko für ein Hämatomwachstum und gleichzeitig ein niedriges Risiko für thromboembolische Komplikationen aufweisen [25,26]. Auf Nachfrage in der mündlichen Anhörung ließ der pU jedoch nicht erkennen, dass in Zukunft weitere Untersuchungen in Aussicht stehen um solch eine Subgruppe charakterisieren zu können [31].

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass für die FDA Analysen zum Merkmal Andexanet alfa-Dosis (hohe Dosis vs. niedrige Dosis) aufbereitet wurden [27,32]. Da die Höhe der Dosis nicht vor Randomisierung festgelegt wurde (siehe auch A25-87), wurde für den Kontrollarm bestimmt, welche Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jeweils die Kriterien für eine hohe bzw. niedrige Dosis erfüllt hätten. Auf Basis dieser Ergebnisse (siehe Anhang A, Tabelle 2) ergibt sich die Frage inwiefern die höhere Dosis von Andexanet alfa tendenziell einen höheren Schaden bedingt.

Notwendigkeit eines Surrogats im vorliegenden Anwendungsgebiet fraglich

Unabhängig von der Validität der Hämatomexpansion als Surrogat, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet fraglich, ob überhaupt die Notwendigkeit eines Surrogats besteht, da die patientenrelevanten Endpunkte wie Mortalität und neurologische Outcomes auch direkt beobachtet werden können. Ob der relevante Erhebungszeitpunkt für diese patientenrelevanten Endpunkte dann beispielsweise zu Tag 30 oder Tag 90 ist, wie in den zuvor aufgeführten Publikationen meist verwendet, ist in diesem Kontext eine nachgeordnete Frage. Wobei hier anzumerken ist, dass auch die FDA als primären Endpunkt die Erhebung der modifizierte Rankin-Skala oder den Glasgow Outcome Score zu Tag 90 empfohlen hatte, dem jedoch bei der Umsetzung der Studie ANNEXA-I nicht nachgekommen wurde [27]. Dies unterstreicht die in A25-87 beschriebene Kritik, sowohl an der Beobachtungsdauer als auch an der Eignung des primären Endpunkts.

In den Stellungnahmen wurde des Weiteren angeführt, dass insbesondere die ersten 72 Stunden relevant seien und es danach einen „Survivorship Bias“ gäbe, wodurch die Daten bis Tag 30 „verwässern“, da Patientinnen und Patienten angereichert werden, die für Spätkomplikationen prädisponiert seien. Ein solcher Effekt ist grundsätzlich nachvollziehbar, wäre aber primär nur relevant, wenn die Patientinnen und Patienten erst ab einem Zeitpunkt nach dieser kritischen ersten Phase von ca. 72 Stunden beobachtet würden. In einer solchen Situation kann es sein, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit (nach den ersten

72 Stunden) zu Ungunsten der Interventionsgruppe verschiebt, da eben hier mehr Patientinnen und Patienten in einem hoch kritischen Zustand eingegangen wären, die unter der Vergleichsbehandlung hätten versterben können (wenn die Intervention in der frühen Phase einen Effekt zeigt). Da die Patientinnen und Patienten in der Studie ANNEXA-I jedoch ab Behandlungsbeginn beobachtet wurden, sollte sich ein positiver Effekt in den ersten 72 Stunden auch in einem Mortalitätsvorteil nach 30 Tagen weiterführen, zumindest in einem ggf. abgeschwächten Ausmaß. Gleiches gilt für eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, auf die weiter unten nochmals separat eingegangen wird. Insbesondere wenn sich direkt zu Beginn einer Behandlung mögliche Vorteile der Intervention zeigen, ist es sinnig und möglich, den patientenrelevanten Endpunkt wie das Überleben direkt zu betrachten. Jedoch zeigen sich gerade hier in der Studie ANNEXA-I zu Stunde 72 als auch zu Tag 30, eben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Mortalitätsrate: 5 % vs. 7 % zu Stunde 72 bzw. 28 % vs. 26 % zu Tag 30). Auch wenn es sich in dem vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Notfallsituation handelt und Andexanet alfa ausschließlich in der akuten Blutungssituation indiziert ist, ist dennoch für die Nutzenbewertung ein Beobachtungszeitraum über den Behandlungszeitraum bzw. die erste kritische Phase hinaus nötig. Aus einem eventuellen positiven Effekt in der frühen Phase bis 72 Stunden, der sich jedoch bereits bei einer mittelfristigen Beobachtung an Tag 30 oder Tag 90 (beides wie beschrieben übliche Beobachtungszeiträume) auflöst oder gar aufgrund von Folgekomplikationen ins Gegenteil wendet, kann kein Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. Um dies adäquat einschätzen zu können, müssen die Endpunkte entsprechend lange nachbeobachtet werden. Einen solchen Zeitraum abzudecken ist im Rahmen einer RCT möglich. Die Erhebung der effektiven Hämostase als Endpunkt ist medizinisch/wissenschaftlich sinnig, dies ersetzt aber nicht die Erhebung der für die Nutzenbewertung unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte über einen entsprechend langen Zeitraum.

Komponente 2: Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

In der Dossierbewertung A25-87 wurden insbesondere folgende Kritikpunkte adressiert: Dass die Unterscheidung zwischen Studienmedikation und Notfalltherapie bzw. einer nachfolgenden Behandlung insbesondere im Vergleichsarm allein aufgrund eines zeitlichen Kriteriums nicht sachgerecht ist. Als auch, dass eine (wiederholte) Gabe einer hämostatischen Behandlung später als 3 Stunden nach Randomisierung als Teil der Standardbehandlung im Vergleichsarm zu betrachten ist. Auf die beiden wesentlichen Kritikpunkte geht der pU in seiner Stellungnahme nicht ein. Der Endpunkt „keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ ist somit nach wie vor nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Komponente 3: Keine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik 12 Stunden nach Randomisierung.

In der Dossierbewertung A25-87 wurde beschrieben, dass die Vermeidung einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik zwar grundsätzlich als patientenrelevant erachtet wird, der betrachtete Zeitraum von 12 Stunden jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet zu kurz ist, um eine längerfristige Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten abzubilden. Auch in der Anhörung wurde von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) betont, dass es darum geht (neben dem Überleben) möglichst eine Langzeitinvalidität zu vermeiden. Wie zuvor beschrieben, gilt auch für diesen Endpunkt, dass es für die Nutzenbewertung nicht ausreicht einen eventuellen positiven Effekt in den ersten 12 bzw. 72 Stunden zu zeigen, ohne abschätzen zu können, ob sich dieser eventuelle Effekt nicht bis Tag 30 oder besser Tag 90 auflöst oder gar umkehrt (z. B. aufgrund von thrombotischen Ereignissen). Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zur National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zu Stunde 24 bzw. 72 sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Unabhängig von diesem Aspekt, wird die Aussage eines Stellungnehmers, dass in den ersten 72 Stunden Patientinnen und Patienten im Interventionsarm im Vergleich zu denen im Kontrollarm neurologisch deutlich bessergestellt waren, nicht geteilt. Wie in Modul 4 A des pU dargestellt, ist der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne neurologische Verschlechterung (NIHSS-Score ≥ 7) 12 Stunden nach Randomisierung nahezu gleich (87,6 % vs. 86,3 %), sodass sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt ($p = 0,694$). Wie bereits in A25-87 dargestellt, zeigt sich über den Zeitraum bis 72 Stunden nach Randomisierung ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Folglich leitet der pU selbst für diesen Endpunkt in Modul 4 A keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Zusammenfassend bleiben die in A25-87 adressierten Kritikpunkte zu den einzelnen Komponenten des primären Endpunkts „effektive Hämostase“ bestehen und der Endpunkt wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine auftragsgemäße, ergänzende Darstellung des Endpunkts „effektive Hämostase“ erfolgt in Anhang A, Tabelle 3.

Thrombotische Ereignisse

In der Dossierbewertung A25-87 wurden thrombotische Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE] bis Tag 30) für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Hier zeigte sich ein Nachteil für Andexanet alfa. Der pU argumentiert in seiner Stellungnahme, dass es insbesondere während der ersten 24 Stunden zu einer erhöhten Inzidenz an thrombotischen Ereignissen jeglicher und schwerwiegender Ausprägung gekommen ist. Nach

72 Stunden sei die Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Zudem argumentiert der pU, dass nach Anwendung von Andexanet alfa die antithrombotische Therapie wiederaufgenommen werden kann, sobald dies nach ärztlicher Einschätzung angezeigt ist. Bei Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, bei denen die antithrombotische Therapie vor einem thrombotischen Ereignis wiederaufgenommen wurde, sei die Inzidenz an thrombotischen Ereignissen vergleichbar mit der Inzidenz im Kontrollarm (ergänzend dargestellt in Tabelle 4). Insbesondere das frühe Auftreten der thrombotischen Ereignisse kann es jedoch schwierig machen, die antithrombotische Therapie rechtzeitig wieder aufzunehmen, um diese frühen thrombotischen Ereignisse zu verhindern. Zur Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie muss gemäß Fachinformation [33] die Patientin oder der Patient klinisch stabil und eine ausreichende Hämostase erzielt sein. Die Abwägung zwischen dem Nutzen der Antikoagulation und den Risiken einer erneuten Blutung ist äußerst schwierig und ein bestimmter Zeitpunkt für die Wiederaufnahme ist nicht festgelegt. Somit lässt sich auch keine klar definierte Teilpopulation ableiten, die von einer (rechtzeitigen) Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie profitiert. Diese Ergebnisse können somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auch die vom pU neu vorgelegte Analyse zu den thrombotischen Ereignissen unter Verwendung eines exakten Testverfahrens mittels Fisher's Exact Test, welches nach Aussage des pU seitens des IQWiG bevorzugt würde, werden nicht herangezogen. In Modul 4 A wurden die Analysen basierend auf der Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode vorgelegt und auch in A25-87 herangezogen, in denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Ungunsten von Andexanet alfa zeigt. Wird das relative Risiko und p-Wert vom IQWiG selbst berechnet, wird regelmäßig ein unbedingter exakter Test mittels CSZ-Methode verwendet [34], in dem sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Ungunsten von Andexanet alfa zeigt ($p = 0,047$). Die vom pU neu vorgelegten Analysen erscheinen somit nicht konsistent und in der Gesamtschau nicht aussagekräftig. Ungeachtet dessen besteht für Andexanet alfa, auch unter Verwendung des Fisher's Exact Test, weiterhin der in A25-87 dargestellte höhere Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall (SUE).

Der in A25-87 beschriebene Nachteil für Andexanet alfa bei den schwerwiegenden thrombotischen Ereignissen bleibt bestehen.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Andexanet alfa aus der Dossierbewertung A25-87 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Andexanet alfa unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-87 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist ^b	individualisierte Therapie ^{c, d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none">▪ Prothrombinkomplexkonzentraten▪ BSC^{e, f}	<ul style="list-style-type: none">▪ Patientinnen und Patienten mit intrazerebraler Blutung: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^g▪ alle anderen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet: Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Armen optimal intensivmedizinisch behandelt werden.

c. Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

d. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann sowohl eine Single-Komparator-Studie mit Prothrombinkomplexkonzentraten als auch eine Multi-Komparator-Studie unter Auswahl aus den oben genannten Behandlungsoptionen geeignet sein. Die Auswahl sollte aber in jedem Fall Prothrombinkomplexkonzentrate umfassen. Sofern die Umsetzung in Form einer Multi-Komparator-Studie erfolgt, sollte die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).

e. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

f. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass im Rahmen von BSC beim Auftreten schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen Flüssigkeitssubstitution, die Gabe von Plasmaexpandern oder Blutprodukten, sofern indiziert, vorgenommen werden. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar (z. B. Hirnblutung, gastrointestinale Blutungen).

g. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie ANNEXA-I umfasst auch einen geringen Anteil (9 %) Patientinnen und Patienten mit anderen intrakraniellen Blutungen.

BS: Best supportive Care; EU: Europäische Union; FXa: Faktor Xa; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HTA: Health Technology Assessment

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Andexanet alfa (akute schwere Blutungen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-87>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2088: Andexanet alfa (akute schwere Blutungen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1236/#stellungnahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Andexanet alfa (Ondexxya); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1236/#dossier>.
4. Alexion Pharmaceuticals. Trial of Andexanet Alfa in ICrH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03661528>.
5. AstraZeneca. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I); study 18-513; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
6. AstraZeneca. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I); study 18-513; Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2024.
7. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med 2024; 390(19): 1745-1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313040>.
8. Portola Pharmaceuticals. A Phase 4 Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa (Andexanet Alfa for Injection) in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor [online]. [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie; Rapid Report [online]. 2011 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; finaler Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-61>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf.
13. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24(7): 987-993. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.7.987>.
14. Al-Shahi Salman R, Frantzias J, Lee RJ et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018; 17(10): 885-894. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30253-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30253-9).
15. Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D et al. Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention. *Lancet Neurol* 2023; 22(2): 159-171. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00338-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00338-6).
16. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA et al. Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2019; 50(6): 1392-1402. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023492>.
17. Davis SM, Broderick J, Hennerici M et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66(8): 1175-1181. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99>.
18. Delcourt C, Huang Y, Arima H et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology* 2012; 79(4): 314-319. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318260cbba>.
19. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology* 2011; 76(14): 1238-1244. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182143317>.

20. Abou Karam G, Chen MC, Zeevi D et al. Time-Dependent Changes in Hematoma Expansion Rate after Supratentorial Intracerebral Hemorrhage and Its Relationship with Neurological Deterioration and Functional Outcome. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(3). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030308>.
21. Fletcher-Sandersjoo A, Tatter C, Tjerkaski J et al. Time Course and Clinical Significance of Hematoma Expansion in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury: An Observational Cohort Study. *Neurocrit Care* 2023; 38(1): 60-70. <https://doi.org/10.1007/s12028-022-01609-w>.
22. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghli N et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 2012; 43(7): 1812-1817. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.652065>.
23. Morotti A, Boulouis G, Nawabi J et al. Association Between Hematoma Expansion Severity and Outcome and Its Interaction With Baseline Intracerebral Hemorrhage Volume. *Neurology* 2023; 101(16): e1606-e1613. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207728>.
24. Gulati AK, Ma T, Rolle I et al. Predictors and Outcomes of Hematoma Expansion and Neurological Decline in Intracerebral Hemorrhage; A Multisite Mobile Stroke Unit Study. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology* 2025; 5(1): 1-12. <https://doi.org/10.1161/SVIN.124.001546>.
25. Steiner T, Huttner H, Köhrmann M. Stellungnahme der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie [online]. 2024 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/07/Stellungnahme-DSG-Annexa-I-FINAL.pdf>.
26. Kuramatsu J, Beynon C, Schäbitz W-R. Stellungnahme der DSG zur Strategie der Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei Antikoagulanzen- assoziierten intrazerebralen Blutungen [online]. 2024 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/11/Stellungnahme-der-DSG-Aufhebung-einer-Gerinnungshemmung-bei-Antikoagulanzen-assozierten-intrazerebralen-Blutungen.pdf>.
27. Food and Drug Administration. Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting; November 21, 2024; DCEH/OCE/OTP; Briefing Document [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/183674/download>.
28. Food and Drug Administration. Summary Minutes; 77th Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting; November 21, 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/185461/download>.
29. Smith WS, Hemphill JC. Reversing Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2024; 390(19): 1815-1816. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2403726>.

30. Buka RJ. Andexanet alfa: trials just leave us with more questions. *Res Pract Thromb Haemost* 2025; 9(1): 102628. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102628>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: (Andexanet alfa (D-1217); Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1236/2025-11-10_Wortprotokoll_Andexanet-alfa_D-1217.pdf.
32. Food and Drug Administration. Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee November 21, 2024 Meeting Announcement; Video Zeitpunkt 5:27:28, [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/cellular-tissue-and-gene-therapies-advisory-committee-november-21-2024-meeting-announcement-11212024#event-information>.
33. AstraZeneca. Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2025 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023014/ondexxya-r-200-mg-pulver-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
34. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse

Tabelle 2: Subgruppen, ergänzend dargestellt (Mortalität, Nebenwirkungen, effektive Hämostase) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Andexanet alfa vs. Standardbehandlung RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
ANNEXA-I						
Gesamt mortalität (bis Tag 30)						
Andexanet alfa- Dosisregime						
hohe Dosis ^c	53	21 (39,6)	49	13 (26,5)	1,49 [0,84; 2,65]; 0,172	
niedrige Dosis ^c	186	46 (24,7)	183	48 (26,2)	0,94 [0,67; 1,34]; 0,808	
Gesamt				Interaktion:	p-Wert ^d = 0,179	
Thrombotische Ereignisse^e (UEs)^f (bis Tag 30)^g						
Andexanet alfa- Dosisregime						
hohe Dosis ^c	53	11 (20,8)	49	4 (8,2)	2,54 [0,87; 7,46]; 0,079	
niedrige Dosis ^c	186	24 (12,9)	183	12 (6,6)	1,97 [1,01; 3,82]; 0,042	
Gesamt				Interaktion:	p-Wert ^d = 0,691	
Effektive Hämostase (zu Stunde 12)						
Andexanet alfa- Dosisregime						
hohe Dosis ^c	54	22 (40,7)	49	22 (44,9)	0,91 [0,58; 1,42]; 0,723	
niedrige Dosis ^c	187	129 (69,0)	184	100 (54,3)	1,27 [1,08; 1,49]; 0,004	
Gesamt				Interaktion:	p-Wert ^d = 0,163	
a. RR, KI: eigene Berechnung b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [34]) c. hohe Dosis: 800 mg i. v. als 30-minütige Bolusinfusion, anschließend 960 mg i. v. als 120-minütige Infusion; niedrige Dosis: 400 mg i. v. als 15-minütige Bolusinfusion, anschließend 480 mg i. v. als 120-minütige Infusion d. eigene Berechnung, Q-Test e. Betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von besonderem Interesse (umfasst arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte, Lungenembolien, Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken). f. es liegen ausschließlich Subgruppenanalysen zu jeglichen aufgetretenen thrombotischen Ereignissen vor g. Es wird davon ausgegangen, dass die Angaben sich auf den Zeitraum bis 30 Tage beziehen. Abweichende Angaben der Gesamtrate zwischen Studienbericht und FDA Auswertung. Angabe gemäß FDA Auswertung. i. v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 3: Ergebnisse (effektive Hämostase) – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie Endpunkt	Andexanet alfa		Standardbehandlung		Andexanet alfa vs. Standardbehandlung RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ANNEXA-I					
effektive Hämostase zu Stunde 12 ^b	241	151 (62,7)	233	122 (52,4)	1,19 [1,02; 1,39]; 0,024
effektive Hämostase zu Stunde 24 ^b	241	161 (66,8)	233	126 (54,1)	1,23 (1,06; 1,42); 0,005
effektive Hämostase zu Stunde 72 ^b	241	159 (66,0)	233	127 (54,5)	1,21 (1,04; 1,39); 0,011
<p>a. Mantel-Haenszel-Methode b. effektive Hämostase nach 12, 24 und 72 Stunden unter Verwendung des NIHSS nach 12, 24 und 72 Stunden sowie der Notfallmedikation zwischen 3 und 12 Stunden, bis zu 24 bzw. bis zu 72 Stunden; Kriterium für die Veränderung des Hämatomvolumens gemäß der Definition des primären Endpunkts (> 35 % nach 12 Stunden)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 4: Thrombotische Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit / ohne prophylaktischer Reantikoagulation – RCT, direkter Vergleich: Andexanet alfa vs. Standardbehandlung

Studie	Andexanet alfa N = 239	Standardbehandlung N = 232
ANNEXA-I		
Gesamtrate thrombotische Ereignisse^a	26 (10,9)	13 (5,6)
Anzahl der Patienten, die nicht erneut antikoaguliert wurden oder erst nach einem thrombotischen Ereignis erneut antikoaguliert wurden, n (%)	72 (30,1)	68 (29,3)
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (23,6 ^b)	5 (7,4 ^b)
Anzahl der Patienten, die vor einem thrombotischen Ereignis erneut antikoaguliert wurden, n (%)	167 (69,9)	164 (70,7)
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (5,4 ^c)	8 (4,9 ^c)
a. Betrachtet wird das vom pU in der Studie erhobene UE von besonderem Interesse (umfasst arterielle systemische Embolien, tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkte, Lungenembolien, Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken).		
b. Anteil bezogen auf Patientinnen und Patienten ohne Antikoagulation oder Antikoagulation erst nach einem thrombotischen Ereignis		
c. Anteil bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Antikoagulation vor einem thrombotischen Ereignis		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		