



IQWiG-Berichte – Nr. 878

**Andexanet alfa
(akute schwere Blutungen) –
Addendum zum Auftrag A19-76**

Addendum

Auftrag: A20-02
Version: 1.0
Stand: 31.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Andexanet alfa (akute schwere Blutungen) – Addendum zum Auftrag A19-76

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.01.2020

Interne Auftragsnummer

A20-02

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anke Penno
- Charlotte Guddat
- Annette Pusch-Klein
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Andexanet alfa, Hämorrhagie, Nutzenbewertung

Keywords: Andexanet alfa, Hemorrhage, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	6
Anhang A – Ergänzende Informationen	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie	7
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie	9
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen –Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FXa	Faktor Xa
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NIHSS	National Institute of Health Stroke Skala
NOAK	nicht Vitamin-K-abhängiger oraler Antikoagulanzwirkstoff
PS	Propensity-Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VKA	Vitamin-K-Antagonist

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.01.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-76 (Andexanet alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa(FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vor, wobei er aufseiten von Andexanet alfa die 1-armige Studie ANNEXA-4 [3] und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt 18 einarmige Studien einschloss. Aufgrund methodischer Unterschiede zwischen den Studien konnten die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung A19-76 [1].

Der pU legte im Zuge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens einen Propensity-Score(PS)-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Vergleich von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen Blutungen vor [4]. In diesen schloss er für die Intervention wiederum die 1-armige Studie ANNEXA-4, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die 1-armige Studie RETRACE-II [5] ein, weil ihm für beide Studien patientenindividuelle Daten vorliegen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Vergleichs beauftragt.

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

Die Studie ANNEXA-4 legte der pU bereits in seinem Dossier vor. Auch die RETRACE-II-Studie war bereits Teil des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier des pU. Der pU beschreibt, dass ihm die Daten der RETRACE-II-Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur in publizierter aggregierter Form vorlagen [5]. Durch Bereitstellung des vollständigen Datensatzes durch die Eigner der Studie und den damit verfügbaren patientenindividuellen Daten sei es dem pU nun möglich, einen PS-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorzunehmen. Zudem betrachtet er bei diesem Vergleich ausschließlich einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes, nämlich Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen Blutungen.

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Vom pU eingeschlossene Studien

Eine Beschreibung der Studie ANNEXA-4 zu Andexanet alfa findet sich in der Dossierbewertung A19-76 [1].

Die RETRACE-II-Studie [5] ist eine retrospektive deutsche Beobachtungs(Register)-Studie, in die 1338 Patientinnen und Patienten aus 19 Hochschulzentren eingeschlossen wurden, die zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 31. Dezember 2015 eine Vitamin-K-Antagonist(VKA)-assoziierte oder eine nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzwirkstoff(NOAK)-assoziierte intrazerebrale Blutung erlitten. Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen Blutungen im Zusammenhang mit Trauma, Tumor, arteriovenöser Malformation, aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, akuter Thrombolyse oder anderen Koagulopathien wurden ausgeschlossen. Endpunkte der Studie waren die Hämatomvergrößerung, das Auftreten intrakranieller und extrakranieller Komplikationen (ischämische und hämorrhagische unerwünschte Ereignisse) während des Krankenhausaufenthalts, die Mortalität vor Verlassen des Krankenhauses bzw. nach 3 Monaten, sowie die neurologische Funktionalität nach 3 Monaten [6].

Tabelle 2 und Tabelle 3 in Anhang A beschreiben die vom pU für den Vergleich eingeschlossenen Studien ANNEXA-4 und RETRACE-II.

Vorgehen des pU nicht geeignet

Wie oben beschrieben bezieht sich der Vergleich des pU nicht auf das gesamte Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und 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. Er schränkt die Population für den Vergleich auf Patientinnen und Patienten mit intrazerebralen

Blutungen ein. Dementsprechend zieht der pU lediglich eine Teilpopulation der beiden Studien ANNEXA-4 und RETRACE-II heran. Die vom pU definierte Population beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 18 Stunden mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden und eine intrazerebrale, nicht traumata- oder tumorassoziierte Blutung erlitten. Um die Patientenkollektive weiter anzugleichen, schließt der pU Patientinnen und Patienten der RETRACE-II-Studie mit abnormaler Leberfunktion oder Alkoholmissbrauch aus, da, obwohl nicht ausdrücklich untersagt, keine Patientinnen und Patienten mit abnormaler Leberfunktion oder Alkoholmissbrauch in die ANNEXA-4-Studie aufgenommen worden seien. Die für den Vergleich selektierte Teilpopulation umfasst 85 Patientinnen und Patienten aus der ANNEXA-4-Studie und 97 aus der RETRACE-II-Studie. Tabelle 4 in Anhang A zeigt die Patientencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Patientenpopulationen.

Anhand der vom pU vorgelegten Patientencharakteristika geht hervor, dass im Vergleichsarm 5,2 % der Patientinnen und Patienten Vitamin K und 15,5 % keine spezifische Therapie erhielten. Für diese Patienten ist somit unklar, ob sie eine Therapie im Sinne der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Weitere Angaben zu den durchgeführten Interventionen, z. B. zu Begleitmedikationen, lokalen und intensivmedizinischen Maßnahmen, fehlen, sodass keinerlei Information darüber vorliegt wie diese Patientinnen und Patienten behandelt wurden.

Um für die Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt der pU einen PS-adjustierten Vergleich der einzelnen Arme aus den verschiedenen Studien durch. Dafür wird basierend auf Patientenmerkmalen der PS modelliert. Die Inverse des geschätzten PS wird dann zur Gewichtung der Patientinnen und Patienten verwendet.

Der pU zieht folgende Endpunkte für seinen Vergleich heran:

- 30 Tage Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion
- neurologischer Zustand gemessen anhand der Modified-Rankin-Skala nach der Behandlung

Zu Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen legt der pU keine Auswertungen vor. Er begründet dies damit, dass für diese Endpunkte keine ausreichenden Daten aus der RETRACE-II-Studie vorliegen.

Die Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, auch wenn eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde. Potenziell unbekannte Confounder können die Ergebnisse systematisch verzerren, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann.

Hinzu kommt in dem vom pU vorgelegten Vergleich, dass bei der Modellierung des PS Patientenmerkmale aufgrund fehlender Werte nicht berücksichtigt werden konnten. Beispielsweise lagen für die National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS) bei nur 45 % der Patientinnen und Patienten der ANNEXA-4-Population Erhebungen vor, sodass eine adäquate Adjustierung bezüglich dieses Merkmals nicht möglich war. Hier zeigen sich höhere mittlere Werte bei den Patientinnen und Patienten aufseiten der Vergleichstherapie (8 in ANNEXA-4 vs. 10 in RETRACE-II), was auf einen höheren Schweregrad der intrazerebralen Blutungen der Patientinnen und Patienten aufseiten der Vergleichstherapie hindeutet.

Für den Endpunkt Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (Differenz der mittleren Volumenänderung zwischen den Gruppen [ml]: -7,21; 95 %-Konfidenzintervall [-11,41; -2,83]; $p = 0,001$). Der beobachtete Effekt ist nicht groß genug, als dass dieser nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Es ist zudem unklar, wie sich dieser Endpunkt als ein Surrogat zu direkt patientenrelevanten Endpunkten, wie z. B. der neurologischen Funktion oder Mortalität, verhält. Diese beiden Endpunkte wurden erhoben, es zeigen sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Des Weiteren ist ohne eine vergleichende Auswertung zu Nebenwirkungsendpunkten eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Zusatznutzen derzeit nicht belegt

Auch die nachgelieferten Daten sind, wie oben beschrieben, nicht geeignet einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber einer optimierten Standardtherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Wie bereits in der Dossierbewertung A19-76 beschrieben läuft derzeit eine randomisierte kontrollierte Studie von Andexanet alfa im Vergleich zur üblichen Standardversorgung bei Patientinnen und Patienten, die mit einem FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden. Diese Studie wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen werden [7,8].

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Andexanet alfa aus der Dossierbewertung A19-76 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Andexanet alfa unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-76 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Andexanet alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie ^b der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p> <p>FXa: Faktor Xa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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; Dossierbewertung; Auftrag A19-76 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 849). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-76_Andexanet-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Portola Deutschland. Andexanet alfa (Ondexxya): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 01.09.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/>.
3. 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. *N Engl J Med* 2019; 380(14): 1326-1335.
4. Portola Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 849: Andexanet alfa (akute schwere Blutungen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-76. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Haeusler KG et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 186-196.
6. University of Erlangen-Nürnberg Medical School. Multicenter analysis of oral anticoagulant-associated ICH: part two (RETRACE-II); study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.03.2017 [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093233>.
7. Portola Pharmaceuticals. A phase III/IV randomized clinical trial of andexanet alfa [andexanet alfa for injection] in acute intracranial hemorrhage in patients receiving an oral factor Xa inhibitor [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17.
8. Portola Pharmaceuticals. Trial of andexanet in ich patients receiving an oral FXa inhibitor: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.09.2019 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661528>.

Anhang A – Ergänzende Informationen

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien:
Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ANNEXA-4	1-armig, prospektiv	erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem FXa-Inhibitor ^b behandelt werden und bei denen aufgrund einer akuten schweren Blutung ^c eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist ^d	Andexanet alfa (N = 352) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Andexanet alfa (n = 85)	Screening: < 1 Tag Behandlung: < 1 Tag ^f Beobachtung: ≤ 3 Tage Follow-up ^g : 30 + 7 Tage	63 Zentren in Europa und Nordamerika 06/2015–laufend ^h Datenschnitt: 28.11.2018	primär: Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa und prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa sekundär: Mortalität, Morbidität ⁱ , UEs
RETRACE-II	1-armig, retrospektiv	Patientinnen und Patienten die mit VKA oder NOAK behandelt werden und eine intrazerebrale Blutung erleiden ^j	Optimierte Standardtherapie (N = 1338) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^k : optimierte Standardtherapie (n = 97)	Screening ^l : entfällt Behandlung: < 1 Tag Beobachtung ^m : ~ 14 Tage Follow-up: 3 Monate	19 Zentren in Deutschland 01/2011–12/2015	primär: Hämatomvergrößerung sekundär: Mortalität, Morbidität ⁿ

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Enoxaparin (≥ 1 mg/kg/Tag)</p> <p>c. akute potenziell lebensbedrohliche Blutung oder eine akute Blutung mit einer Abnahme des Hb-Werts ≥ 2 g/dl oder ein Hb-Wert ≤ 8 g/dl (falls kein Ausgangs-Hb-Wert ermittelbar ist oder wenn nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes bei Reanimation der Hb-Wert auf ≤ 8 g/dl sinken würde) oder eine akute Blutung in einer kritischen anatomischen Region, wie z. B. eine perikardiale, intrakranielle oder intraspinale Blutung</p> <p>d. Die letzte Einnahme des FXa-Inhibitors durfte nicht länger als 18 Stunden zurückliegen. Patientinnen und Patienten mit einem Glasgow Coma Score (GCS) < 7 oder einem per CT oder MRT geschätzten initialen intrazerebralen Blutungsvolumen > 60 ml wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden und eine intrazerebrale nicht traumata- und nicht tumorassoziierte Blutung erlitten</p> <p>f. Erneute Gabe von Andexanet alfa innerhalb von 24 Stunden nach Erhalt der initialen Dosis möglich</p> <p>g. Mortalität und Behandlungs-assoziierte unerwünschte Ereignisse</p> <p>h. Studie derzeit laufend zur weiteren Rekrutierung von Patientinnen und Patienten unter einer Behandlung mit Edoxaban. Die Rekrutierung für Patientinnen und Patienten unter einer Behandlung mit Apixaban und Rivaroxaban ist abgeschlossen.</p> <p>i. Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand, Auftreten erneuter Blutungen, Notwendigkeit von Blutprodukten und Einsatz anderer hämostatischer Produkte</p> <p>j. Patientinnen und Patienten mit einer intrazerebralen Blutung aufgrund eines Traumas, eines Tumors, einer arteriovenösen Fehlbildung, einer subarachnoidalen Aneurysma-bedingten Blutung, einer akuten Thrombolyse oder anderen Gerinnungsstörungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>k. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 18 Stunden mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden und zu Studienbeginn einen GCS ≥ 7 und ein initiales intrazerebrales Blutungsvolumen ≤ 60 ml zeigten. Patientinnen und Patienten mit abnormaler Leberfunktion oder Alkoholmissbrauch wurden ausgeschlossen (n = 11).</p> <p>l. retrospektive Auswertung der Patientenakten</p> <p>m. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus</p> <p>n. Auftreten intrakranieller und extrakranieller Komplikationen (ischämische und hämorrhagische unerwünschte Ereignisse) während des Krankenhausaufenthalts, Mortalität vor Verlassen des Krankenhauses, Mortalität nach 3 Monaten, neurologische Funktionalität nach 3 Monaten</p> <p>CT: Computertomografie; GCS: Glasgow Coma Score; MRT: Magnetresonanztomografie; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NOAK: nicht Vitamin-K-abhängiger oraler Antikoagulantienwirkstoff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer, VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention		
ANNEXA-4	<p>intravenöse Gabe von Andexanet alfa^a</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>niedrige Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöser initialer Bolus 15 min, 400 mg, ≤ 30 mg/min ▪ kontinuierliche intravenöse Injektion 120 min, 480 mg, 4 mg/min </td> <td style="vertical-align: top; padding-left: 20px;"> <p>hohe Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöser initialer Bolus 30 min, 800 mg, ≤ 30 mg/min ▪ kontinuierliche intravenöse Injektion 120 min, 960 mg, 8 mg/min </td> </tr> </table> <p>Notwendige Vorbehandlung: Der Patient / die Patientin erhielt oder erhielt vermutlich einen der folgenden FXa-Inhibitoren innerhalb von 18 Stunden vor Verabreichung von Andexanet alfa: Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Enoxaparin (Dosis von Enoxaparin ≥ 1 mg/kg/Tag).</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ VKA (z. B. Warfarin) ▪ Dabigatran ▪ PPSB (z. B. Kcentra) oder rfVIIa (z. B. NovoSeven) ▪ Vollblut, Plasmafraktionen <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vermeidung von Antikoagulantien und antithrombozytären Medikamenten bis zum Zeitpunkt der Evaluation der Hämostase (12 Stunden nach Andexanet-alfa-Behandlung) ▪ Einsatz von Blutderivaten: <ul style="list-style-type: none"> □ Erythrozytentransfusion, empfohlen falls der Hämoglobinwert ≤ 8,0 g/dl (±1 g/dl) □ Vermeidung von prokoagulatorischen Infusionen (z. B. PPSB, rfVIIA, Plasma) und Vollblut bis zum Zeitpunkt der Evaluation der Hämostase (12 Stunden nach Andexanet-alfa-Behandlung) □ Thrombozytentransfusion abhängig von lokalen Vorgaben und Richtlinien ▪ Hämostatika: <ul style="list-style-type: none"> □ Verabreichung von Antifibrinolytika (z. B. Aminocapronsäure und Tranexamsäure) und anderen systemischen Hämostatika nach lokalen Vorgaben und Richtlinien □ lokale Hämostatika (z. B. mikrofibrilläres Kollagen und chitosanhaltige Produkte) und topischen Vasokonstriktoren (z. B. Adrenalin), falls klinisch notwendig 	<p>niedrige Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöser initialer Bolus 15 min, 400 mg, ≤ 30 mg/min ▪ kontinuierliche intravenöse Injektion 120 min, 480 mg, 4 mg/min 	<p>hohe Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöser initialer Bolus 30 min, 800 mg, ≤ 30 mg/min ▪ kontinuierliche intravenöse Injektion 120 min, 960 mg, 8 mg/min
<p>niedrige Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöser initialer Bolus 15 min, 400 mg, ≤ 30 mg/min ▪ kontinuierliche intravenöse Injektion 120 min, 480 mg, 4 mg/min 	<p>hohe Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöser initialer Bolus 30 min, 800 mg, ≤ 30 mg/min ▪ kontinuierliche intravenöse Injektion 120 min, 960 mg, 8 mg/min 		
RETRACE II	<p>Standardtherapie^c: keine Einschränkung</p> <p>Notwendige Vorbehandlung: Behandlung mit VKA oder NOAK</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung: keine Einschränkung</p> <p>Begleitbehandlung: keine Einschränkung</p>		

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention
a.	Andexanet alfa wurde in Abhängigkeit von Dosis und dem Zeitpunkt der letzten FXa-Inhibitorgabe niedrig oder hoch dosiert. Eine weitere Nachbehandlung (erneuter Bolus und kontinuierliche Infusion) mit Andexanet alfa wurde empfohlen, wenn die Blutung nach initialer Verabreichung anhielt oder erneut auftrat und der behandelnde Arzt / die behandelnde Ärztin den klinischen Verdacht hatte, dass der Patient / die Patientin immer noch über FXa-Inhibitorspiegel verfügt, die zu einer Blutung beitragen und die erneute Gabe innerhalb von 24 Stunden nach Abschluss der 1. Andexanet-alfa-Behandlung erfolgte.
b.	≤ 7 Tage vor dem Screening
c.	mit Beginn einer Hospitalisierung aufgrund einer intrazerebralen Blutung
FXa: Faktor Xa; NOAK: nicht Vitamin-K-abhängiger oraler Antikoagulanzwirkstoff; PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rfVIIa: rekombinanter Faktor VIIa; VKA: Vitamin-K-Antagonist	

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen –Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Charakteristika Kategorie	Studie	
	ANNEXA-4	RETRACE-II
	N ^a = 85	N ^a = 97
Alter [Jahre], MW (SD)	79 (9,0)	78 (7,6)
Geschlecht [w / m], %	42/ 58 ^b	53 / 47 ^b
Länder, n (%)		
Deutschland	28 (32,9)	97 (100,0)
andere Länder ^c	57 (67,1) ^b	0 (0,0) ^b
FXa-Inhibitor, n (%)		
Apixaban	49 (57,6)	19 (19,6)
Rivaroxaban	36 (42,4)	78 (80,4)
Anti-FXa-Aktivität [ng/ml], MW (SD)	158 (115,7)	174 (126,5)
Zeit seit der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors [Stunden], MW (SD)	12 (4,3)	8 (4,3)
Grunderkrankung ^d , n (%)		
Vorhofflimmern	75 (88,2)	82 (84,5)
Lungenembolie	4 (4,7)	6 (6,2)
tiefe Venenthrombose	7 (8,2)	7 (7,2)
andere Indikationen	4 (4,7)	2 (2,1)
Komorbiditäten, n (%)		
Hypertonie	75 (88,2)	87 (90,6)
Diabetes mellitus	35 (41,2)	32 (33,3)
Dyslipidämie	41 (48,2)	32 (33,3)
abnormale Nierenfunktion	13 (15,3)	18 (18,8)
Herzinsuffizienz	11 (12,9)	19 (19,8)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	3 (3,5)	4 (4,2)
vorheriger Myokardinfarkt	9 (10,6)	12 (12,5)
vorherige Verwendung von Statinen	47 (55,3)	27 (28,4)
vorheriger ischämischer Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA)	28 (32,9)	28 (29,5)
vorheriger hämorrhagischer Schlaganfall oder schwere Blutungen	6 (7,1)	8 (8,3)
vorherige Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern	26 (30,6)	12 (12,5)
Blutdruck [mmHg], MW (SD)		
systolisch	145 (24,5)	168 (33,9)
diastolisch	76 (20,7)	90 (20,2)
Hämoglobin, [g/dl], MW (SD)	13 (1,9)	13 (2,4)
initiales intrazerebrales Blutungsvolumen, [cm ³], MW (SD)	14 (14,0)	16 (17,0)
intraventrikuläre Blutungen, n (%)	11 (12,9)	38 (40,0)
infratentorielle Blutung, n (%)	17 (20,0)	11 (11,3)
GCS, MW (SD)	13 (2,1)	13 (2,5)
NIHSS, MW (SD)	8 (6,5) ^e	10 (6,9)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen –Non-RCT, Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien: Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Charakteristika Kategorie	Studie	
	ANNEXA-4	RETRACE-II
	N ^a = 85	N ^a = 97
erhaltene Intervention, n (%)		
Andexanet alfa ^f		
niedrige Dosierung	72 (84,7)	- ^g
hohe Dosierung	13 (15,3)	- ^g
PPSB	k. A. ^h	73 (75,3) ⁱ
Vitamin K	k. A. ^h	5 (5,2)
gefrorenes Frischplasma	k. A. ^h	1 (1,0)
Tranexamsäure	k. A. ^h	0 (0)
Antithrombin	k. A. ^h	0 (0)
Thrombozytenkonzentrat	k. A. ^h	3 (3,1)
keine spezifische Therapie	0 (0) ^b	15 (15,5)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^j	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	- ^k
<p>a. Anzahl in die Auswertung eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Belgien, Frankreich, Kanada, Niederlande, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich</p> <p>d. Indikation für die Behandlung mit dem FXa-Inhibitor</p> <p>e. Die Ermittlung dieses Scores wurde erst im Studienverlauf eingeführt. Der Score liegt nur für 38 (44,7 %) der 85 in die Auswertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>f. 3 Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation (alle 3 mit intrazerebralen Blutungen) erhielten eine weitere Behandlung mit Andexanet alfa (Re-dosing). Für die hier betrachtete Teilpopulation gibt es dazu keine Angaben.</p> <p>g. Andexanet alfa war im Zeitraum der RETRACE-II-Studie noch nicht zugelassen.</p> <p>h. 16 % bzw. 31 % der Apixaban- bzw. Rivaroxaban-vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation erhielten zusätzlich Erythrozytentransfusionen. Weitere Angaben zu zusätzlichen Behandlungen für die Gesamt- und hier betrachtete Teilpopulation fehlen.</p> <p>i. Das verabreichte PPSB bestand aus einem 4-Faktor-Konzentrat mit den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie Protein C und S.</p> <p>j. 90,3 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation erhielten die Therapie wie geplant und ohne Unterbrechung. Bei insgesamt 1,7 % Patientinnen und Patienten kam es zu Modifikationen an der Intervention, bei 7,1 % zur Unterbrechung und bei 1,1 % zum Abbruch der Behandlung. Angaben zur der hier betrachteten Teilpopulation fehlen.</p> <p>k. retrospektive Auswertung von Patientenakten</p> <p>GCS: Glasgow Coma Score; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl in die Auswertung eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NIHSS: National Institute of Health Stroke Skala; PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; w: weiblich</p>		