Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa (Ondexxya®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Zur Anwendung bei erwachsenen 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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 15
4.2 Methodik 36
4.2.1 Fragestellung 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 40
4.2.3 Informationsbeschaffung 43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 51
4.2.5.3 Meta-Analysen 85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 88
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 99
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 104
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 140
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 141
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 141
4.3.1.3.1.1 Morbidität: Effektive Hämostase – RCT 144
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Keine Hämatomexpansion >35% – RCT 150

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung – RCT ... 155
4.3.1.3.1.4 Morbidität: Invasive intrakranielle Eingriffe – RCT ... 159
4.3.1.3.1.5 Morbidität: Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten – RCT ... 163
4.3.1.3.1.6 Morbidität: Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores – RCT ... 167
4.3.1.3.1.7 Morbidität: Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores – RCT ... 173
4.3.1.3.1.8 Morbidität: Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS) – RCT ... 179
4.3.1.3.1.9 Morbidität: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität – RCT (*ergänzend dargestellt*) ... 183
4.3.1.3.1.10 Morbidität: Thrombinbildung – RCT (*ergänzend dargestellt*) ... 188
4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 196
4.3.1.3.1.12 Mortalität ... 215
4.3.1.3.1.13 Verträglichkeit: Hospitalisierung – RCT ... 219
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 224
4.3.1.3.2.1 Morbidität: Effektive Hämostase – RCT ... 247
4.3.1.3.2.2 Morbidität: Keine Hämatomexpansion >35% – RCT ... 247
4.3.1.3.2.3 Morbidität: Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung – RCT ... 247
4.3.1.3.2.4 Morbidität: Invasive intrakranielle Eingriffe – RCT ... 247
4.3.1.3.2.5 Morbidität: Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten - RCT ... 248
4.3.1.3.2.6 Morbidität: Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores – RCT ... 249
4.3.1.3.2.7 Morbidität: Veränderungen des Glasgow Coma Scale (GCS)-Scores – RCT ... 250
4.3.1.3.2.8 Morbidität: Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS) – RCT ... 251
4.3.1.3.2.9 Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 252
4.3.1.3.2.10 Mortalität – RCT ... 258
4.3.1.3.2.11 Verträglichkeit: Hospitalisierung – RCT ... 259
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 262
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 263
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 263
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 263
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 263
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 264
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 264
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 267
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 267

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 267
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 267
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 267
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 268
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 269
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 270
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 270
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 270
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 270
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 271
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 271
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 271
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 272
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 272
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 273
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 273
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 275
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 301
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 302
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 302
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 302
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 302
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 302
4.6 Referenzliste ... 304
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 317
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 321
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 324
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 327
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 336
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 368

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 17
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung 21
Tabelle 4-3: Dosierungsschemata von Andexanet alfa 38
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-5: Kriterien zur Bewertung der effektiven Hämostase 61
Tabelle 4-6: Kriterien der *National Institutes of Health Stroke Scale* zur Bewertung des neurologischen Zustands 63
Tabelle 4-7: Kriterien der Glasgow Komaskala zur Bewertung des neurologischen Zustands 73
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-15: Patient:innendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-17: Medizinische Vorgeschichte der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-18: Auswahl des Dosierungsregimes von Andexanet alfa 129
Tabelle 4-19: Beobachtungsdauern der Wirksamkeitsendpunkte der Studie ANNEXA-I 135
Tabelle 4-20: Beobachtungsdauern der Verträglichkeitsendpunkte in der Studie ANNEXA-I 136
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Effektive Hämostase“ 144
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Effektive Hämostase“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Effektive Hämostase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Effektive Hämostase (Sensitivitätsanalyse: konservativer Ansatz)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Keine Hämatomexpansion >35%“..... 150
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >20% (Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ 155
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-33 Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-34: Anteil an Patient:innen mit medikamentöser Therapie als Notfalltherapie 157
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Invasive intrakranielle Eingriffe“ 159
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Invasive intrakranielle Eingriffe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Invasive intrakranielle Eingriffe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten“ 163
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-40 Ergebnisse für den Endpunkt „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores“ 167

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-43: Erhebungsraten für den Endpunkt „Veränderungen des NIHSS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderungen des NIHSS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores“ 173

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 174

Tabelle 4-47: Erhebungsraten für den Endpunkt „Veränderungen des GCS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderungen des GCS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ 179

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (*ergänzend dargestellt*)“ 183

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (*ergänzend dargestellt*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität pro Visite im Vergleich zu Baseline (*ergänzend dargestellt*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Thrombinbildung (*ergänzend dargestellt*)“ 188

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombinbildung (*ergänzend dargestellt*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombinbildung (*ergänzend dargestellt*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ 196
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ 215
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“ 219
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung (Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 227
Tabelle 4-70: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der ANNEXA-1-Studie 237
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Endpunkt „Veränderungen des NIHSS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 264
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 264
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 265
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 265
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 266
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 268
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 268
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 269
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 269
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 271
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 272
Tabelle 4-89: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung 279
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der relevanten Studienergebnisse der einarmigen pivotalen Studie ANNEXA-4 295
Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 301
Tabelle 4-92: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT 318
Tabelle 4-93: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT 319
Tabelle 4-94: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – RCT 319
Tabelle 4-95: Suche in clinicaltrials.gov – RCT 321
Tabelle 4-96: Suche in EU-CTR– RCT 322
Tabelle 4-97: Suche in WHO ICTRP – RCT 322
Tabelle 4-98: Suche in CTIS – RCT 322
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ANNEXA-I 337
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 18-513 (ANNEXA-I) 369

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Abbildung 3: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie ANNEXA-I..... 367

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3F-PCC	Drei-Faktor-PCC *(three-factor-prothrombin complex concentrate*; bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FIX, FX)
ACE-Inhibitoren	*Angiotensin Converting Enzyme*-Inhibitoren
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPCC	Aktiviertes PCC
ARBs	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
AUC	Fläche unter der Kurve (*Area under the Curve*)
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	*Body Mass Index*
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Datenbank)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CP	*Conditional Power*
CSP	Klinisches Studienprotokoll *(Clinical Study Protocol)*
CSR	Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*)
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTIS	*Clinical Trials Information System*
CVT	Zerebrale Venenthrombose (*Cerebral Venous Thrombosis)*
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EU-DSGVO	EU-Datenschutzgrundverordnung
DSMB	*Data Safety Monitoring Board*
EAC	*Endpoint Adjudication Committee*
EQ-5D (VAS)	*European Quality of Life 5 Dimensions (visual analogue scale)*
eCRF	Elektronisches Fallberichtformular (*electronic Case Report Form*)
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (*European Medicines Agency*)
ETP	Endogenes Thrombinbildungspotenzial
EU-CTR	*EU Clinical Trials Registry*

EudraCT	*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*
FDA	*Food and Drug Administration*
FFP	Gefrorenes Frischplasma (*fresh frozen plasma*)
FI	Faktor I (Gerinnungsfaktor)
FIa	Faktor Ia (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FII	Faktor II (Gerinnungsfaktor)
FIIa	Faktor IIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FVa	Faktor Va (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FXIII	Faktor XIII (Gerinnungsfaktor)
FXa	Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (*Good Clinical Practice*)
GCS	Glasgow Koma Skala (*Glasgow Coma Scale*)
GLM	Generalisiertes lineares Modell
HR	*Hazard Ratio*
ICB	Intrazerebrale Blutung (*intracerebral hemorrhage*)
ICH	Intrakranielle Blutung (*intracranial hemorrhage*)
ICH-GCP	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use‑Good clinical practice*
ICH-Score	*Intracerebral hemorrhage Score*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IEC	Unabhängige Ethikkommission (*Independent Ethics Committee*)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	*Institutional Review Board*
IRT	*Interactive response technology*
ISTH	Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)
ITT	*Intention-to-treat*
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
LS	Kleinste Quadrate (*Least Squares*)
LS-MW	Kleinste-Quadrate (*Least Squares*)-Mittelwert

LS-MWD	Kleinste-Quadrate (*Least Squares*)-Mittelwertsdifferenz
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MI	Myokardinfarkt
mITT	*Intention-to-treat* modifiziert
MMRM	*Mixed Model for Repeated Measures*
mRS	Modifizierte Rankin-Skala (*modified Rankin Scale*)
MRT	Magnetresonanztomographie
mSAS	*Safety Analysis Set* modifiziert
MW	Mittelwert
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
n. b.	Nicht berechenbar
NCT	*National Clinical Trial*
NIHSS	*National Institutes of Health Stroke Scale*
NNT	*Number needed to treat*
NNH	*Number needed to harm*
NRI	*Non-Responder-Imputation*
OR	*Odds Ratio*
Pat.	Patient:innen
PCC	*Prothrombin complex concentrates* (3F-PCC und 4F-PCC/PPSB, falls nicht näher spezifiziert)
PHRI	*Population Health Research Institute*
PP-Population	Per-Protokoll-Population
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat (bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX, FX; Synonym: 4F-PCC)
PT	*Preferred Term* nach MedDRA
PubMed	*Public Medicine* (Datenbank)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
rFVIIa	Rekombinanter Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
RWE	*Real World Evidence*
RD	Risikodifferenz
RIS	*Research Information System Format*
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

SAS	*Safety Analysis Set*
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SE	Standardfehler (*standard error*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	Systemorganklasse (*System Organ Class*) nach MedDRA
SSR	*Sample Size Re-estimation*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
SUSAR	Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (*suspected unexpected serious adverse reaction*)
TE	Thrombotische Ereignisse
TEAE	*Treatment-emergent adverse event*
TFPI	*Tissue factor pathway inhibitor*
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TVT	Tiefe Venenthrombosen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
uw-mRS	Nutzengewichtete mRS (*utility weighted mRS*)
VerfO	Verfahrensordnung
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*)
WHO ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform* der WHO (Datenbank)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa. Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023).

Andexanet alfa ist am 26. April 2019 durch die Europäische Kommission zugelassen worden (AstraZeneca AB 2023). Das Dossier wird zu einer erneuten Nutzenbewertung gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 20. Februar 2020 und Änderung des Beschlusses am 21. September 2023 sowie am 04. Juli 2024 vorgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a). Der Beschluss zur erstmaligen Nutzenbewertung von Andexanet alfa vom 20. Februar 2020 wurde in Erwartung der Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) ANNEXA-I befristet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023c). Anschließend erfolgte eine erneute Fristverlängerung bis zum 01. Juli 2025, um den Abschluss des laufenden Bewertungsverfahrens bei der Zulassungsbehörde abzuwarten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b). Zu jenem Zeitpunkt wurde der Abschluss der behördlichen Bewertung im März/April 2025 erwartet. Das Bewertungsverfahren der Zulassungsbehörde dauert weiterhin an. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Andexanet alfa soll im Vergleich zu der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet werden. Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 24. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) wurde als zVT eine Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Ferner erläutert der G BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patient:innen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die AstraZeneca GmbH folgt dieser Festlegung und weist darauf hin, dass Andexanet alfa zum aktuellen Zeitpunkt das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist (AstraZeneca AB 2023). Hingegen umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für Andexanet alfa im zu bewertenden Anwendungsgebiet ausschließlich nicht zugelassene Behandlungsmaßnahmen. Zudem ist laut Fachinformation von Andexanet alfa eine gleichzeitige Anwendung mit anderen prokoagulatorischen Maßnahmen, wie der Anwendung von *Prothrombin complex concentrates* (PCC), zu vermeiden, da bisher keine verlässlichen Daten zu potenziellen Interaktionen oder deren Auswirkungen vorliegen (AstraZeneca AB 2023). Somit ist Andexanet alfa keine *Add-on*-Therapie.

Datenquellen

Bei der Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene, multizentrische Phase-IV-Studie, in der Studienteilnehmer:innen mit akuten intrazerebralen Blutungen (*intracerebral hemorrhage*, ICB) als Hauptdiagnose unter einer Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor eingeschlossen wurden[1] (Clinicaltrials.gov 2018b, Connolly et al. 2024a). Bei den erlaubten FXa-Inhibitoren konnte es sich neben Apixaban und Rivaroxaban auch um Edoxaban und Enoxaparin handeln, die jedoch nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst werden. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Andexanet alfa wurden die Analyseergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Label-Population herangezogen. Dazu wurden alle Patient:innen, die mit Edoxaban oder Enoxaparin behandelt wurden, exkludiert. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie basiert die daraus vorliegende Evidenz vornehmlich auf Patient:innen mit akuten Blutungen im Hirngewebe (ICB).

Zur Identifizierung von weiteren RCTs, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich gegenüber der zVT herangezogen werden können, wurde zusätzlich eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „*Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)*“ (CENTRAL) durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform* der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO) (WHO-ICTRP) und *Clinical Trials Information System* (CTIS) sowie eine Suche im *Clinical Data* Suchportal der Europäischen Arzneimittelbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) und auf der Website des G-BA durchgeführt. Auf der Website des G-BA wurde das Dokument „Andexanet alfa“ mit der Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487 gefunden und durchsucht.

Die identifizierten Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden unter Berücksichtigung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz überprüft.

Die einzige für die Nutzenbewertung relevante RCT war die Studie ANNEXA-I.[2] Diese wurde als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im vorliegenden Dossier basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 18. September 2023 dargestellt.

[1] Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls wurden Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (*intracranial hemorrhage,* ICH) in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium #3 wurde jedoch gemäß Amendment 1 vom 15. April 2020 dahingehend abgeändert, sodass ab diesem Zeitpunkt ausschließlich Patient:innen mit ICB in die Studie eingeschlossen wurden.

[2] Da es sich nicht um eine RCT handelt, wird die pivotale einarmige Studie ANNEXA-4 im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt. Aufgrund der Darstellung im Nutzendossier für das erste Nutzenbewertungsverfahren wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie jedoch zur Einordnung der im Dossier dargestellten Ergebnisse der ANNEXA-I-Studie im Abschnitt 4.4 ergänzend dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien für die Ermittlung des Zusatznutzens von Andexanet alfa gemäß der Fragestellung sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patient:innenpopulation	Erwachsene Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	E1	Nicht E1, insbesondere: • Patient:innen unter 18 Jahren • Keine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban • Keine lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	A1
Intervention	Andexanet alfa (400 mg/480 mg oder 800 mg/960 mg), Anwendung gemäß Fachinformation	E2	Intervention oder Dosierung abweichend von der Fachinformation	A2
Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	E3	• Keine Therapie nach ärztlicher Maßgabe • Andexanet alfa	A3
Endpunkte	Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt, aus mindestens einer der folgenden Nutzendimensionen, berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Nicht zutreffend	A6
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	E7	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Editorial, Errata, Konferenz-Abstract oder -Paper, Letter, narrativer Review, Note, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	A7
Publikationssprache	Volltexte in Englisch oder Deutsch verfügbar	E8	Volltexte nicht in Englisch oder Deutsch verfügbar	A8

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die eingeschlossene Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotentials der für die Nutzenbewertung relevanten Nachweise erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studiendokumenten (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll, Studienbericht, Studienpublikation) auf Studien- (endpunktübergreifend) und endpunktspezifischer Ebene und sind in Anhang 4-F dokumentiert. Für die im Dossier dargestellte ANNEXA-I-Studie wurde gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig" eingestuft.

Das Design und die Methodik der Studie ANNEXA-I werden basierend auf dem *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement in Anhang 4-E dargestellt.

Die Studienpopulation wurde mittels demografischer sowie krankheitsspezifischer Merkmale charakterisiert. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der beschriebenen Operationalisierung gegenübergestellt und verglichen.

Bei den bewertungsrelevanten modifizierten Populationen handelt es sich um die *Intention-to-treat* (ITT)- bzw. *Safety-Analysis-Set* (SAS)-Population der *Extended Population* der Studie ANNEXA-I unter Ausschluss derjenigen Patient:innen, die unter einer Therapie mit Edoxaban oder Enoxaparin eingeschlossen wurden (modifizierte ITT [mITT]- bzw. SAS [mSAS]-Population). Alle Analysen im vorliegenden Dossier basieren somit ausschließlich auf der für die Nutzenbewertung relevanten Label-Population der Studie ANNEXA-I. Aufgrund der Einschlusskriterien der ANNEXA-I-Studie basiert die Evidenz somit auf Patient:innen mit akuter ICB nach Einnahme der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zur Antikoagulation.[3]

Die Studie ANNEXA-I wurde nach einer präspezifizierten Interimsanalyse aufgrund der überlegenen Effektivität von Andexanet alfa im primären Endpunkt am 31. Mai 2023 gestoppt. Die vorliegenden Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 18. September 2023 und damit auf der *Extended Population* (alle Patient:innen, die bis zur Beendigung der Studie nach Auslesen der Interimsanalyse eingeschlossen wurden).

Im vorliegenden Dossier beruhen die Ergebnisse der Wirksamkeit auf der mITT-Population. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit basieren auf dem mSAS und umfassen alle Patient:innen gemäß durchgeführter Behandlung.

Als Effektschätzer für alle dichotomen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem

[3] Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls wurden Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (ICH) in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium #3 wurde jedoch gemäß Amendment 1 vom 15. April 2020 dahingehend abgeändert, sodass ab diesem Zeitpunkt ausschließlich Patient:innen mit ICB in die Studie eingeschlossen wurden.

95-%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurden für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patient:innen mit Messwert oder Ereignis angegeben. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, und, für Analysen basierend auf der mITT-Population, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten).

Für kontinuierliche Endpunkte wurde jeglicher Messwert nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mittels Kleinste-Quadrate (*Least Squares*, LS)-Mittelwert (LS-MW) und dem zugehörigen 95-%-KI anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD), die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) und Hedges‘ g herangezogen.

Für unerwünschte Ereignisse (UE) wurden aufgrund hinreichend ähnlicher Beobachtungszeiten binäre Analysen genutzt. Die statistische Signifikanz wird mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt. Häufige unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) sind für alle Ereignisse dargestellt, die zu mindestens 10% (jeglichen Schweregrads) oder 5% (schwerwiegende und schwere UE) in einem der Behandlungsarme oder aber zu mindestens 1% und bei mindestens 10% der Patient:innen in einem der Behandlungsarme auftraten. Die einzigen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) der Studie ANNEXA-I, thrombotische Ereignisse (TE), sind sowohl als Gesamtraten als auch nach Kategorie für alle relevanten Schweregrade dargestellt.

Die Ergebnisse wurden mittels Subgruppenanalysen auf potenzielle Effektmodifikatoren untersucht. Potenziell auftretende Effektmodifikationen zwischen den betrachteten Subgruppen, die die Effekte beeinflussen, wurden mittels Interaktionstests bewertet. Als Subgruppen wurden, unter Berücksichtigung der gemäß VerfO vom G-BA definierten Kategorien, alle a priori definierten Kategorien dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023). Damit handelt es sich bei Andexanet alfa um eine akute Notfallbehandlung in einer kritischen Therapiesituation.

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt im Hinblick auf die Bewertungsdimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit auf Basis der RCT ANNEXA-I. In der randomisierten, aktivkontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-IV-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung bei Patient:innen mit einer akuten ICB als Hauptdiagnose nach Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors direkt miteinander verglichen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwar ebenfalls erhoben, es fehlten jedoch adäquate Baseline-Werte um patientenrelevante Veränderungen darstellen zu können. Aus der Studie ANNEXA-I wird für die Ableitung des Zusatznutzens von Andexanet alfa ausschließlich die für die Nutzenbewertung relevante Label-Population herangezogen: Patient:innen mit lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren ICB als Hauptdiagnose[4] nach Einnahme der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zur Antikoagulation. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

[4] In die ANNEXA-I-Studie wurden vorrangig Patient:innen mit intrazerebraler Blutung (91,7%) eingeschlossen. Weitere intrakranielle Blutungen betrafen einen geringen Anteil an Studienteilnehmer:innen (8,2%). Bei 0,1% der Patient:innen war die primäre Blutungsstelle zum Einschluss „unbekannt“.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung

ANNEXA-I-Studie **Endpunkte**	**Andexanet alfa**		**Standard-behandlung**		**Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung**	**Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**LS-MW (SE)**	**n/N (%)**	**LS-MW (SE)**	**Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]**	
Morbidität (statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse)						
Effektive Hämostase	151/241 (62,7)	-	122/233 (52,4)	-	**RR: 1,19 [1,02; 1,39] 0,0244**	**Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Keine Hämatom-expansion >35%	171/241 (71,0)	-	135/233 (57,9)	-	**RR: 1,22 [1,07; 1,39] 0,0031**	**Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Keine Hämatom-expansion >20% *(ergänzend dargestellt)*	151/241 (62,7)	-	115/223 (49,4)	-	**RR: 1,27 [1,08; 1,49] 0,0037**	
Keine Notfalltherapie zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung	235/241 (97,5)	-	218/233 (93,6)	-	**RR: 1,04 [>1,00[c]; 1,08] 0,0384**	**Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Verträglichkeit (statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse)						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Schwerwiegende UE	111/239 (46,4)	-	86/232 (37,1)	-	**RR: 1,25 [1,01; 1,55] 0,0394**	**Hinweis** auf einen **Nachteil**
Thrombotische Ereignisse						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)						
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)	19/239 (7,9)	-	8/232 (3,4)	-	**RR: 2,31 [1,03; 5,16] 0,0358**	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						
PT: Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	-	1/232 (0,4)	-	**RR: 13,59 [1,80; 102,52] 0,0008**	

ANNEXA-I-Studie **Endpunkte**	**Andexanet alfa**		**Standard-behandlung**		**Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung**	**Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**LS-MW (SE)**	**n/N (%)**	**LS-MW (SE)**	**Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]**	
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						**Hinweis** auf einen **Nachteil**
PT: Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	-	1/232 (0,4)	-	**RR: 11,65 [1,53; 88,87] 0,0024**	
SOC: Herz-erkrankungen	21/239 (8,8)	-	4/232 (1,7)	-	**RR: 5,10 [1,78; 14,62] 0,0006**	
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						
PT: Ischämischer Schlaganfall	10/239 (4,2)	-	1/232 (0,4)	-	**RR: 9,71 [1,25; 75,23] 0,0071**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Ischämischer Schlaganfall	16/239 (6,7)	-	3/232 (1,3)	-	**RR: 5,18 [1,53; 17,53] 0,0029**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	-	3/232 (1,3)	-	**RR: 4,53 [1,32, 15,56] 0,0080**	
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	-	2/232 (0,9)	-	**RR: 5,34 [1,20, 23,83] 0,0133**	
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	-	3/232 (1,3)	-	**RR: 3,88 [1,11; 13,58] 0,0214**	
Weitere Morbiditätsendpunkte (nicht statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Ergebnisse)						
Invasive intrakranielle Eingriffe	16/239 (6,7)	-	20/232 (8,6)	-	RR: 0,78 [0,41; 1,46] 0,4320	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Neurologische Verschlecht-erung des NIHSS-Scores ≥7 Skalen-punkten	211/241 (87,6)	-	201/233 (86,3)	-	RR: 1,01 [0,95; 1,09] 0,6938	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Veränderungen des NIHSS-Scores im Durchschnitt über die Zeit	-	0,85 (0,35)	-	1,84 (0,35)	LS-MWD: -0,98 [-1,95; -0,02] 0,0450 SMD: -0,19 [-0,37; -0,00]	
Weitere Verträglichkeitsendpunkte (nicht statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Ergebnisse)						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Jegliche UE	205/239 (85,8)	-	190/232 (81,9)	-	RR: 1,05 [0,97; 1,13] 0,2533	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	101/239 (42,3)	-	82/232 (35,3)	-	RR: 1,20 [0,95; 1,50] 0,1242	
UE, die zum vorzeitigen Therapie-abbruch führen	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
UE, die zum Tod führen	59/239 (24,7)	-	49/232 (21,1)	-	RR: 1,17 [0,84; 1,63] 0,3579	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)						
Jegliche UESI	26/239 (10,9)	-	13/232 (5,6)	-	RR: 1,94 [1,02; 3,68] 0,0380	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende UESI	24/239 (10,0)	-	12/232 (5,2)	-	RR: 1,94 [0,99; 3,79] 0,0470	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						
SOC: Herz-erkrankungen	45/239 (18,8)	-	28/232 (12,1)	-	RR: 1,56 [1,01; 2,41] 0,0429	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
PT: Harnretention	10/239 (4,2)	-	2/232 (0,9)	-	RR. 4,85 [1,07; 21,91] 0,0223	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	67/239 (28,0)	-	45/232 (19,4)	-	RR: 1,45 [1,04; 2,01] 0,0279	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	3/239 (1,3)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 2,91 [0,31; 27,79] 0,3303	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Tiefe Venenthrombose	1/239 (0,4)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 0,49 [0,04; 5,32] 0,5455	
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 3,56 [1,01; 12,60] 0,0347	
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	6/232 (2,6)	-	RR: 0,16 [0,02; 1,33] 0,0522	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	2/239 (0,8)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 1,94 [0,18, 21,27] 0,5804	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Tiefe Venen-thrombose	1/239 (0,4)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 0,49 [0,04, 5,32] 0,5455	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	6/232 (2,6)	-	RR: 0,16 [0,02; 1,33] 0,0522	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	1/239 (0,4)	-	0/232 (0,0)	-	RR: 2,91 [0,12; 71,13] 0,3245	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Tiefe Venenthrombose	0/239 (0,0)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 0,32 [0,01; 7,90] 0,3101	
Myokardinfarkt	8/239 (3,3)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 3,88 [0,83; 18,09] 0,0617	
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 0,32 [0,03; 3,09] 0,3015	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Weitere Verträglichkeitsendpunkte						
30-Tage-Mortalität	67/239 (28,0)	-	61/232 (26,3)	-	RR: 1,07 [0,79; 1,43] 0,6716	
Initiale Hospitali-sierungsdauer	-	12,88 (0,593)	-	12,07 (0,608)	LS-MWD: 0,81 [-0,83; 2,46] 0,3323 SMD: 0,09 [-0,10; 0,29]	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in Tagen	-	9,72 (0,665)	-	8,28 (0,679)	LS-MWD: 1,44 [-0,43; 3,30] 0,1302 SMD: 0,20 [-0,06; 0,45]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Re-Hospitalisie-rungsrate	17/239 (7,1)	-	7/232 (3,0)	-	RR: 2,36 [<1,00[e]; 5,58] 0,0435	
Re-Hospitalisie-rungsdauer	-	8,03 (1,771)	-	3,50 (2,513)	LS-MWD: 4,52 [-1,75; 10,79] 0,1469 SMD: 0,65 [-0,28; 1,59]	

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Aufgrund der niedrigen Erhebungsraten (<70% der ITT-Population) für den GCS-Score, werden die darauf basierenden Endpunkte „Veränderungen des GCS-Scores“ und „Neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS und GCS“ nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

a: Fett gedruckt sind ausschließlich statistisch signifikante UND klinisch relevante Ergebnisse.

b: gemäß CMH-Test

c: 1.0018; p=0,0403

d: Nur signifikante Ergebnisse dargestellt

e: 0.9961; p=0,0510

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* GCS: *Glasgow Coma Scale*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: *Least-Squares*-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; n. b.: Nicht berechenbar; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’g; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Morbidität

Effektive Hämostase

Eine effektive Hämostase erreichten 12 Stunden nach Randomisierung 62,7% der Patient:innen im Andexanet alfa-Behandlungsarm und 52,4% der Patient:innen im Vergleichsarm. Demnach ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa mit einem RR von 1,19 (95-%-KI: [1,02; 1,39]; p=0,0244). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 10,3% und einer *Number needed to treat* (NNT) von 10.

Bei intrazerebralen Blutungen, die unter Therapie mit Apixaban bzw. Rivaroxaban auftreten, handelt es sich um eine lebensbedrohliche Notfallsituation. Nach der Diagnosestellung gilt es den akuten Notfallzustand der Patient:innen zu stabilisieren und die Blutung schnell und wirksam zu stoppen. Somit stehen in der akuten Phase zunächst die Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung der effektiven Hämostase und die Eingrenzung der Hämatomexpansion im Vordergrund. Das zügige Erreichen einer effektiven Hämostase ist grundlegend, um den Zustand der Patient:in zu stabilisieren, Folgeschäden zu begrenzen bzw. das Versterben der Patient:innen zu verhindern. Gemäß der Niederschrift der G-BA-Beratung wird für das vorliegende Anwendungsgebiet das Stillen von Blutungen bzw. die Wiederherstellung einer normalen Hämostase als grundsätzlich patientenrelevant erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Um diesen Zustand hinreichend genau erfassen und objektiv beurteilen zu können, wurde gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgruppe für hämostatische Studienergebnisse (*Hemostasis Trials Outcomes*) des *National Heart, Lung, and Blood Institutes* ein Bewertungssystem aus klinischen und radiologischen Endpunkten angewendet (Mayer et al. 2021). Zum Erreichen einer effektiven Hämostase mussten in der ANNEXA-I Studie drei Endpunkte additiv erreicht werden: keine Hämatomexpansion von mehr als 35% zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung, keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten und kein Einsatz von medikamentösen bzw. operativen Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Das Bewertungssystem wurde auf Grundlage der Studie von Sarode et al. entwickelt (Sarode et al. 2013) und orientiert sich an den Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) zu hämostatischen Endpunkten (Khorsand et al. 2016). Somit erfüllt das Bewertungssystem der ANNEXA-I Studie die Anforderungen an ein etabliertes und validiertes Erhebungsinstrument.

Zur objektiven Beurteilung einer erfolgreichen Stabilisierung in der akuten Phase einer intrazerebralen Blutung und der hämostatischen Wirksamkeit, stellt der Endpunkt „Effektive Hämostase“ der Studie ANNEXA-I einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. In der Studie ANNEXA-I wurde eine effektive Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung bei einem signifikanten und klinisch relevant höheren Anteil an Patient:innen im Andexanet alfa-Behandlungsarm gegenüber dem Vergleichsarm erreicht. Durch Andexanet alfa wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Reduktion des Risikos schwerwiegender kognitiver und körperlicher Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB erreicht. Somit ist anhand des statistisch signifikanten Vorteils von Andexanet alfa in der ANNEXA-I Studie für diesen Endpunkt mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Keine Hämatomexpansion >35%

Bei 71,0% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm expandierte das Hämatomvolumen 12 Stunden nach Randomisierung um maximal 35%, während im Vergleichsarm nur 57,9% der Patient:innen dieses Outcome erreichten. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,22 [1,07; 1,39]; p=0,0031). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 13,1% und einer NNT von 8.

Dieser positive und signifikante Effekt bestätigte sich auch in einer Sensitivitätsanalyse: Keine Hämatomexpansion von >20% wurde bei 62,7% der Patient:innen im Andexanet alfa- und bei 49,4% im Vergleichsarm festgestellt (RR [95-%-KI]: 1,27 [1,08; 1,49]; p=0,0037).

Für intrazerebrale Blutungen ist die Prävention bzw. die Hemmung jeglichen Hämatomwachstums von zentraler Bedeutung, um langfristige kognitive und körperliche Einschränkungen zu vermeiden. Gemäß der ISTH ist eine Ausdehnung des Hämatomvolumens um weniger als 35% innerhalb der ersten 12 Stunden nach Auftreten einer intrakraniellen Blutung (intracranial hemorrhage, ICH) eine wichtige Grundvoraussetzung für das Erreichen einer effektiven Hämostase (Khorsand et al. 2016). In Übereinstimmung gilt jegliche Ausdehnung des Hämatomvolumens als wichtiger Prädiktor für die Verschlechterung des neurologischen Status, ein schlechtes klinisches Outcome, wie z. B. die Entlassung in eine stationäre Pflegeeinrichtung oder in ein Hospiz, sowie für Mortalität bei Patient:innen mit intrazerebralen Blutungen (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012).

Vor dem Hintergrund dieser gravierenden unmittelbaren und zum Teil schwerwiegenden Folgen für Patient:innen, ist der Endpunkt „Hämatomexpansion“ als per se patientenrelevant einzustufen. Eine Expansion des Hämatoms führt bei ICB zu direkter Schädigung des Hirngewebes und damit zu langfristigen irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012). Anhand des statistisch signifikanten Vorteils, der sich unter Behandlung mit Andexanet alfa in Hinblick auf einen höheren Anteil an Patient:innen mit einer Hämatomexpansion von maximal 35% sowie von maximal 20% zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung zeigt, wird durch Andexanet alfa eine bisher nicht erreichte deutliche Reduktion des Risikos schwerwiegender kognitiver und körperlicher Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB erreicht. Somit ist ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

Im Andexanet alfa-Behandlungsarm erhielten 97,5% der Patient:innen (235 von 241) keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 93,6% (218 von 233). Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,04 [>1,00; 1,08]; p=0,0384). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3,9% und einer NNT von 26.

Notfalltherapien waren in der ANNEXA-I-Studie bei anhaltenden oder wieder auftretenden Blutungen in Form von weiteren hämostatischen Maßnahmen, einschließlich ungeplanter chirurgischer Eingriffe, neben der Prüfbehandlung angezeigt und anhand des Zeitfensters zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung definiert. Die Notwendigkeit von Notfalltherapien in der akut lebensbedrohlichen Therapiesituation weist auf ein ungenügendes Ansprechen von Patient:innen auf ihre jeweilige Prüfbehandlung hin, welches sich mit fatalen Folgen auf die langfristige klinische Prognose der Patient:innen auswirken kann. Gemäß der ISTH ist in der Akutphase nach einer intrakraniellen Blutung, und somit auch nach ICB, die

fehlende Notwendigkeit von zusätzlichen hämostatischen Maßnahmen eine Grundvoraussetzung für das Erreichen einer effektiven Hämostase (Khorsand et al. 2016). Daher zählen notwendige Notfalltherapien ebenfalls indirekt zu den wichtigsten Prädiktoren eines schlechten klinischen Outcomes und Mortalität bei Patient:innen mit ICB (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006). Der Einsatz von Notfalltherapien in der akuten lebensbedrohlichen Behandlungssituation folgt einer ärztlichen Indikationsstellung, um das Risiko für schwerwiegende und irreversible Folgeschäden bzw. Tod zu reduzieren und ist damit eine medizinisch zwingend notwendige Intervention. Auf Grundlage des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds wird durch Andexanet alfa eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB erreicht. Somit ist ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Invasive intrakranielle Eingriffe

Zur Behandlung des intrakraniellen Hämatoms und/oder dessen Komplikationen erfolgte bei 16 von 239 Patient:innen (6,7%) im Andexanet alfa-Arm und bei 20 von 232 Patient:innen (8,6%) im Vergleichsarm ein invasiver intrakranieller Eingriff. Der Behandlungsunterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95-%-KI]: 0,78 [0,41; 1,46]; p=0,4320).

Neurologische Verschlechterungen und Veränderungen gemäß NIHSS-Score

Keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung

Für den Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung, definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores ab 7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu verzeichnen (RR [95-%-KI]: 1,01 [0,95; 1,09]; p=0,6938). Bei 88,0% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm und 86,3% der Patient:innen im Vergleichsarm zeigte sich keine neurologische Verschlechterung.

Veränderungen des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores

Zumindest numerisch war ein durchgehend positiver Trend in Hinblick auf die Veränderungen des NIHSS-Scores bis zu 72 Stunden nach Randomisierung für Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung festzustellen: Es war ein geringerer Anstieg des NIHSS-Scores im Interventionsarm für alle Erhebungszeitpunkte und auch im Durchschnitt zu beobachten. Für die Erhebungszeitpunkte 2 Stunden (LS-MWD [95-%-KI]: -1,09 Skalenpunkte [-1,95; -0,24]; p=0,0126; SMD [95-%-KI]: -0,23 [-0,41; -0,05]) und 3 Stunden nach Randomisierung (LS-MWD [95-%-KI]: -1,20 Skalenpunkte [-2,11; -0,29]; p=0,0099; SMD [95-%-KI]: -0,24 [-0,42; -0,06]) ergaben sich auch statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Andexanet alfa. Zudem war die Veränderung des NIHSS-Scores gegenüber Baseline im Durchschnitt über die Zeit (LS-MWD [95-%-KI]: -0,98 Skalenpunkte [-1,95; -0,02]; p=0,0450; SMD [95-%-KI]: -0,19 [-0,37; -0,00]) statistisch signifikant geringer im Andexanet alfa- als im Vergleichsarm. Der Effekt zeigte sich nicht klinisch relevant, da das 95-%-KI der SMD nach Hedges‘g jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 und 0,2 lag.

Auswirkungen auf den neurologischen Zustand der Patient:innen gemäß NIHSS

In der Gesamtschau zeigt sich für den NIHSS-Score hinsichtlich des Anteils an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung (konservativer Ansatz, Anstieg des NIHSS-Score von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber sind für die Veränderungen über alle Erhebungszeitpunkte bis zu 72 Stunden nach Randomisierung für einzelne Erhebungszeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Andexanet alfa festzustellen, die jedoch nicht klinisch relevant sind. Ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen lässt sich für den Endpunkt NIHSS-Score demnach nicht ableiten.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse

In den Gesamtraten jeglicher UE und schwerer UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Tod führten, zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Gesamtraten zeigte sich für schwerwiegende UE (SUE) ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,25 [1,01; 1,55]; p=0,0394). Dies entspricht einer absoluten Risikozunahme von 9,3% und einer *Number needed to harm* (NNH) von 11. In beiden Behandlungsgruppen traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten.

Thrombotische Ereignisse (TE)

In Hinblick auf die thrombotischen Ereignisse, die einzigen UESI in der Studie ANNEXA-I, ergab sich für die Gesamtraten jeglicher UESI (RR [95-%-KI]: 1,94 [1,02; 3,68]; p=0,0380) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für schwere UESI (RR [95-%-KI]: 2,42 [1,04; 5,64]; p=0,0358) lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa vor. Für schwerwiegende UESI (SUESI) war dieser Effekt nicht statistisch signifikant (RR [95-%-KI]: 1,94 [0,99; 3,79]; p=0,0470).

Bei der Analyse der UESI nach Kategorie ergab sich für das thrombotische Ereignis „Ischämischer Schlaganfall“ für jegliche UESI (RR [95-%-KI]: 5,18 [1,53; 17,53]; p=0,0029), SUESI (RR [95-%-KI]: 4,53 [1,32, 15,56]; p=0,0080) und schwere UESI (RR [95-%-KI]: 3,88 [1,11; 13,58]; p=0,0214) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa. Dieser Effekt zeigte sich auch in der Analyse häufiger UE nach SOC und PT: Im PT „Ischämischer Schlaganfall“ der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ war für Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil in den häufigen UE jeglichen Schweregrads (RR [95-%-KI]: 13,59 [1,80; 102,52]; p=0,0008) und den

häufigen SUE (RR [95-%-KI]: 11,65 [1,53; 88,87]; p=0,0024) sowie in den häufigen schweren UE (RR [95-%-KI]: 9,71 [1,25; 75,23]; p=0,0071) festzustellen.

Für die Kategorie „Myokardinfarkt“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa bei den UESI jeglichen Schweregrads (RR [95-%-KI]: 3,56 [1,01; 12,60]; p=0,0347) und den SUESI (RR [95-%-KI]: 5,34 [1,20, 23,83]; p=0,0133), wobei Ersteres nicht klinisch relevant war. Für die SOC „Herzerkrankungen“ war ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa für die häufigen UE jeglichen Schweregrads (RR [95-%-KI]: 1,56 [1,01; 2,41]; p=0,0429), die häufigen SUE (RR [95-%-KI]: 5,10 [1,78; 14,62]; p=0,0006) und die häufigen schweren UE (RR [95-%-KI]: 3,49 [1,32; 9,26]; p=0,0069) zu verzeichnen, wobei sich Ersteres nicht klinisch relevant zeigte.

Für alle weiteren häufigen UE und UESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau ist ein erhöhtes Auftreten von TE im Interventionsarm beobachtet worden, basierend auf den UESI „Ischämischer Schlaganfall“ und „Myokardinfarkt“. Hier zeigten sich klinisch relevante Effekte zuungunsten von Andexanet alfa, welche sich auch schwerwiegend äußerten und sich gleichzeitig in der Gesamtrate für schwere UE sowie letzteres auch innerhalb der SOC „Herzerkrankungen“ in einem klinisch relevanten Nachteil für Andexanet alfa widerspiegelten.

In der akuten Phase einer ICB nach Apixaban- oder Rivaroxaban-Einnahme ist zunächst das primäre Ziel der Behandlung eine möglichst schnelle und spezifische Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung einer effektiven Hämostase, da Blutungen im Hirngewebe häufig zu direkter Beschädigung von Hirngewebe und damit zu langfristigen irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden führen (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Nag et al. 2012). Die Ergebnisse der hier im Dossier ergänzend dargestellten Endpunkte „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität“ und „Thrombinbildung“ unterstreichen die schnelle und gezielte Wirksamkeit von Andexanet alfa und damit die effektive Aufhebung der Antikoagulation. Nach Therapieerfolg in der akuten Blutungssituation sollte eine angemessene Kontrolle des thrombotischen Risikos erfolgen, da die Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes von Apixaban und Rivaroxaban für die Patient:innen bedeutet, dass sie wieder dem thromboembolischen Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen ausgesetzt sind. Das häufigere Auftreten von TE in der Studie ANNEXA-I, insbesondere von Schlaganfällen und Myokardinfarkten, ist daher unter Berücksichtigung der spezifischen Wirksamkeit von Andexanet alfa und der damit einhergehenden Wiederherstellung des thrombotischen Grundrisikos der Patient:innen zu betrachten. Zudem ist auf die davon unabhängige Hemmung des *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) von Andexanet alfa hinzuweisen, welches ein Risiko für das Auftreten einer Thrombose darstellen kann. Entsprechend wird auch in der Fachinformation von Andexanet alfa auf die Exponierung der behandelten Patient:innen „gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung“ durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung sowie die prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa durch Hemmung des TFPI hingewiesen. Eine „Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend

empfohlen" (AstraZeneca AB 2023). Als Leitsymptom der ursprünglichen Grunderkrankung ist das vermehrte Auftreten von TE ein bekanntes Signal bei spezifischer Aufhebung der Antikoagulation. Nach Aufhebung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA)-vermittelter Antikoagulation mittels Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) wurden in klinischen Studien TE-Raten von 3 – 26% beobachtet (Altorjay et al. 2015, Goldstein et al. 2015, Pabinger et al. 2008, Sarode et al. 2013, Steiner et al. 2016). Daher wird in den Fachinformationen von PPSB-Präparaten, welche für die Aufhebung der VKA-vermittelten Antikoagulation zugelassen sind, ebenfalls auf das Risiko von thrombotischen Ereignissen hingewiesen (CSL Behring GmbH 2024, OCTAPHARMA GmbH 2024)

Somit entspricht das beobachtete thrombotische Risiko unter Andexanet alfa-Therapie dem bekannten Profil eines spezifisch wirkenden Antidots und unterstreicht die Relevanz der Wiederaufnahme der Antikoagulation zur Reduktion des thrombotischen Risikos (Connolly et al. 2024a, Milling et al. 2023). Eine Re-Initiierung der Antikoagulation wird nicht nur in der Fachinformation von Andexanet alfa, sondern auch von PPSB explizit empfohlen, sobald dies ärztlich angemessen ist (AstraZeneca AB 2023, CSL Behring GmbH 2024, OCTAPHARMA GmbH 2024).

Da alle statistisch signifikant und klinisch relevant aufgetretenen UE in der Gesamtbetrachtung im Zusammenhang mit einem signifikant häufigeren Auftreten von thrombotischen Ereignissen im Interventionsarm stehen, ist somit insgesamt ein **Hinweis auf einen Nachteil** abzuleiten.

Mortalität

Für die 30-Tage-Mortalität zeigte sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Hinblick auf die Mortalität jeglicher Ursache lag das RR bei 1,07 (95-%-KI: [0,79; 1,43]; p=0,6716).

In Analysen von retrospektiven Studien und *Real World Evidence* (RWE)-Daten zeigten sich in der Vergangenheit teilweise niedrigere Mortalitätsraten sowie Vorteile für Andexanet alfa gegenüber einem der in Deutschland am häufigsten angewandten *Off-Label*-Wirkstoffe im Anwendungsgebiet, PPSB, der auch Teil der zVT ist (Costa et al. 2022, Dobesh et al. 2023, Joanna Briggs Institute (JBI) 2020, Munn et al. 2020, Shrestha et al. 2021).

Vor dem Hintergrund der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse der ANNEXA-I Studie und der heterogenen Studienlage (RCT vs. RWE) ist der Zusatznutzen beim Endpunkt „Mortalität“ nicht abschließend bewertbar. Für die Mortalität lässt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Hospitalisierung

Die Dauer der initialen Hospitalisierung war vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsgruppen (LS-MWD [95-%-KI]: 0,81 Tage [-0,83; 2,46], p=0,3323; SMD [95-%-KI]: 0,09 [-0,10; 0,29]). Für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (LS-MWD [95-%-KI]: 1,44 Tage [-0,43; 3,30], p=0,1332; SMD [95-%-KI]: 0,20 [-0,06; 0,45]). Das RR für den Anteil an Patient:innen mit Re-Hospitalisierung (Andexanet alfa-Arm: 17 von 239

Patient:innen, 7,1%; Vergleichsarm: 7 von 232 Patient:innen im Vergleichsarm) betrug 2,36 (95-%-KI: [1,00; 5,58]) und zeigte gemäß CMH-Test zwar einen statistisch signifikanten Effekt (p=0,0435), das untere 95-%-KI lag jedoch unter 1 und der p-Wert des RR zeigte keine Signifikanz (p-Wert=0,0510). Mit einem LS-MW von 8,03 Tagen im Andexanet alfa-Arm und 3,50 Tagen im Vergleichsarm zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Gesamtdauer der Re-Hospitalisierung (LS-MWD [95-%-KI]: 4,52 Tage [-1,75; 10,79], p=0,1693; SMD [95-%-KI]: 0,65 [-0,28; 1,59]).

Für die Hospitalisierung lässt sich anhand der Studie ANNEXA-I somit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023).

Die Studienpopulation der für die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogenen Studie ANNEXA-I umfasste Patient:innen mit akuten ICB, die unter einer Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor aufgetreten sind. Zunächst schloss die Studienpopulation Patient:innen mit akuten ICH ein, der Einschluss wurde mit dem ersten Protokoll-Amendment jedoch auf Patient:innen mit ICB als Hauptdiagnose beschränkt. Aus der Studie ANNEXA-I werden für die Ableitung des Zusatznutzens von Andexanet alfa bei ICB ausschließlich die dargestellten Analyseergebnisse für die zur Nutzenbewertung relevanten Label-Population herangezogen: Patient:innen mit akuten ICB nach Einnahme der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zur Antikoagulation.

Die Patient:innen der Studienpopulation befanden sich in einer akuten lebensbedrohlichen Situation, da ICB aufgrund einer möglichen direkten Schädigung des Hirngewebes zu einem hohen Risiko schwerwiegender Komplikationen sowie irreversibler Folgeschäden bis hin zum Tod von Patient:innen führen können (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Nag et al. 2012, Purrucker et al. 2016, Tomaselli et al. 2020). In der akuten Phase besteht zunächst der Bedarf an einer schnellen Aufhebung der Antikoagulation für eine effektive Hämostase und eine Eingrenzung der Hämatomexpansion. Im Anschluss gewinnen weitere Therapieziele, wie die Vermeidung von erneuten Blutungen und die Eindämmung des thrombotischen Risikos in der „sub-akuten“ Phase an Bedeutung.

Vor dem Hintergrund der lebensbedrohlichen akuten Phase, bedarf es zunächst einer Therapie, welche die Anforderungen an einer schnellen, spezifischen und wirksamen Wiederherstellung der Hämostase und der Eingrenzung der Hämatomexpansion erfüllt. Als spezifisches Antidot adressiert die Einmalgabe von Andexanet alfa diese Therapieanforderungen zur Stillung von lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban in der zuvor beschriebenen akuten Phase. Die Therapieentscheidung sollte unter Berücksichtigung

des individuellen Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder thrombotischer Ereignisse erfolgen.

Nach Therapieerfolg in der akuten Blutungssituation sollte zwingend eine angemessene Kontrolle des thrombotischen Risikos durchgeführt werden, da die Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes von Apixaban und Rivaroxaban für die Patient:innen bedeutet, dass sie wieder dem thromboembolischen Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen ausgesetzt sind. Nach umfassender ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung sollte daher eine Wiederaufnahme der antikoagulatorischen Therapie erwogen werden, um thrombotischen Ereignissen vorzubeugen (AstraZeneca AB 2023).

Studienpopulation der ANNEXA-I

Die Studienpopulation der ANNEXA-I wies ein hohes Alter sowie einen stark erhöhten Blutdruck auf. Zudem litten über die Hälfte der Patient:innen an Übergewicht (*Body Mass Index* [BMI] ≥25 kg/m²). Die Grunderkrankungen implizieren ein erhöhtes TE-Risiko (Burnett et al. 2016, Camm et al. 2010, Steffel et al. 2021, Summers and Sterling 2016, Van Gelder et al. 2024). Bei einer genaueren Betrachtung der ANNEXA-I-Studienpopulation fällt eine Tendenz für eine stärkere Vorbelastung im Andexanet alfa-Arm auf. Beispielsweise wurden mehr Patient:innen mit Vorhofflimmern als Indikation für die FXa-Inhibitor-Therapie im Andexanet alfa-Arm eingeschlossen. Im Zusammenhang mit dem prävalenten Bluthochdruck in der Studienpopulation deutet dies auf ein deutlich höheres Risiko für Schlaganfälle hin (Elsheikh et al. 2024).

Studienergebnisse der ANNEXA-I

Im Andexanet alfa-Arm erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patient:innen eine effektive Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung. In der zuvor beschriebenen Akut-Phase der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren ICB stellt die effektive Hämostase das primäre Therapieziel dar. Insbesondere die Hämatomexpansion, der wichtigste Prädiktor für ein langfristig schlechtes klinisches Outcome und Mortalität bei ICB, konnte mit Andexanet alfa reduziert werden – ein bedeutsamer Vorteil für die untersuchte Intervention Andexanet alfa. Zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung waren zudem medikamentöse und operative Notfalltherapien signifikant seltener im Interventionsarm erforderlich.

Diese patientenrelevanten Effekte resultieren aus der schnellen Wirkung von Andexanet alfa auf die im Indikationsgebiet etablierten Laborparameter „Anti-FXa-Aktivität“ und „Thrombinbildung“ (beide ergänzend dargestellt). Sowohl die Anti-FXa-Aktivität als auch die Thrombinbildung waren bei Patient:innen im Interventionsarm signifikant erhöht. Insbesondere zu frühen Erhebungszeitpunkten während der Behandlung zeigte sich der Wirkeintritt von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung in einem relevanten Maß überlegen: Andexanet alfa führte zu einer schnellen, spezifischen und zuverlässigen Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban bzw. Rivaroxaban und ermöglichte in der akuten Therapiesituation das Erreichen des primären Therapieziels, die schnellstmögliche Wiederherstellung einer effektiven Hämostase.

In der Gesamtschau ist ein erhöhtes Auftreten von TE im Andexanet alfa-Arm beobachtet worden, basierend auf den UESI „Ischämischer Schlaganfall“ und „Akuter Myokardinfarkt“. Hier zeigten sich klinisch relevante Effekte zuungunsten von Andexanet alfa, welche sich auch schwerwiegend äußerten und gleichzeitig in der Gesamtrate für schwere UE sowie letzteres auch innerhalb der SOC „Herzerkrankungen“ in einem klinisch relevanten Nachteil für Andexanet alfa widerspiegelten. Neben der Bewertung des individuellen thrombotischen Risikos für die Therapieentscheidung, bedarf es somit nach Therapieerfolg in der akuten Blutungssituation einer angemessenen Kontrolle des thrombotischen Risikos, da die Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes von Apixaban und Rivaroxaban die Patient:innen insbesondere erneut dem Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen aussetzt.

Unter Berücksichtigung der Schwere des akuten Blutungsereignisses im Hirngewebe und der lebensbedrohlichen Notfallsituation ergibt sich der patientenrelevante Vorteil einer spezifischen, schnellen und verlässlichen Aufhebung der Antikoagulation von Andexanet alfa gegenüber der zVT (als Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt). Durch Wiederherstellung der effektiven Hämostase und Eingrenzung der Hämatomexpansion erfüllt Andexanet alfa die Anforderungen an eine Therapie in der akuten Phase der Hirnblutung und reduziert das Risiko schwerwiegender Folgeschäden. Aufgrund des thrombotischen Risikos bedarf es einer individuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder thrombotischer Ereignisse. Vor dem Hintergrund dieser Therapiesituation hat sich Andexanet alfa seit 2019 in der Versorgung etabliert – Ärzt:innen sind mit der Therapie vertraut.

In der Gesamtschau lässt sich für Andexanet alfa im Teil-Anwendungsgebiet der durch Antikoagulation mit Apixaban- oder Rivaroxaban-assoziierten ICB ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** ableiten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa (Ondexxya®) bei erwachsenen Patient:innen, 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 (AstraZeneca AB 2023).

Andexanet alfa ist am 26. April 2019 durch die Europäische Kommission zugelassen worden (AstraZeneca AB 2023). Das Dossier wird zu einer erneuten Nutzenbewertung gemäß Beschluss des G-BA vom 20. Februar 2020 und Änderung des Beschlusses am 21. September 2023 vorgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a). Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Andexanet alfa soll im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT bewertet werden. Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV vom 24. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) wurde als zVT eine Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen (Gemeinsamer

Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patient:innen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die AstraZeneca GmbH folgt dieser Festlegung und weist darauf hin, dass Andexanet alfa zum aktuellen Zeitpunkt das einzig zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist (AstraZeneca AB 2023). Hingegen umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für Andexanet alfa im zu bewertenden Anwendungsgebiet ausschließlich nicht zugelassene Behandlungsmaßnahmen. Zudem ist laut Fachinformation von Andexanet alfa eine gleichzeitige Anwendung mit anderen prokoagulatorischen Maßnahmen, wie der Anwendung von PCC, zu vermeiden, da bisher keine verlässlichen Daten zu potenziellen Interaktionen oder deren Auswirkungen vorliegen (AstraZeneca AB 2023). Somit ist Andexanet alfa keine *Add-on*-Therapie.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird gemäß § 5 Abs. 3 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA basierend auf der bestverfügbaren Evidenz erfolgen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b). Der Beschluss zur erstmaligen Nutzenbewertung von Andexanet alfa vom 20. Februar 2020 war in Erwartung der Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) ANNEXA-I befristet worden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023c).

Bei der Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene, multizentrische Phase-IV-Studie, in der Studienteilnehmer:innen mit akuten ICB unter einer Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor eingeschlossen wurden[5] (Clinicaltrials.gov 2018b, Connolly et al. 2024a). Bei den erlaubten FXa-Inhibitoren konnte es sich neben Apixaban und Rivaroxaban auch um Edoxaban und Enoxaparin handeln, die jedoch nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind. Daher wurde eine Label-Population (mITT-Population), unter Ausschluss von Edoxaban und Enoxaparin, analysiert. Die folgende Studienbeschreibung und -darstellung bezieht sich somit, wie auch das gesamte vorliegende Dossier, ausschließlich auf der für die Nutzenbewertung relevanten Label-Population: Patient:innen mit lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban. Aufgrund der Einschlusskriterien der ANNEXA-I-Studie basiert die daraus vorliegende Evidenz vornehmlich auf Patient:innen mit akuten Blutungen im Hirngewebe (ICB).

Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um zu prüfen, ob neben der Studie ANNEXA-I noch weitere Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung verfügbar ist.

Zum aktuellen Zeitpunkt stellt die RCT ANNEXA-I die bestverfügbare Evidenz für Andexanet alfa und gleichzeitig die einzige für die Nutzenbewertung relevante RCT im zugelassenen

[5] Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls wurden Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (ICH) in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium #3 wurde jedoch gemäß Amendment 1 vom 15.04.2020 dahingehend abgeändert, sodass ab diesem Zeitpunkt ausschließlich Patient:innen mit ICB in die Studie eingeschlossen wurden.

Anwendungsgebiet dar. Die Studie ANNEXA-I wird daher alleinig für die Beantwortung der Fragestellung herangezogen.[6]

Patient:innenpopulation

Bei der Zielpopulation von Andexanet alfa handelt es sich um erwachsene Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine Behandlung mit Andexanet alfa gemäß Fachinformation: Andexanet alfa wird als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) (vgl. Tabelle 4-3) (AstraZeneca AB 2023).

Tabelle 4-3: Dosierungsschemata von Andexanet alfa

	Initiale intravenöse Bolusgabe	**Intravenöse Dauerinfusion**
Niedrige Dosis	400 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	4 mg/min über 120 Minuten (480 mg)
Hohe Dosis	800 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	8 mg/min über 120 Minuten (960 mg)
Quelle: AstraZeneca AB (2023)		

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Niederschrift vom 24. April 2023 folgende zVT festgelegt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Diese Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen. Die Patient:innen sollen dabei optimal intensivmedizinisch behandelt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Die AstraZeneca GmbH folgt dieser Festlegung.

[6] Da es sich nicht um eine RCT handelt, wird die pivotale einarmige Studie ANNEXA-4 im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt. Aufgrund ihrer Relevanz wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie jedoch zur Einordnung der im Dossier dargestellten Ergebnisse der ANNEXA-I-Studie im Abschnitt 4.4 ergänzend dargestellt.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit.

Folgende Endpunkte sind für das vorliegende Anwendungsgebiet von AstraZeneca als patientenrelevant eingestuft worden:

Morbidität

- Effektive Hämostase
- Keine Hämatomexpansion >35%
- Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung
- Invasive intrakranielle Eingriffe
- Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten
- Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores
- Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores
- Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)
- Veränderungen des *modified Rankin Scale* (mRS)-Scores
- Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität[7]
- Thrombinbildung[7]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D) *visual analogue scale* (VAS)
- Nutzengewichtete (*utility weighted*, uw)-mRS

Verträglichkeit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)
    - Jegliche UE
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Schwere UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad ≥3)

[7] Diese Endpunkte sind nicht grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen, werden aufgrund der starken Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch ergänzend dargestellt.

    - UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen
    - UE, die zum Tod führen
- Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)
- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
    - Jegliche UESI
    - Schwerwiegende UESI (SUESI)
    - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)
- Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie
- Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie
- Mortalität
- Hospitalisierung

Studientypen

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten basierend auf RCT herangezogen. RCTs besitzen gemäß VerfO des G-BA die Evidenzstufe Ib, die höchste Evidenzstufe für klinische Studien (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifikation von relevanten Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Diese sind nachfolgend in Tabelle 4-4 aufgeführt. Es wird nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führt zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Patient:innen-population	Erwachsene Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	E1	Nicht E1, insbesondere: • Patient:innen unter 18 Jahren • Keine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban • Keine lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	A1
Intervention	Andexanet alfa (400 mg/480 mg oder 800 mg/960 mg), Anwendung gemäß Fachinformation	E2	Intervention oder Dosierung abweichend von der Fachinformation	A2
Vergleichs-therapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	E3	• Keine Therapie nach ärztlicher Maßgabe • Andexanet alfa	A3
Endpunkte	Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt, aus mindestens einer der folgenden Nutzendimensionen, berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	Nicht zutreffend	A6
Publikations-typ	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	E7	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Editorial, Errata, Konferenz-Abstract oder -Paper, Letter, narrativer Review, Note, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	A7

Kategorie	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.
Publikations-sprache	Volltexte in Englisch oder Deutsch verfügbar	E8	Volltexte nicht in Englisch oder Deutsch verfügbar	A8
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Patient:innenpopulation

Gemäß Fachinformation umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patient:innenpopulation erwachsene Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023).

Intervention

Die Anwendung von Andexanet alfa erfolgt gemäß Fachinformation als intravenöse Bolusgabe 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). Die Wahl des Dosierungsregimes ist abhängig vom Einnahmezeitpunkt und der Höhe der letzten FXa-Inhibitor-Dosis: Wenn die letzte Apixaban-Dosis >5 mg bzw. Rivaroxaban-Dosis >10 mg und der letzte Einnahmezeitpunkt <8 Stunden zurückliegt, wird das hohe Dosierungsregime angewendet. Im Falle einer niedrigeren Dosis oder einem Einnahmezeitpunkt von ≥8 Stunden wird das niedrige Dosierungsregime angewendet (AstraZeneca AB 2023).

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zVT ist eine Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Die AstraZeneca GmbH folgt dieser Festlegung.

Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Abs. 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b). Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, werden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b).

Studiendauer

Die Studiendauer wird nicht eingeschränkt. Gemäß Fachinformation handelt es sich bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen, die eine Aufhebung der Apixaban- oder Rivaroxaban-bedingten Antikoagulation erforderlich machen, um eine Notfalltherapie (AstraZeneca AB 2023).

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts.

Publikationssprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigefügt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Andexanet alfa im Vergleich gegenüber der zVT wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank CENTRAL durchgeführt. Die Suche in MEDLINE erfolgt über das Portal der *Public Medicine* Datenbank (PubMed) pubmed.gov, die Suche in EMBASE über embase.com (Elsevier-Verlag), die Suche in *„Cochrane Central Register of Controlled Trials“* über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley-Verlages. Für jede Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Synonyme entwickelt.

Es wird nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Andexanet alfa gesucht. Hierfür werden Suchbegriffe für die Intervention verwendet, in EMBASE und MEDLINE wird der Studientyp mittels eines validierten Filters auf RCT eingeschränkt (Wong et al. 2006). Die Recherche in *„Cochrane Central Register of Controlled Trials“* wird nicht durch Suchfilter eingeschränkt. Der Zeitraum sowie Art und Sprache der Publikation werden nicht eingeschränkt. Die Suchstrategien sind detailliert und getrennt nach Datenbank in Anhang 4-A beschrieben.

Die Treffer der Suche werden anhand der in Tabelle 4-4 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante RCT zu identifizieren. Die im Volltext

ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung aller klinischen Studien, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich gegenüber der zVT herangezogen werden können, wird eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt.

Die Studienrecherche wird in clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und CTIS jeweils mit einer auf die Suchoberfläche individuell adaptierten Suchstrategie inklusive der entsprechenden Syntax durchgeführt. Durch die verwendeten Suchstrategien werden keine allgemeinen Einschränkungen vorgenommen. Bei der Suche in diesen Datenbanken werden sowohl abgeschlossene also auch abgebrochene und laufende Studien berücksichtigt.

Um bei der Recherche eine optimale Sensitivität zu erreichen, wird der Wirkstoffname mit synonym verwendeten Bezeichnungen und dem Handelsnamen durch eine ODER-Verknüpfung kombiniert.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl befindet sich in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die ausgeschlossenen Registereinträge sind im Anhang 4-D aufgeführt.

Ergänzend wird nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im *Clinical Data* Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem AMIS (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen[8]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Website des G-BA wird im Anschluss an die bibliografische Literatur-recherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um gezielt Informationen zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

Durchsucht werden die Dokumente zu folgenden Nutzenbewertungsverfahren des Anwendungsgebiets von erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist:

- Andexanet alfa, Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

[8] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die identifizierten Treffer der bibliografischen Literaturrecherche werden unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in einem zweistufigen Verfahren auf ihre Relevanz überprüft. Dazu werden im ersten Schritt die Treffer um Dubletten bereinigt und ein Titel- und Abstract-Screening durchgeführt. Können Treffer anhand der Angaben in Titel und, sofern vorhanden, im Abstract nicht sicher ausgeschlossen werden, so wird in einem zweiten Schritt zusätzlich der Volltext zur Einschätzung der Relevanz herangezogen. Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen werden unter Angabe des Ausschlussgrunds (siehe Tabelle 4-4) in Anhang 4-C dokumentiert. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Der gesamte Selektionsprozess wird jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Bei Diskrepanzen in der Bewertung wird durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge werden nicht um Dubletten bereinigt und unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig durch zwei Reviewer auf ihre Relevanz überprüft. Bei Diskrepanzen wird durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die im Volltext gesichteten ausgeschlossenen Studienregistereinträge werden mit dem jeweiligen Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4) im Anhang 4-D dokumentiert. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die eingeschlossene Studie wird hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotentials der für die Nutzenbewertung relevanten Nachweise erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studiendokumenten (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll, Studienbericht und Studienpublikation) auf Studien- (endpunktübergreifend) und endpunktspezifischer Ebene entsprechend den Anforderungen des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Verzerrungspotential auf Studienebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene werden Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung von Studienteilnehmer:innen sowie Prüfpersonal und

Personen, die die Auswertung vornahmen, und Verzerrungsaspekte hinsichtlich der Berichterstattung, sofern möglich, berücksichtigt sowie weitere Aspekte, die sich auf das Verzerrungspotential auf Studienebene auswirken können. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan, im Registerbericht und in Publikationen der Studien, sofern vorhanden, verglichen. Zusätzlich werden die Transparenz und Plausibilität des Patient:innenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen, beispielsweise anhand des Alters und Geschlechts, bewertet, um weitere Verzerrungen zu identifizieren. Weiterhin erfolgt eine Beurteilung der Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik und Studiendurchführung sowie gegebenenfalls nachträglicher Änderungen hierzu. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotential auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung in „niedrig“ wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich ist und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, durch welche sich bei Modifikation eine qualitative Veränderung der Ergebnisse ergeben würde. Die Einschätzung einer „hohen“ Verzerrung wird bei Aspekten vorgenommen, für die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Modifikation qualitativ verändern könnten.

Die detaillierten Einstufungen zu den Verzerrungspotentialen auf Studienebene sind im entsprechenden Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene werden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber:innen, die Umsetzung des ITT-Prinzips bei der Analyse der Daten, die Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte berücksichtigt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung in „niedrig“ wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich ist und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändern würden.

Die Einstufungen zu den Verzerrungspotentialen auf Endpunktebene sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[9]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[10] bzw. STROBE-Statements[11] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen der eingeschlossenen Studie ANNEXA-I werden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (Schulz et al. 2010) in Anhang 4-E beschrieben (siehe Tabelle 4-99). Dazu werden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Studienteilnehmer:innen, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und zu den Ergebnissen (Patient:innenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer:innen und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Die Methodik der Studie wird basierend auf dem Studienprotokoll, dem Studienbericht und dem statistischen Analyseplan beschrieben. Methodik, Interventionen und Populationscharakteristika der eingeschlossenen Studie sind in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14, und Tabelle 4-16 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

[9] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[10] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[11] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Als Grundlage für die Nutzenbewertung wird die Studie ANNEXA-I herangezogen.

Statistische Analysen

Analysepopulationen und Datenschnitte

Bei den bewertungsrelevanten modifizierten Populationen handelt es sich um die ITT- bzw. SAS-Population der *Extended Population* der Studie ANNEXA-I unter Ausschluss derjenigen Patient:innen, die unter einer Therapie mit Edoxaban oder Enoxaparin eingeschlossen wurden. Alle Analysen im vorliegenden Dossier basieren somit ausschließlich auf der für die Nutzenbewertung relevanten Label-Population. Aufgrund der Einschlusskriterien der ANNEXA-I Studie basiert die Evidenz auf Patient:innen mit lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutung[12] nach Einnahme der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Für die Wirksamkeitsendpunkte wird entsprechend die mITT-Population herangezogen. Zur Beurteilung der Verträglichkeitsendpunkte wird die mSAS-Population genutzt.

Die Studie ANNEXA-I wurde nach einer präspezifizierten Interimsanalyse aufgrund der überlegenen Effektivität von Andexanet alfa im primären Endpunkt am 31. Mai 2023 gestoppt und umfasst zwei Datenschnitte (AstraZeneca 2023):

- 1. Datenschnitt: Alle Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in die Studie eingeschlossen wurden (*Primary Efficacy Population*).
- 2. Datenschnitt: Alle Patient:innen, die bis zur Beendigung der Studie nach Auslesen der Interimsanalyse eingeschlossen wurden (*Extended Population*).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Wirksamkeit und Verträglichkeit basierend auf dem letzten Datenschnitt (*Extended Population*) folgendermaßen unter den entsprechenden Endpunktkategorien dargestellt:

[12] In die ANNEXA-I-Studie wurden vorrangig Patient:innen mit intrazerebraler Blutung (91,7%) eingeschlossen. Weitere intrakranielle Blutungen betrafen einen geringen Anteil an Studienteilnehmer:innen (8,2%). Bei 0,1% der Patient:innen war die primäre Blutungsstelle zum Einschluss „unbekannt“.

- Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Ergebnisse zur Wirksamkeit basierend auf der modifizierten *Intention-to-Treat* (mITT)-Population, die alle Patient:innen des zweiten Datenschnitts (*Extended* Population) unter Ausschluss derjenigen Patient:innen, die aufgrund einer Edoxaban- oder Enoxaparin-Einnahme in die Studie eingeschlossen wurden, umfasst. Analysiert werden die Patient:innen gemäß Randomisierung.
- Verträglichkeit: Ergebnisse zur Verträglichkeit basierend auf dem mSAS, die alle Patient:innen des zweiten Datenschnitts (*Extended Population*) unter Ausschluss derjenigen Patient:innen, die aufgrund einer Edoxaban- oder Enoxaparin-Einnahme in die Studie eingeschlossen wurden, umfasst. Analysiert werden die Patient:innen gemäß durchgeführter Behandlung.

Analyse binärer Endpunkte

Für **dichotome (binäre) Wirksamkeitsendpunkte** werden Anzahl an Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie Anzahl (n) und Anteil an Patient:innen mit einem Ereignis oder Messwert gemäß Behandlungsarm und im Verhältnis zur gesamten mITT-Population pro Behandlungsarm berichtet. Die Primäranalyse entspricht dem im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten primären Endpunkt.

Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten (ergänzend in Anhang 4-G). Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar ist, wird jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wird mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) für Analysen basierend auf der mITT-Population. Die CMH-Methode wird über die „SAS PROC FREQ“-Funktion mittels CMH-Option implementiert. Der p-Wert des Breslow-Day-Tests wird zur Bewertung der Homogenität über die Strata hinweg ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-G). Falls die Anwendung des CMH-Tests aufgrund zu kleiner Datensätze nicht möglich ist, wird entsprechend ein Chi-Quadrat Test zum Signifikanzniveau 0,05 zur Analyse genutzt.

Im Fall von Nullzellen wird für die Kalkulation von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023).

Bei binären Endpunkten werden fehlende Werte (außer beim primären Endpunkt der Studie; Morbidität: Effektive Hämostase) als Nicht-Ansprechen in den Hauptanalysen und Subgruppenanalysen imputiert.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für **kontinuierliche Endpunkte** wurde jeglicher Messwert nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline LS-MW und dem zugehörigen 95-%-KI anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen MMRM mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die LS-MWD, die SMD und Hedges‘ g herangezogen.

Analyse der Verträglichkeitsendpunkte

Für die **dichotomen Verträglichkeitsendpunkte der Endpunktkategorie „Unerwünschte Ereignisse“** werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis sowie die Anzahl an Ereignissen pro Behandlung für die mSAS-Population dargestellt. Auf *time-to-event*-Analysen wird aufgrund hinreichend ähnlicher Beobachtungszeiträume beider Behandlungsarme verzichtet. Für alle UE werden SOC und PT dargestellt. Die Kodierung der SOC und PT erfolgt gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 25.1. Falls bei dem:derselben Patienten:in mehrere Ereignisse derselben Kategorie auftraten, werden die Ereignisse jeweils nur einmal pro Kategorie gezählt. Bei der Analyse des Endpunkts „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ werden alle SOC und PT für Ereignisse dargestellt, die zu mindestens 10% (jeglichen Schweregrads) oder 5% (schwerwiegende und schwere UE) in einem der Behandlungsarme oder aber zu mindestens 1% und bei mindestens 10% der Patient:innen in einem der Behandlungsarme auftraten.

Für alle **dichotomen Verträglichkeitsendpunkte** werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten (ergänzend) über die „SAS PROC FREQ“-Funktion mittels CMH-Option implementiert berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. Die statistische Signifikanz wird mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Test zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt. Im Fall von Nullzellen wird ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023).

Es wird die Beobachtungsdauer beider Behandlungsarme untersucht. Wenn sich die Beobachtungszeiträume um ≥10% unterschieden, erfolgt eine Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit einem Ereignis werden als Gesamtrate sowie pro Behandlungsarm dargestellt. Ein Cox-*Proportional-Hazard*-Modell mit der Altersgruppe als Stratifizierungsfaktor und dem Behandlungsarm als einzige Kovariate wird eingesetzt und die Efron-Methode zur Kontrolle der Verbindungen angewendet. Der p-Wert des Log-rank Tests und die Schätzer des Cox-*Proportional-Hazard*-Modell (*Hazard Ratio* [HR] einschließlich des zugehörigen 95-%-KI) werden für beide Behandlungsarme dargestellt. Weiterhin werden die Kaplan-Meier-Kurven mit dem p-Wert des Log-rank Tests und den Schätzern (HR einschließlich des zugehörigen 95-%-KI) des Cox Modells für beide Behandlungsarme basierend auf den beobachteten Ereignissen dargestellt.

Eine vollständige Liste aller UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen, werden pro SOC und PT dargestellt. Dieser Ansatz dient lediglich der deskriptiven Beschreibung und es finden keine statistischen Analysen oder Subgruppenanalysen statt.

Für die **kontinuierlichen Verträglichkeitsendpunkte** wird die mittlere Veränderung zur Baseline mittels LS-MW und dem zugehörigen 95-%-KI anhand eines generalisierten linearen Modells (GLM) basierend auf dem Behandlungsarm und der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) als Kovariaten berechnet. Zur Bewertung des Therapieeffektes werden die LS-MWD, die SMD und Hedges‘ g herangezogen.

Patient:innencharakteristika

Für die zur Nutzenbewertung herangezogene Studie ANNEXA-I werden folgende Patient:innencharakteristika zur Beschreibung der Studienpopulation (Tabelle 4-16) dargestellt:

- Geschlecht
- Ethnie (-1, -2)
- Geographische Region
- Alter
- Körpergröße
- Körpergewicht
- BMI
- Blutdruck (systolisch, diastolisch)
- Tabakkonsum
- Primäre Blutungslokalisation gemäß Zentrallabor
- Art der Schädigung (traumatisch / spontan)
- Durchschnittliches Hämatomvolumen per Computertomographie (CT)/ Magnetresonanztomographie (MRT) aus dem Zentrallabor zur Baseline (mL)
- *Intracerebral hemorrhage Score* (ICH-Score)
- Vorstellungslokalisation der Studienteilnehmer im Krankenhaus
- Vorheriger FXa-Inhibitor
- Indikation für vorherigen FXa-Inhibitor
- Anti-FXa-Aktivität zur Baseline
- Anti-FXa-Aktivität zur Baseline nach vorherigem FXa-Inhibitor: Apixaban
- Anti-FXa-Aktivität zur Baseline nach vorherigem FXa-Inhibitor: Rivaroxaban

- Beabsichtigte Standardbehandlung[13]
- Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline
- Zeit von der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline
- Zeit von Symptombeginn bis zur Behandlung
- Zeit von der Hospitalisierung bis zur Behandlung
- Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Behandlung
- Zeit von der Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline bis zur Behandlung

Zudem wird in Tabelle 4-16 die erfolgte Begleitmedikation dargestellt. Die Krankheitshistorie wird in Tabelle 4-17 gemäß SOC dargestellt; die genaue Auflistung nach PT ist dem Anhang 4-G zu entnehmen. Es handelt es sich unter anderem um folgende Krankheitscharakteristika:

- Vorhofflimmern
- Kongestive Herzinsuffizienz
- Zerebrovaskulärer Schlaganfall
- Chronische Nierenfunktionsstörung
- Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Transitorische ischämische Attacke (TIA)/Schlaganfall
- Bösartige Tumore
- Tiefe Venenthrombosen (TVT)
- Thromboembolie
- Lungenödem

Patientenrelevante Endpunkte

Als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Abs. 1 und 2 des 5. Kapitels der G-BA VerfO patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt.

Andexanet alfa wird bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation

[13] Die beabsichtige Standardbehandlung wurde in der Studie ANNEXA-I zur Baseline vor Randomisierung von den Prüfärzt:innen dokumentiert und stellte die beste Prüfarzt-basierte Entscheidung zur Therapieoption aus den verfügbaren Standardbehandlungen dar. Die Dokumentation erfolgte anhand der Therapieoptionen „PCC“ vs. „andere“. Bei Randomisierung in den Interventionsarm hatte die Entscheidung der Prüfärzt:innen keinen Einfluss auf die Behandlung der Patient:innen.

erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023). Insofern befinden sich die Patient:innen des zu bewertenden Anwendungsgebiets in einer akuten Notfallsituation und die Behandlung mit Andexanet alfa erfolgt temporär zur Notfallbehandlung.

Endpunkte, die der Nutzendimension Mortalität zuzuordnen sind, wurden in der Studie ANNEXA-I im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und sind entsprechend im Dossier dargestellt.

Der primäre Endpunkt der Studie ANNEXA-I basierte auf einem Bewertungssystem aus drei individuellen Endpunkten (s. u.). Zum Erreichen des primären Endpunkts galten spezifische Schwellenwerte pro individuellem Endpunkt (Schwellenwert 1: keine Hämatomexpansion >35%; Schwellenwert 2: keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten; Schwellenwert 3: keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung). Für das vorliegende Dossier fand am 24. April 2023 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 der AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2022-B-337). Gemäß der Niederschrift der G-BA-Beratung wurde darauf hingewiesen, dass auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten der effektiven Hämostase (Bewertungssystem des primären Endpunkts) im Dossier darzulegen sind (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Die Ergebnisse der individuellen Endpunkte werden im vorliegenden Dossier entsprechend dargestellt. Der Anteil an Patient:innen mit keiner Hämatomexpansion >35% war in der Studie ANNEXA-I als Endpunkt „Effektive Hämostase, ausschließlich beruhend auf bildgebenden Verfahren“ als weiterer Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert. Zusätzlich waren der jeweilige Anteil an Patient:innen, die die Schwellenwerte 2 und 3 nicht erreichten (Patient:innen mit neurologischer Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten; Patient:innen mit Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung), als separate Endpunkte in der Studie präspezifiziert und im klinischen Studienbericht (*Clinical Study Report*, CSR) dargestellt. Auf diese separate Darstellung der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 verzichtet, da es sich hierbei um redundante Informationen handelt. Die entsprechenden Analyseergebnisse für die Label-relevante Studienpopulation sind daher ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt.

Die Morbiditätsendpunkte Anti-FXa-Aktivität und Thrombinbildung werden aufgrund ihrer besonderen Relevanz im Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt.

Der Morbiditätsendpunkt „Veränderungen des mRS-Scores“ wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 nicht dargestellt, da der Baseline-Wert in der Studie ANNEXA-I nur retrospektiv erhoben wurde und somit den Zustand der Patient:innen vor dem erkrankungsbezogenen Ereignis dokumentiert. Insofern liegt für den mRS-Score zur Baseline kein adäquater Vergleichswert vor, um Veränderungen des mRS-Scores 30 Tage nach Randomisierung in Hinblick auf eine Verbesserung oder Verschlechterung adäquat bewerten zu können; die entsprechenden Ergebnisse werden daher lediglich in Anhang 4-G dargestellt.

Weiterhin wurde in der Studie ANNEXA-I zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch der *utility weighted* (uw-) mRS-Score erhoben. Der uw-mRS basiert auf

dem mRS-Score, wobei die Komponenten der mRS auf Grundlage des EQ-5D-Fragebogen gewichtet werden, sodass der uw-mRS nicht nur den Behandlungseffekt sondern auch die Wahrnehmung der Patient:innen widerspiegelt (Chaisinanunkul et al. 2015, Dijkland et al. 2018). Für den uw-mRS lag kein adäquater Vergleichswert zur Baseline vor, da dieser auf der Erhebung der mRS basiert. Entsprechend entfällt die Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.1. Zudem wurde in der Studie in Hinblick auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch der EQ-5D-Fragebogen verwendet, einschließlich der vom G-BA als patientenrelevant erachteten VAS des EQ-5D. Es liegen jedoch keine Daten zur Baseline vor, weshalb eine Auswertung der Veränderung dieser Werte nicht dargestellt werden kann. Somit liegen in der Nutzendimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ keine Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte vor.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens werden daher die folgenden Endpunkte der Studie ANNEXA-I berücksichtigt:

Morbidität

- Effektive Hämostase
- Keine Hämatomexpansion >35%
- Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung
- Invasive intrakranielle Eingriffe
- Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten
- Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores
- Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores
- Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)
- Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität *(ergänzend dargestellt)*[14]
- Thrombinbildung *(ergänzend dargestellt)*[14]

Verträglichkeit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)
    - Jegliche UE
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)

[14] Diese Endpunkte sind nicht grundsätzlich als patientenrelevant anzusehen, werden aufgrund der großen Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch ergänzend dargestellt.

    - UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen
    - UE, die zum Tod führen
- Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)
- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
    - Jegliche UESI
    - Schwerwiegende UESI (SUESI)
    - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)
- Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie
- Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie
- Mortalität
    - 30-Tage-Mortalität
    - Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus *(ergänzend dargestellt*)
    - Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse *(ergänzend dargestellt)*
- Hospitalisierung
    - Dauer der initialen Hospitalisierung
    - Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
    - Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung
    - Dauer der Re-Hospitalisierung

Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Wirksamkeitsendpunkte

Folgend dargestellt sind die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der aufgeführten Endpunkte.

Morbidität: Effektive Hämostase

Operationalisierung

In der Studie ANNEXA-I war das Erreichen einer effektiven Hämostase (Bewertung mit „gut“ oder „exzellent“) basierend auf einem Bewertungssystem aus klinischen und radiologischen Schwellenwerten definiert, die additiv anhand der drei folgenden individuellen Endpunkten erfüllt sein mussten: (1) keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung

und (2) keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung **und** (3) keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Eine detaillierte Auflistung dieser Schwellenwerte zur Beurteilung der effektiven Hämostase ist in Tabelle 4-5 dargestellt. Die Beurteilung einer effektiven Hämostase wurde von dem unabhängigen und verblindeten *Endpoint Adjudication Committee* (EAC) durch die Nutzung eines Bewertungssystems überwacht, das auf Grundlage der Studie von Sarode et al. entwickelt (Sarode et al. 2013) und in den Leitlinien der ISTH zu hämostatischen Endpunkten aktualisiert wurde (Khorsand et al. 2016).
Die effektive Hämostase hat einen direkten Einfluss auf das klinische Outcome der Patient:innen und wurde deshalb als primärer Endpunkt der Studie ANNEXA-I festgelegt. Allerdings ist die effektive Hämostase nicht direkt messbar, sodass die Erhebung eine Herausforderung darstellt und für eine valide Bewertung aus verschiedenen Blickwinkeln erfolgen muss. Gemäß den ISTH-Kriterien wird zur Beurteilung einer effektiven Hämostase bei Patient:innen mit ICH die Endpunkterhebung basierend auf einem Bewertungssystem empfohlen, welches die Hämatomexpansion, den neurologischen Zustand und die Notwendigkeit von Notfalltherapien einbezieht (Khorsand et al. 2016). Insbesondere die Expansion des Hämatomvolumens und eine Verschlechterung des neurologischen Zustands gelten in dieser besonderen Notfallsituation als wichtigste Prädiktoren eines schlechten klinischen Outcomes und einer erhöhten Mortalität (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012). Aufgrund der fehlenden direkten Messmethodik für eine effektive Hämostase, repräsentiert das Bewertungssystem basierend auf Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz seiner objektiv messbaren und standardisierten klinischen und radiologischen Endpunkte die bestverfügbare Erhebungs- und Evaluierungsmöglichkeit zu Veränderungen im Umfang und Schweregrad von Hirnblutungen im Studienverlauf.

Für das vorliegende Dossier fand am 24. April 2023 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 der AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2022-B-337). Gemäß der Niederschrift der G-BA-Beratung wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet das Stillen von Blutungen bzw. die Wiederherstellung einer normalen Hämostase als grundsätzlich patientenrelevant erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b).

Die effektive Hämostase wurde in der Studie ANNEXA-I als „gut“ bewertet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren (vgl. Tabelle 4-5):

- Maximale Hämatomexpansion um >20%, jedoch ≤35% gegenüber Baseline zu jeglichem Zeitpunkt zwischen der Beendigung der zugewiesenen initialen Behandlung und 12 Stunden nach Randomisierung
- Ansprechen gemäß NIHSS-Score 12 Stunden nach Randomisierung
- Keine Notfalltherapien benötigt/erhalten 12 Stunden nach Randomisierung

Eine Bewertung mit „exzellent“ erfolgte, sofern die Kriterien 2 und 3 ebenfalls erfüllt waren, jedoch die maximale Expansion des Hämatomvolumens ≤20% gegenüber Baseline 12 Stunden nach Randomisierung betrug.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einer guten oder exzellenten Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung, definiert als Erreichen einer effektiven Hämostase. Neben den Ergebnissen des Bewertungssystems werden die Ergebnisse der individuellen Endpunkte als separate Endpunkte dargestellt [siehe Endpunkte: (1) Keine Hämatomexpansion >35%, (2) Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten und (3) Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung]. Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse mit einer *Worst-Case*-Imputation dargestellt und im Folgenden als „konservativer Ansatz“ bezeichnet (vgl. Abschnitt 4.2.5.4).

Tabelle 4-5: Kriterien zur Bewertung der effektiven Hämostase

Bewertung	**Kriterien**
Exzellent	• Veränderung zur Baseline von +6 oder weniger auf der NIHSS 12 Stunden nach Randomisierung **und** • Vergrößerung des Hämatomvolumens um ≤20% gegenüber Baseline unter Verwendung desselben bildgebenden Verfahrens (CT/MRT) 12 Stunden nach Randomisierung **und** • Keine Notfalltherapie benötigt/erhalten zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung.
Gut	• Veränderung zur Baseline von +6 oder weniger auf der NIHSS 12 Stunden nach Randomisierung **und** • Vergrößerung des Hämatomvolumens um >20%, jedoch ≤35% gegenüber Baseline unter Verwendung desselben bildgebenden Verfahrens (CT/MRT) zu jeglichem Zeitpunkt zwischen der Beendigung der zugewiesenen initialen Behandlung und 12 Stunden nach Randomisierung **und** • Keine Notfalltherapie benötigt/erhalten zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung.
Schlecht/keine	• Veränderung zur Baseline von +7 oder mehr auf der NIHSS 12 Stunden nach Randomisierung **oder** • Vergrößerung des Hämatomvolumens um >35% gegenüber Baseline unter Verwendung desselben bildgebenden Verfahrens (CT/MRT) zu jeglichem Zeitpunkt zwischen der Beendigung der zugewiesenen initialen Behandlung und 12 Stunden nach Randomisierung **oder** • Jeglicher Beginn einer Notfalltherapie zwischen >3 und 12 Stunden nach Randomisierung **oder** • Jeglicher Beginn einer Administration von Andexanet alfa zwischen >3 und 12 Stunden nach Randomisierung **oder** • Jegliche chirurgischen Eingriffe zur Behandlung des Hämatoms zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung.
Nicht bewertbar	• Ungenügende Informationen zur Beurteilung der Veränderung gegenüber Baseline auf der NIHSS **oder** • Ungenügende Informationen der Bildgebung (bspw. fehlende oder nicht interpretierbare Bildaufnahmen) zur Beurteilung der Veränderung gegenüber

	Baseline **oder** • Ungenügende Informationen zur Beurteilung, ob eine Notfalltherapie stattgefunden hat.
Quelle: Alexion Pharmaceuticals Inc. (2022b) CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*	

Keine Hämatomexpansion >35%

Gemäß den Kriterien der ISTH wird jegliche ICH, und somit auch jegliche ICB, als schwere Blutung definiert (Schulman et al. 2005). Dies ergibt sich nicht zuletzt auch daraus, dass ICB mit einer dauerhaften Schädigung des Gehirngewebes einhergehen, wodurch schwerwiegende Folgeschäden auftreten können. Somit sind ICB per se sowie auch jegliche Verschlechterung der ICB unmittelbar patientenrelevant. Insbesondere eine weitere Expansion des Hämatomvolumens im Vergleich zur Ausgangsblutung erhöht das Risiko für irreversible kognitive und physische Schäden. Aufgrund der hohen klinischen Bedeutung der Hämatomexpansion gilt die volumetrische Messung mittels CT/MRT als eindeutige Methode zur Bewertung einer effektiven Hämostase und stellt die primäre Bewertungsgrundlage dieser Endpunktkomponente dar. Die Bildgebung wurde zur Baseline und 12 Stunden nach der Randomisierung durch das verblindete Zentrallabor durchgeführt. Die klinische Bewertung erfolgte durch das Studienpersonal, welches ebenfalls gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet war. Zur Minimierung von möglichen technischen Diskrepanzen sollte für beide Zeitpunkte dieselbe Bildgebungsmethode verwendet werden. Zusätzliche bildgebende Verfahren konnten nach Ermessen der Prüfärzt:innen während der Studie jederzeit durchgeführt werden und sollten im Falle einer klinischen Verschlechterung in Betracht gezogen werden. Um den Einfluss des Blutdrucks auf die Hämatomexpansion zu minimieren, sollten die Prüfärzt:innen den systolischen Blutdruck auf einen Zielwert von 140 mmHg einstellen.

Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten

Zur Beurteilung einer Veränderung des neurologischen Zustands eignet sich in akuten Situationen und insbesondere zur Erfassung von fokalen neurologischen Veränderungen die Verwendung des NIHSS-Scores. Basierend auf 13 Kriterien zu insgesamt 11 Items werden im Rahmen der NIHSS den einzelnen Komponenten des neurologischen Zustands (Vigilanz, Orientierung, Befolgen von Aufforderungen, Blickbewegung, Okulomotorik, Fazialisparese, Motorik der Arme, Motorik der Beine, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und Neglect) ein Wert von 0–4 (abhängig vom Item sind Werte <4 möglich) zugewiesen, wobei ein Wert von 0 mit einer fehlenden Symptomatik einhergeht, hingegen mit steigenden Punktwert das Maß an Beeinträchtigung zunimmt (vgl. Tabelle 4-6). Insgesamt ergibt sich hieraus ein Gesamtscore zwischen 0–42 Skalenpunkten zur Beurteilung des neurologischen Zustands in seiner Gesamtheit (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 2024).

In der Studie ANNEXA-I wurde zur Bewertung des Vorliegens einer effektiven Hämostase der NIHSS-Score vom Studienpersonal zur Baseline unverblindet und 12 Stunden nach Randomisierung verblindet erhoben. Weiterhin wurde zur klinischen Beurteilung der Patient:innen der NIHSS-Score 2, 3, 6, 24 und 72 Stunden nach der Randomisierung durch das Studienpersonal (verblindet oder unverblindet) erhoben (siehe Endpunkt: Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores). Zusätzliche Erhebungen waren im Rahmen der Studie möglich.

Tabelle 4-6: Kriterien der *National Institutes of Health Stroke Scale* zur Bewertung des neurologischen Zustands

Item	**Score**	**Abstufungen/Punktwert**
1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	(0) wach, unmittelbar antwortend (1) benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen (2) somnolent, bedarf wiederholter Stimulation, um aufmerksam zu sein oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe
1b	Bewusstseinslage – Fragen (Orientierung)	Frage nach Monat und Alter (0) beantwortet beide Fragen richtig (1) beantwortet eine Frage richtig (2) beantwortet keine Frage richtig Anmerkung: auch eindeutige nonverbale Antworten werden gewertet
1c	Bewusstseinslage - Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) führt beide Aufgaben richtig aus (1) führt eine Aufgabe richtig aus (2) führt keine Aufgaben richtig au
2	Blickbewegung (Okulomotorik)	(0) normal (1) „partielle Parese“; dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann
3	Sichtfeld	(0) keine Einschränkung (1) partielle Hemianopsie (z. B. Quadrantenanopsie) (2) komplette Hemianopsie (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit)
4	Faszialisparese	(0) normale symmetrische Bewegungen (1) geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) (2) partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) (3) vollständige Parese einer oder zwei Seiten (fehlende Bewegungen oberer und unterer Teile des Gesichts)

5	Motorik der Arme*	(0) kein Absinken, (Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45°) Position gehalten) (1) Absinken, (Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) Position gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sekunden ab; das Bett/eine andere Unterlage wird nicht berührt) (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich, (Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, aber kann gegen die Schwerkraft angehoben werden) (3) kein Anheben gegen die Schwerkraft, Extremität fällt (4) keine Bewegung Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Als nicht testbar.
6	Motorik der Beine*	(0) kein Absinken, (Bein bleibt über 5 Sekunden in einer 30° Position) (1) Absinken, (Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht) (2) aktive Bewegung gegen die Schwerkraft, (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden) (3) kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett (4) keine Bewegung Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Als nicht testbar.
7	Extremitäten-ataxie	(0) fehlend (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden Anmerkung: Wird bei Verständnisschwierigkeiten oder Plegie als fehlend gewertet!
8	Sensorische Wahrnehmung	(0) normal; kein sensorischer Verlust (1) leichter bis mittelschwerer sensorischer Verlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als wenig scharf oder stumpf, oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr (2) schwerer bis vollständiger sensorischer Verlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr
9	Sprache	(0) keine Aphasie; normal (1) leichte bis mittelschwere Aphasie; einige deutliche Einschränkungen der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses; keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorlegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen. (2) schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt: Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt; der Zuhörer trägt im Wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen. (3) stumm, globale Aphasie; keine verwertbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis

10	Dysarthrie	(0) normal (1) leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls, nur mit Schwierigkeiten verstanden werden (2) schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch Anmerkung: Bitte Intubation oder andere physische Behinderungen angeben! Sie werden als nicht testbar gewertet.
11	Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	(0) keine Abnormalität (1) visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensorischen Modalitäten (2) schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder Auslöschung in mehr als einer Modalität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums.
Quelle: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2024) Hinweis: Übersetzung basierend auf der englischen Version. *Die Erhebung erfolgt getrennt für die linke und rechte Körperhälfte.		

Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

Die Notwendigkeit einer Notfalltherapie war bei anhaltenden oder wieder auftretenden Blutungen in Abhängigkeit der Entscheidung der Prüfärzt:innen gegeben und wurde objektiv durch eine nachweisliche Hämatomexpansion (definiert als jegliche Expansion seit Baseline von >35%) bewertet. Unabhängig davon konnte jegliche Therapie, außer Andexanet alfa, jederzeit eingesetzt werden, um eine Verschlechterung der Patient:innen zu behandeln. Eine Notfalltherapie war definiert als jegliche Administration von Blutprodukten (Ausnahme: Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate), prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren (z. B. Drei-Faktor (3F)-PCC und PPSB, aktiviertes PCC (aPCC), rekombinanter Faktor VIIa (rfVIIa), Blutplasma, gefrorenes Frischplasma (*fresh frozen plasma*, FFP), FEIBA® und Vollblut) oder systemischen hämostatischen Therapien (z. B. systemische Antifibrinolytika wie Aminocapronsäure oder andere systemische hämostatische Arzneimittel, außer Tranexamsäure) zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Erfolgte Notfalltherapien wurden als Behandlungsversagen (Bewertung der effektiven Hämostase mit „schlecht“ oder „keine“) gewertet. Zudem wurde auch die ungeplante Durchführung eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung des Hämatoms zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung als Notfalltherapie angesehen und als Behandlungsversagen gewertet.

Validität

Die Beurteilung einer effektiven Hämostase erfolgte durch das unabhängige und verblindete EAC basierend auf einem Bewertungssystem bestehend aus drei individuellen Endpunkten, wobei jeder Endpunkt erfüllt sein musste, damit die effektive Hämostase mit „gut“ oder „exzellent“ bewertet wurde. Die einzelnen Endpunkte des Bewertungssystems basierten auf objektiven Messgrößen (Hämatomexpansion, neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten, Notfalltherapien),

wodurch für alle Patient:innen ein einheitlicher Bewertungsmaßstab galt und das Verzerrungspotential als gering anzusehen ist. Die Konzeptionierung dieses Bewertungssystems erfolgte in Übereinstimmung mit der Konsenserklärung der Untergruppe für Blutungen des zentralen Nervensystems/Neurochirurgie (*Central Nervous System Bleeding/Neurosurgery*) der Arbeitsgruppe für hämostatische Studienergebnisse (*Hemostasis Trials Outcomes*) des *National Heart Lung and Blood Institutes*. In dieser veröffentlichten Konsenserklärung wird als primärer Endpunkt die Erhebung einer Patient:innen-zentrierten Skala zur Beurteilung des klinischen Outcomes empfohlen und, alternativ, ein Bewertungssystem bestehend aus klinischen und radiologischen Endpunkten (Mayer et al. 2021). Folglich erfüllt der primäre Endpunkt zur effektiven Hämostase die Voraussetzungen der Konsenserklärung und stellt somit eine objektive und valide Bewertung dar.

Keine Hämatomexpansion >35%

Die Grenzwerte für die Bewertung der Hämatomexpansion bei ICH wurden auf Grundlage der Studie von Sarode et al. entwickelt (Sarode et al. 2013) und in den Leitlinien der ISTH zur Definition einer effektiven Hämostase aktualisiert (Khorsand et al. 2016). Die ursprüngliche Entwicklung des Bewertungssystems nach Sarode et al. erfolgte in Zusammenarbeit mit der *Food and Drug Administration* (FDA) im Zusammenhang mit der Zulassung von PPSB zur Aufhebung der Antikoagulation bei Patient:innen nach VKA-Therapie. Auch entsprechend der Leitlinie der ISTH gilt bei ICH eine Hämatomexpansion <35% innerhalb von 12 Stunden als ein Kriterium für die Bewertung einer effektiven Hämostase (Khorsand et al. 2016).

In einer gepoolten Meta-Analyse von Davis et al. konnte gezeigt werden, dass eine Hämatomexpansion bei ICB mit einer schlechten klinischen Prognose sowie einer erhöhten Mortalität einhergeht. So führte eine relative Hämatomexpansion von 10% zu einer 16%igen höheren Wahrscheinlichkeit auf der mRS eine Verschlechterung um einen Skalenpunkt aufzuweisen und das Sterberisiko stieg um 5% an (Davis et al. 2006). Bei der mRS handelt es sich um eine Skala zur Bewertung des klinischen Outcomes bei Schlaganfällen. Diese umfasst eine Spannweite von 0–6 Skalenpunkten, wobei mit höherem Skalenwert das Ausmaß der Einschränkung bis hin zum Tod zunimmt. Patient:innen mit ≥3 Skalenpunkten sind in ihrem Alltag mindestens auf fremde Hilfe angewiesen (van Swieten et al. 1988). Gleichartig zu der Meta-Analyse von Davis et al. (2006) wurde in der randomisierten Studie INTERACT1 festgestellt, dass eine absolute Hämatomexpansion von 1 mL die Wahrscheinlichkeit von Versterben oder Pflegebedürftigkeit um 5% erhöht. Umgekehrt konnte jede Intervention, welche die Hämatomexpansion um 2–4 mL reduziert, das Risiko von Versterben oder Pflegebedürftigkeit um 10–20% verringern (Delcourt et al. 2012).
In einer Vielzahl von Studien wurde eine Hämatomexpansion um mehr als 33% als klinisch relevanter Anstieg beurteilt (Brott et al. 1997, Davis et al. 2006, Gerner et al. 2018, Purrucker et al. 2016). Darüber hinaus wurde in weiteren Studien, in denen die Anwendung von PPSB bei schweren Blutungen untersucht wurde, für die Hämatomexpansion ein Schwellenwert von 35% als klinisch relevant erachtet (Schulman et al. 2018, Smith et al. 2019).

Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten

Ein weiteres Kriterium für die Bewertung einer effektiven Hämostase bei ICH gemäß Leitlinie der ISTH ist die Stabilität des neurologischen Zustands, erhoben mittels eines validierten Scoring-Systems bei Entlassung aus dem Krankenhaus (Khorsand et al. 2016). Im klinischen Alltag stellt die NIHSS-Schlaganfallskala einen etablierten Bewertungsmaßstab zur Beurteilung des neurologischen Zustands dar (Lyden 2017). Die Bewertung kann sowohl durch ausgebildete Neurologen als auch durch Nicht-Neurologen erfolgen (Harrison et al. 2013). Die NIHSS beruht auf einem Konsens aus Maßnahmen der aussagekräftigsten vorhandenen Schlaganfalluntersuchungsskalen (*Toronto Stroke Scale*, *Oxbury Initial Severity Scale* und *Cincinnati Stroke Scale*), welcher wiederum durch ein Gremium an Schlaganfallforscher:innen weiterentwickelt wurde (Harrison et al. 2013). Zudem wird die NIHSS auch zur Beurteilung des Ausmaßes eines Schlaganfalls von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlen (Ringleb et al. 2022). Ferner hat die NIHSS bei Studienteilnehmer:innen mit ICB/ICH unter Therapie mit direkten FXa-Inhibitoren bereits in früheren klinischen Studien Anwendung gefunden (Gerner et al. 2018, Harrison et al. 2018). Damit handelt es sich beim NIHSS-Score in der Gesamtschau um ein validiertes Instrument zur Beurteilung des neurologischen Zustands. Für die Beurteilung einer neurologischen Verschlechterung ist ein Schwellenwert von ≥7 Skalenpunkte 12 Stunden nach Randomisierung als konservativ anzusehen und entspricht einer Veränderung um 15% der Spannweiten der NIHSS in Einklang mit den Empfehlungen des IQWiG-Methodenpapiers Version 7.0 sowie den Vorgaben aus der VerfO des G-BA für eine Responderschwelle, ab welcher hinreichend sicher eine spürbare Veränderung identifiziert werden könne (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023).

Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

In der Studie ANNEXA-I wurde die Wirksamkeit von Andexanet alfa gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe hinsichtlich des Erreichens einer effektiven Hämostase untersucht, wobei die Behandlung und Administration der Studienmedikation innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung erfolgte.

Der dritte Schwellenwert des Bewertungssystems des primären Endpunkts (keine Notfalltherapien benötigt/erhalten zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung) umfasste jegliche Intervention (systemische hämostatische Therapie, chirurgische Eingriffe zur Behandlung des Hämatoms), die gemäß Entscheidung der Prüfärzt:innen bei einer akuten Verschlechterung des Zustands der Patient:innen indiziert war. Sofern Notfalltherapien aufgrund von anhaltenden Blutungen oder erneuten Blutungen, die mit einer Verschlechterung der Symptomatik oder des Zustands der Patient:innen gleichgesetzt werden können, von den Prüfärzt:innen in Erwägung gezogen wurden, sollte eine erneute Überprüfung der Expansion des Hämatomvolumens mittels bildgebenden Verfahren durchgeführt werden, um die Entscheidung zu objektivieren. Zur Behandlung anhaltender oder erneuter Blutungen konnte jede Intervention eingeleitet werden, die nicht die Administration von Andexanet alfa einschloss. Aufgrund der objektiven Erhebung einer Notfalltherapie und der klaren Definition jeglicher Behandlungen, die als Notfalltherapien gewertet werden, ist diese Schwellenwerterhebung des Endpunkt-Bewertungssystems als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Bei ICB handelt es sich um eine lebensbedrohliche Notfallsituation, für dessen Behandlung das Erreichen einer effektiven Hämostase notwendig ist, um den Gesundheitszustand der Patient:innen zu stabilisieren, schwerwiegende Folgeschäden möglichst zu begrenzen und/oder das Versterben der Patient:innen zu verhindern. Eine effektive Hämostase ist deshalb unmittelbar patientenrelevant. Für das vorliegende Dossier fand am 24. April 2023 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 der AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2022-B-337). Gemäß der Niederschrift der G-BA-Beratung wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet das Stillen von Blutungen bzw. die Wiederherstellung einer normalen Hämostase als grundsätzlich patientenrelevant erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Bei dem Endpunkt „Effektive Hämostase“ handelt es sich um ein Bewertungssystem, zu dessen Erreichen definierte Schwellenwerte 12 Stunden nach Randomisierung in drei individuellen Endpunkten (Keine Hämatomexpansion >35%, keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten, keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung) erfüllt sein mussten. Die Expansion des Hämatomvolumens sowie eine Verschlechterung des neurologischen Status gelten als wichtigste Prädiktoren eines schlechten klinischen Outcomes und einer erhöhten Mortalität bei Patient:innen mit ICB (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012). Bei Patient:innen mit ICH wird gemäß den ISTH-Kriterien eine effektive Hämostase erreicht und eine Therapie somit als wirksam erachtet, wenn das Hämatomvolumen um <35% innerhalb der ersten 12 Stunden nach Auftreten des Ereignisses expandiert, keine neurologische Verschlechterung gemäß eines validierten Scoring-Systems nach 24 Stunden bzw. 30 Tagen eintritt, und in der Akutphase nach einer ICH keine Notwendigkeit für weitere hämostatische Maßnahmen besteht (Khorsand et al. 2016). Diese Kriterien sowie zusätzlich auch die ungeplante Durchführung eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung des Hämatoms werden von dem Endpunkt „Effektive Hämostase“ abgebildet.

Der Endpunkt ist patientenrelevant. Das Erreichen einer „Effektiven Hämostase“ senkt das Risiko für das Auftreten weiterer schwerwiegender Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB.

Morbidität: Keine Hämatomexpansion >35%

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt ist definiert als keine Vergrößerung des Hämatomvolumens um mehr als 35% 12 Stunden nach Randomisierung. Eine detaillierte Beschreibung von Operationalisierung und Validität des Endpunktes erfolgte bereits innerhalb des Endpunkt-Bewertungssystems „Effektive Hämostase“ (vgl. auch Tabelle 4-5).

Im Dossier dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einer Vergrößerung des Hämatomvolumens von ≤35% 12 Stunden nach Randomisierung. Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Anzahl und des Anteils an Patient:innen ohne

Vergrößerung des Hämatomvolumens um >20% 12 Stunden nach Randomisierung ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz

Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes als patientenrelevant einzuschätzen. Jede intrazerebrale Blutung stellt ein katastrophales Ereignis mit Verlust von Hirngewebe dar, eine weitere Hämatomexpansion vergrößert den Schaden. Die Expansion des Hämatomvolumens gilt neben der Verschlechterung des neurologischen Status als wichtigster Prädiktor eines schlechten klinischen Outcomes und einer erhöhten Mortalität bei Patient:innen mit ICB (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012). Zudem ist gemäß ISTH eine Expansion des Hämatomvolumens um <35% innerhalb der ersten 12 Stunden nach Auftreten einer ICH Grundvoraussetzung für das Erreichen einer effektiven Hämostase (Khorsand et al. 2016). Dieses Kriterium wird von dem Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ abgebildet, sodass dieser grundsätzlich patientenrelevant ist.

Der Endpunkt ist patientenrelevant. Das Erreichen des Endpunkts „Keine Hämatomexpansion >35%“ senkt das Risiko für das Auftreten weiterer schwerwiegender Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB.

Morbidität: Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt ist durch den Anteil an Patient:innen definiert, die zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung keine Notfalltherapien erhalten haben. Eine detaillierte Beschreibung von Operationalisierung und Validität des Endpunkts erfolgte bereits innerhalb des Endpunkt-Bewertungssystems „Effektive Hämostase“.

Im Dossier dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung.

Patientenrelevanz

Die Durchführung einer Notfalltherapie lag im Ermessen der Prüfärzt:innen und impliziert eine unmittelbare Verschlechterung der Symptomatik oder des Zustands der Patient:innen. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes als patientenrelevant einzuschätzen. Gemäß der ISTH ist die fehlende Notwendigkeit weiterer hämostatischer Maßnahmen in der Akutphase nach einer ICH Grundvoraussetzung für das Erreichen einer effektiven Hämostase (Khorsand et al. 2016). Dieses Kriterium sowie die ungeplante Durchführung eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung des Hämatoms wird von dem Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ abgebildet. Zusätzlich kann die Notwendigkeit von Notfalltherapien auf ein ungenügendes Ansprechen von Patient:innen auf die initiale Behandlung hinweisen. Im Falle eines ungenügenden Ansprechens ist von einem Nicht-Erreichen der effektiven Hämostase sowie

einer Hämatomexpansion über den Schwellenwert auszugehen, und somit auch indirekt von der Notwendigkeit einer Notfalltherapie, welche als wichtigste Prädiktoren für ein schlechtes klinisches Outcome und einer erhöhten Mortalität bei Patient:innen mit ICB gelten (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006). Der Einsatz von Notfalltherapien in der akuten lebensbedrohlichen Behandlungssituation folgt einer ärztlichen Indikationsstellung, um das Risiko für schwerwiegende und irreversible Folgeschäden bzw. Tod zu reduzieren und ist damit eine medizinisch zwingend notwendige Intervention. Die Patientenrelevanz ist damit sichergestellt.

Der Endpunkt ist patientenrelevant. Der fehlende Einsatz von Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung senkt das Risiko für das Auftreten weiterer schwerwiegender Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB.

Morbidität: Invasive intrakranielle Eingriffe

Operationalisierung

In der Studie ANNEXA-I wurde die Anzahl an Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung erhoben. Dies umfasste jegliche chirurgische Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die zur Behandlung des Hämatoms oder seiner Komplikationen angewendet wurden, einschließlich dem Anlegen von Bohrlöchern, Kraniotomien und Legen von intraventrikulären Kathetern. Zur eindeutigen Definition solcher Eingriffe und Verfahren, die nach Randomisierung erlaubt waren, ohne als Protokollabweichung gewertet zu werden, stand den Prüfärzt:innen die folgende beispielhafte Liste zur Verfügung:

- Neurologische Eingriffe (z. B. Bohrlöcher, Kraniotomie), die aus einem spezifischen anderen Grund als der Hämatom-Evakuierung indiziert sind (z. B. Überwachung des intrakraniellen Drucks). Hiervon ausgeschlossen sind jegliche Verfahren, die eine Drainage des Hämatoms beabsichtigen oder potenziell einen Effekt auf das Hämatomvolumen haben.
- Gelenk-Arthroskopie
- Thorakozentese
- Perikardpunktion/Drainage
- Embolisation
- Endoskopie mit Kauterisation/Embolisation
- Zystoskopie
- Laparozentese
- Lumbalpunktion
- Koloskopie

- CT-gesteuerte Abszessdrainage
- Gelenk-Arthrozentese
- Perkutane Biopsie

Im Dossier dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit mindestens einem invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung.

Validität

Die Erhebung zur Bewertung des Auftretens von invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung erfolgte objektiv, da die Definition der Eingriffe präspezifiziert war, und war nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Verträglichkeitsdaten während der Studie von einem unabhängigen *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) überprüft. Somit ist die Validität des Endpunkts gegeben.

Patientenrelevanz

Die Notwendigkeit eines invasiven intrakraniellen Eingriffs nach Randomisierung weist auf ein ungenügendes Ansprechen der Patient:innen auf die zuvor angewendeten Behandlungsverfahren hin. Derartige chirurgische Eingriffe sind von schwerwiegendem Ausmaß für die Patient:innen, da sie unter anderem das Risiko weiterer – ebenfalls schwerwiegender – Komplikationen bergen, insbesondere bei einem grundlegend hoch vulnerablem Patient:innenkollektiv wie Patient:innen mit ICB nach Antikoagulation. Daher wird diese Art von medizinischen Interventionen nur nach hinreichender Abwägung des entsprechenden patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Profils durchgeführt. Zusätzlich ist der Großteil der invasiven intrakraniellen Eingriffe mit erheblichen Schmerzen verbunden, die für die Patient:innen unmittelbar spürbar sind.

Der Endpunkt ist patientenrelevant. Die Vermeidung von invasiven intrakraniellen Eingriffen verhindert das Auftreten möglicher schwerwiegender Folgekomplikationen.

Morbidität: Keine neurologische Verschlechterung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten

Operationalisierung und Validität

Eine detaillierte Beschreibung von Operationalisierung und Validität des Endpunkts erfolgte bereits innerhalb des Endpunkt-Bewertungssystems „Effektive Hämostase“ (vgl. auch Tabelle 4-6).

Im Dossier dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung, wobei für Patient:innen, für die am Ende der Beobachtungszeit kein Messwert vorlag, auch kein Ansprechen angenommen wird (Non-Responder-Imputation [NRI]).

Patientenrelevanz

Bei ICB handelt es sich um eine lebensbedrohliche Notfallsituation, bei der neben der Ausdehnung des Hämatomvolumens auch eine Verschlechterung des neurologischen Zustands als wichtiger Prädiktor der Mortalität und eines schlechten klinischen Outcomes gilt (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Nag et al. 2012). Hieraus ergibt sich, dass auch die Bewertung des neurologischen Zustands in den ISTH-Kriterien zur Beurteilung einer effektiven Hämostase bei Patient:innen mit ICH aufgenommen wurde (Khorsand et al. 2016). Eine Verschlechterung des neurologischen Zustand bzw. eine neurologische Beeinträchtigung ist für die Patient:innen unmittelbar spürbar und geht mit starken Einschränkungen im alltäglichen Leben der Patient:innen einher. Somit handelt es sich beim NIHSS um ein Instrument zur Beurteilung des neurologischen Zustands, das durch arztbasierte Bewertung erhoben wurde und über eine ausreichende Validität verfügt, um den Gesundheitszustand der Patient:innen zu erfassen. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes als patientenrelevant einzuschätzen.

Der Endpunkt ist patientenrelevant. Das Vermeiden von neurologischen Verschlechterungen von ≥7 Skalenpunkten auf der NIHSS reduziert das Risiko von z. T. schwerwiegenden Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB.

Morbidität: Veränderungen des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores

Operationalisierung und Validität

In der Studie ANNEXA-I wurde zur Bewertung der Auswirkungen auf den neurologischen Zustand der NIHSS-Score vom Studienpersonal zur Baseline sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet sowie 12 und 24 Stunden nach Randomisierung verblindet erhoben. Zusätzliche Erhebungen waren im Rahmen der Studie möglich.

Eine detaillierte Beschreibung von Operationalisierung und Validität des NIHSS-Scores erfolgte bereits innerhalb des Endpunkt-Bewertungssystems „Effektive Hämostase“ (vgl. auch Tabelle 4-6).

Die Veränderungen des NIHSS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung werden anhand einer MMRM-Analyse dargestellt.

Patientenrelevanz

Eine detaillierte Darlegung der Patientenrelevanz der NIHSS ist bereits der Beschreibung zum Endpunkt „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten“ zu entnehmen.

Morbidität: Veränderungen des Glasgow Coma Scale (GCS)-Scores

Operationalisierung

Die GCS wird im klinischen Alltag zur Bewertung der Tiefe und der Dauer von Bewusstseinsveränderungen sowie des komatösen Zustands von Patient:innen mit akuten Hirnverletzungen verwendet. Die Skala erleichtert die einheitliche Beurteilung der akuten Hirnschädigungen und kann sowohl von Ärzt:innen als auch dem pflegerischen Personal durchgeführt werden (Teasdale and Jennett 1974). Für die Erhebung des Scores wird zunächst geprüft, ob Umstände wie Verletzungen oder eine Intubation vorliegen, die das Öffnen der Augen, die Sprachantwort oder die Bewegung der Patient:innen einschränken. Folgend werden zunächst im unstimulierten Zustand der Patient:innen das Augenöffnen, der Sprachinhalt und die Motorik beobachtet. Anschließend findet eine Bewertung nach Stimulation der Patient:innen (akustisch: gesprochene oder gerufene Ansprache; physisch: Druck auf Fingerspitzen, Trapezius oder Foramen supraorbitale) statt, wobei den Kategorien Augenöffnen, Sprachantwort und motorische Antwort jeweils ein Punktwert entsprechend der höchsten beobachteten Reaktion zugeordnet wird (vgl. Tabelle 4-7). Hieraus ergibt sich ein zu erreichender Gesamtscore von 3–15 Skalenpunkten, wobei eine Abnahme des Gesamtscores mit einer Verschlechterung des neurologischen Zustands einhergeht (Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde (NHSGGC) 2015).

Tabelle 4-7: Kriterien der Glasgow Komaskala zur Bewertung des neurologischen Zustands

Kriterium	Einstufung	Punktzahl
Augenöffnen		
Spontan geöffnet	Spontan	4
Auf Ansprache oder lautes Rufen	Auf Geräusch	3
Auf Fingerspitzen-Stimulus	Auf Druck	2
Öffnen zu keiner Zeit, keine verfälschenden Einflüsse	Nicht vorhanden	1
Verschlossen aufgrund lokaler Umstände	Nicht beurteilbar	Nicht geprüft
Beste Sprachantwort		
Korrekte Angabe von Name, Ort und Datum	Orientiert	5
Desorientiert, aber verständliche Kommunikation	Verwirrt	4
Verständliche Einzelwörter	Wörter	3
Nur Stöhnen, Ächzen	Laute	2
Keine hörbare Antwort und keine verfälschenden Einflüsse	Keine	1
Intubation oder andere verfälschende Einflüsse vorhanden	Nicht beurteilbar	Nicht geprüft
Beste motorische Antwort		
Befolgt zweiteilige Aufforderung	Befolgt Aufforderungen	6
Bringt Hand über Clavicula auf Kopf-/Hals-Stimulus	Lokalisiert	5
Beugt Arm schnell im Ellenbogen, Merkmale nicht vorherrschend abnormal	Beugt normal	4
Beugt Arm, Merkmale eindeutig vorherrschend abnormal	Beugt abnormal	3

Streckt Arm im Ellenbogen	Streckt	2
Keine Bewegung von Armen und keine verfälschenden Einflüsse	Keine	1
Lähmung oder andere verfälschende Einflüsse vorhanden	Nicht beurteilbar	Nicht geprüft
Quelle: Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde (NHSGGC) (2015)		

Die Erhebung des GCS-Scores erfolgte in der Studie ANNEXA-I zur Baseline (vor Randomisierung) sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet und 12 sowie 24 Stunden nach Randomisierung verblindet, um Bewusstseinsveränderungen der Studienteilnehmer:innen über den Studienverlauf abzubilden.

Im Dossier dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur Veränderung des GCS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung.

Validität

Die GCS wurde erstmalig im Jahr 1974 entworfen (Teasdale and Jennett 1974) und in den folgenden Jahren weiterentwickelt (Teasdale and Jennett 1976). Seitdem stellt die GCS im klinischen Alltag einen etablierten Standard zur Beurteilung von Bewusstseinsveränderungen dar. Die Skala erlaubt durch die Verwendung eines Scoring-Systems eine schnelle Erhebung, auch in Notfallsituationen, und eine leichte Reproduzierbarkeit (Teasdale et al. 2014). Daher wird die GCS auch regelhaft zur Beurteilung des neurologischen Zustands bei Patient:innen mit ICH unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK)- angewendet (Allison et al. 2020, Beynon et al. 2015, Gerner et al. 2018, Harrison et al. 2018). Eine Veränderung des GCS-Scores um zwei oder mehr Skalenpunkte äußert sich durch eine wesentlich schlechtere Bewertung in einer der drei zu bewertenden Kategorien (Augen öffnen, beste Sprachantwort und beste motorische Antwort) oder mindestens in einer schlechteren Bewertung in zwei Kategorien der GCS und stellt damit eine klinisch relevante Verschlechterung dar. Zudem entspricht der Schwellenwert von ≥2 Skalenpunkten einer Veränderung um mehr als 15% der Spannweiten der GCS in Einklang mit den Empfehlungen des IQWiG-Methodenpapiers Version 7.0 und den Vorgaben aus der VerfO des G-BA für eine Responderschwelle, ab welcher hinreichend sicher eine spürbare Veränderung identifiziert werden könne (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023). In der Gesamtschau handelt es sich bei der GCS um ein validiertes Instrument zur Beurteilung des neurologischen Zustands.

Patientenrelevanz

Bei ICB handelt es sich um eine lebensbedrohliche Notfallsituation, bei der neben der Expansion des Hämatomvolumens auch eine Verschlechterung des neurologischen Zustands als wichtiger Prädiktor für ein schlechtes klinisches Outcome und einer erhöhten Mortalität bei Patient:innen mit ICB gilt (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Nag et al. 2012). Hieraus ergibt sich, dass auch die Bewertung des neurologischen Zustands in den ISTH-Kriterien zur Beurteilung einer effektiven Hämostase bei Patient:innen mit ICH aufgenommen wurde (Khorsand et al. 2016). Bei der GCS handelt es sich um eine arztbasierte

Beurteilung des neurologischen Zustands, das über eine ausreichende Validität verfügt, um den Gesundheitszustand der Patient:innen zu erfassen. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes als patientenrelevant einzuschätzen. Der Endpunkt ist somit patientenrelevant.

Morbidität: Neurologische Verschlechterung gemäß National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und Glasgow Coma Scale (GCS)

Operationalisierung, Validität und Patient:innerelevanz

Zur Beurteilung der neurologischen Verschlechterung gemäß NIHSS- und GCS-Score wurde die verblindete Erhebung 24 Stunden nach Randomisierung herangezogen.

Eine detaillierte Beschreibung zum NIHSS-Score bzw. zum GCS-Score erfolgte bereits bei der Darlegung der Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunkt-Bewertungssystems „Effektive Hämostase“ (vgl. auch Tabelle 4-6) bzw. des Endpunkts „Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores“ (vgl. auch Tabelle 4-7).

Im Dossier dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einem Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder Abfalls des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline, wobei für Patient:innen, für die am Ende der Beobachtungszeit kein Messwert vorlag, auch kein Ansprechen angenommen wird (NRI). Zusätzlich werden auch Anzahl und Anteil der Patient:innen der einzelnen Komponenten des binären Endpunkts (Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten, Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten) ergänzend dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung von Operationalisierung und Validität des NIHSS-Scores erfolgte bereits innerhalb des Endpunkt-Bewertungssystems „Effektive Hämostase“. Die Darlegung von Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des GCS-Scores ist unter dem Endpunkt „Veränderungen des GCS-Scores“ beschrieben.

Morbidität: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (ergänzend dargestellt)

Operationalisierung

Zur Bestimmung des Ausmaßes der inhibitorischen Wirkung auf den Gerinnungsfaktor FXa durch die FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban dient die Messung der Anti-FXa-Aktivität. Dem vom BfArM veröffentlichten Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken ist zu entnehmen, dass die Apixaban-Plasmakonzentration über einen weiten Dosisbereich näherungsweise linear mit der Anti-FXa-Aktivität verläuft (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2023). Analog wird in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie dargelegt, dass eine Anti-FXa-Aktivität im Normbereich eine relevante antikoagulierende Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban ausschließt (Linnemann et al. 2023). Daher wird die Anti-FXa-Aktivität zur

Therapiekontrolle bei der Anwendung von Apixaban und Rivaroxaban gemessen (Frost et al. 2014, Ikeda and Tachibana 2016, Kitchen et al. 2014) und dient als Anhaltspunkt für das Ausmaß der antikoagulierenden Wirkung der FXa-Inhibitoren. In der Studie ANNEXA-I diente die Erhebung der Anti-FXa-Aktivität der Beurteilung der Fähigkeit von Intervention und Vergleichstherapie, die Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aufzuheben, um die patientenrelevante effektive Hämostase zu erreichen.

In der Studie ANNEXA-I wurde die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität innerhalb von 2 Stunden nach Randomisierung von Baseline zu Nadir mittels Blutplasma-Proben der Patient:innen, die vom Studienpersonal zur Baseline sowie 1 und 2 Stunden nach Randomisierung gezogen wurden, bestimmt. Die Auswertung der Anti-FXa-Aktivitätswerte erfolgte unter Zuhilfenahme eines modifizierten chromogenen Assays durch das verblindete Zentrallabor, wobei die obere Bestimmungsgrenze der Anti-FXa-Aktivität 950 ng/mL und die untere Bestimmungsgrenze 4 ng/mL betrug.

Im Dossier werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung geeigneten adjustierten Analysen (MMRM-Analyse) der prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline zu Nadir innerhalb der ersten zwei Stunden nach Randomisierung ergänzend dargestellt.

Validität

Die Anti-FXa-Aktivität ist der wichtigste pharmakodynamische Marker zur Beurteilung der antikoagulierenden Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban und dient der Therapiekontrolle bei der Gabe von FXa-Inhibitoren (Frost et al. 2014, Ikeda and Tachibana 2016, Kitchen et al. 2014). Ausschlaggebend für die antikoagulierende Wirkung der FXa-Inhibitoren ist ausschließlich die ungebundene Form innerhalb des Blutplasmas (Kubitza et al. 2005, Mueck et al. 2013, Orfeo et al. 2010). Die Plasmakonzentration an FXa-Inhibitoren korreliert mit der *ex vivo* gemessenen Anti-FXa-Aktivität (Mueck et al. 2007, Wong et al. 2011). So zeigte sich auch in der Phase-II-Studie zu Andexanet alfa, dass die freie Plasmakonzentration an Rivaroxaban, jedoch nicht die gesamte Plasmakonzentration (einschließlich der an Plasmaproteine gebundenen Konzentration) mit der Anti-FXa-Aktivität korreliert (Lu et al. 2020). Zudem konnte bereits in der Studie ANNEXA-4 bei Patient:innen mit akuten schweren Blutungen unter einer FXa-Inhibitor-Therapie gezeigt werden, dass Andexanet alfa die Anti-FXa-Aktivität reduziert (Milling et al. 2023). Damit ist die Anti-FXa-Aktivität ein valider und spezifischer Parameter zur Beurteilung einer effektiven Hämostase bei Patient:innen mit ICB, die sich unter einer FXa-Inhibitor-Therapie befinden. Gemäß Fachinformation von Andexanet alfa sind kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests nach Anwendung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet, da diese Tests zu fälschlicherweise erhöhten Aktivitätswerten führen (AstraZeneca AB 2023), weshalb in der Studie ANNEXA-I ein modifiziertes Messverfahren (modifizierter chromogener Assay) verwendet wurde. Die Erhebung basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik, die nicht durch eine subjektive Einschätzung der behandelnden oder auswertenden Person beeinflusst wird.

Morbidität: Thrombinbildung (ergänzend dargestellt)

Operationalisierung

Thrombin ist ein Schlüsselenzym der Hämostase. Beim Auftreten einer Blutung binden freie FXa-Proteine an die Phospholipidmembran der Thrombozyten und bilden zusammen mit Faktor-Va (FVa), Phospholipiden und Kalziumionen den Prothrombinase-Komplex, der die Spaltung von Prothrombin (Faktor-II, FII) zu Thrombin (Faktor-IIa, FIIa) katalysiert. In dessen Folge, führt Thrombin zu einer Aktivierung von Fibrinogen (Faktor-I, FI) zu aktivem Fibrin (Faktor-Ia, FIa) und des Fibrin-stabilisierenden Faktors (Faktor-XIII, FXIII), wodurch es zur Thrombusbildung und damit zur Stillung der Blutung kommt (Ghadimi et al. 2016). Dieser Prozess wird durch die FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban unterbunden, indem freie FXa-Proteine gebunden werden und die Thrombinbildung verhindert wird (Bayer AG 2024c, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b). Somit ist das Ausmaß der Thrombinbildung der unmittelbare Nachweis für die Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban bei Patient:innen mit lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen und folglich für das Erreichen einer effektiven Hämostase. Zur Bestimmung der Thrombinbildung wird durch fluorimetrische Messverfahren ein Thrombogramm erstellt, aus dem die folgenden Parameter abgeleitet werden (Tripodi 2016):

- das endogene Thrombinbildungspotenzial (ETP in nM x Minuten, Fläche unter der Kurve [*Area under the Curve*, AUC] des Thrombogramms)
- der maximale Konzentrationsanstieg (Maximalwert der Thrombin-Konzentration in nM)
- die Zeit bis zum maximalen Konzentrationsanstieg (Zeit von der Zugabe des Auslösers der Thrombinbildung [wie *Tissue factor* und Phospholipide] bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs in Minuten)
- die Verzögerungszeit (Zeit von der Zugabe des Auslösers der Thrombinbildung [wie *Tissue factor* und Phospholipide] bis zum Beginn der Thrombinbildung in Minuten)
- Der Geschwindigkeitsindex (Quotient aus dem maximalen Konzentrationsanstieg und der Differenz der Zeit bis zum maximalen Konzentrationsanstieg und der Verzögerungszeit in nM pro Minute)

Die Thrombinbildung wurde anhand von Blutplasma-Proben erfasst, um den antikoagulierenden Effekt der FXa-Inhibitoren zu bestimmen. Hierzu wurden die fünf oben genannten Parameter erhoben: das ETP, der maximale Konzentrationsanstieg der Thrombinbildung, die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs der Thombinbildung, die Verzögerungszeit der Thrombinbildung und der Geschwindigkeitsindex der Thrombinbildung. Dabei wurde das ETP prospektiv als Primäruntersuchung für die Thrombinbildung identifiziert. Die Blutplasma-Proben der Patient:innen wurden vom Studienpersonal zur Baseline sowie 1 und 12 Stunden nach Randomisierung gezogen und vom verblindeten Zentrallabor analysiert. Sofern ETP-Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze identifiziert wurden, wurde der Wert mit 0 angegeben.

Die Darstellung des Endpunkts „Thrombinbildung“ erfolgt im Dossier ergänzend anhand von MMRM-Analysen der entsprechenden Parameter als Veränderungen nach 1 und 12 Stunden zur Baseline sowie im Durchschnitt über die Zeit.

Validität

Die Wiederherstellung der Thrombinbildung ist ein wesentlicher Faktor zum Erreichen einer effektiven Hämostase, welches das vorrangige Therapieziel bei Auftreten lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen darstellt. Zur Beurteilung der Funktionalität der Hämostase kann bei der Anwendung der DOAK Apixaban und Rivaroxaban zwischen drei Erhebungsinstrumenten differenziert werden: (1) dem Nachweis der Blutungsstillung (Endpunkt: „Effektive Hämostase“) (Khorsand et al. 2016), (2) dem Nachweis der Aufhebung der inhibitorischen Wirkung der FXa-Inhibitoren auf das FXa-Protein (Endpunkt: „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität“) (Mueck et al. 2007, Wong et al. 2011) und (3) dem Nachweis der Funktionalität der Gerinnungskaskade (Endpunkt: „Thrombinbildung“) (Tripodi et al. 2015). Die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität ist für den Nachweis einer funktionalen Hämostase alleinig nicht ausreichend, da nur ein einzelner Faktor, jedoch nicht die Gerinnungskaskade im Gesamten betrachtet wird (Tripodi 2016). Somit bietet die Betrachtung des Ausmaßes der Thrombinbildung zusammen mit der Anti-FXa-Aktivität ein gesamthaftes Bild der Gerinnungskaskade.

Im Allgemeinen verfolgen alle Antikoagulantien, unabhängig ihres Wirkmechanismus, dasselbe Ziel: die Inhibition der Thrombinbildung zur Vermeidung eines Thrombus (Tripodi 2020). Traditionelle Koagulationstests umfassen die Bestimmung der Prothrombin-Zeit, bei der die Gerinnungszeit nach Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade durch Thromboplastin erhoben wird (Ignjatovic 2013b), und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit als Maß der Gerinnungszeit nach Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade durch Zugabe von partiellen Thromboplastinen [Phospholipide] und oberflächenaktiven Substanzen (Ignjatovic 2013a). In der Studie von Tripodi et al. (2015) konnte nachgewiesen werden, dass der FXa-Inhibitor Apixaban nur einen geringen Einfluss auf diese traditionellen Koagulationstests ausübt, jedoch die antikoagulierende Wirkung auf die Thrombinbildung anhand eines Thrombogramms bestimmt werden kann (Tripodi et al. 2015). Hinsichtlich des FXa-Inhibitors Rivaroxaban ist davon auszugehen, dass zur Ermittlung des Einflusses auf die Hämostase ebenfalls ein Thrombogramm im Vergleich zu den traditionellen Koagulationstests eine höhere Aussagekraft besitzt, da der Wirkmechanismus, und daher auch der Einfluss auf die Gerinnungskaskade, dem von Apixaban entspricht. So zeigte sich in der Studie ANNEXA-4, dass das ETP bei Patient:innen mit schweren Blutungen sowohl unter Apixaban-Therapie als auch unter Rivaroxaban-Therapie bereits nach Beendigung der Bolus-Gabe von Andexanet alfa auf ein Normalniveau zurückgekehrt ist (Milling et al. 2023). Die geringere Aussagekraft traditioneller Koagulationstests, im Vergleich zur Bestimmung der Thrombinbildung basierend auf einem Thrombogramm, ergibt sich vor allem daraus, dass der Großteil des Thrombins (<96%) während der Ausbreitungsphase (*propagation phase*) der Hämostase nach der Thrombusbildung (Endpunkt traditioneller Koagulationstests) gebildet wird (Mann et al. 2003). Demgegenüber bringen quantitative Tests zur Bestimmung der Thrombinbildung anhand eines Thrombogramms mehr Informationen hervor und eignen sich

als guter Indikator für die Beurteilung der hämostatischen Funktion in ihrer Gesamtheit (Fitzgerald et al. 2020) sowie im Spezifischen auch zur Überwachung von Patient:innen unter Antikoagulation (Tripodi 2020). Aus dem Thrombogramm können verschiedene Parameter, die unterschiedliche funktionelle Eigenschaften der Hämostase widerspiegeln, abgeleitet werden (Tripodi 2016):

- Das ETP spiegelt die maximale Menge an Thrombin, die gebildet werden kann, wider.
- Der maximale Konzentrationsanstieg dient als Maßstab der maximal zu erreichenden Thrombinbildung.
- Die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs ist ein Maßstab für die Geschwindigkeit der Thrombinbildung.
- Die Verzögerungszeit entspricht der Gerinnungszeit eines traditionellen Koagulationstests, weist allerdings aufgrund der stärkeren Verdünnung der Proben eine höhere Sensitivität auf.
- Der Geschwindigkeitsindex ist ein Maßstab für die Geschwindigkeit der Thrombinbildung, wobei eine Korrektur um die Verzögerungszeit (Zeit bis zum Beginn der Thrombinbildung) stattfindet.

Damit ist der Endpunkt Thrombinbildung ein valider und spezifischer Parameter zur Beurteilung der Funktionalität der Gerinnungskaskade in ihrer Gesamtheit bei Patient:innen mit ICB, die sich unter einer FXa-Inhibitor-Therapie befinden. Die Erhebung basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik, die nicht durch eine subjektive Einschätzung der behandelnden oder auswertenden Person beeinflusst wird.

Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Verträglichkeitsendpunkte

Die Erfassung der Verträglichkeit erfolgte in der Studie ANNEXA-I anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)
  - Jegliche UE
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
  - UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen
  - UE, die zum Tod führen
- Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
    - Jegliche UESI
    - Schwerwiegende UESI (SUESI)
    - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)
- Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie
- Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie
- Mortalität
    - 30-Tage-Mortalität
    - Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus
    - Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse
- Hospitalisierung
    - Dauer der initialen Hospitalisierung
    - Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
    - Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung
    - Dauer der Re-Hospitalisierung

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

In der Studie ANNEXA-I wurden alle randomisierten Patient:innen, die eine Therapie entsprechend des zugewiesenen Behandlungsarms begonnen haben, hinsichtlich des Auftretens von UE analysiert. Die Dauer der Berichterstattung begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und endete mit der Visite an Tag 30 nach Randomisierung. Sofern während der Visite Anti-Andexanet alfa-Antikörper festgestellt wurden, erstreckte sich die Dauer der Berichterstattung von UE bis zur Visite an Tag 120 nach Randomisierung. Die Prüfärzt:innen mussten den Schweregrad eines aufgetretenen UEs bewerten. Sofern sich im Verlauf der Studie der Schweregrad des jeweiligen Ereignisses änderte, sollte der höchste bewertete Schweregrad dokumentiert werden. Die Kriterien zur Beurteilung des Schweregrads eines UEs waren:

- Leicht: Wahrnehmung eines Anzeichens oder Symptoms, welches leicht zu tolerieren ist
- Moderat: Beschwerden, welche die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen
- Schwer: Unfähigkeit normale alltägliche Aktivitäten auszuführen

Eine Hämatomexpansion, eine ICB, sowie assoziierte neurologische Verschlechterungen, die innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung auftraten, stellen erkrankungsbezogene Ereignisse dar und wurden nicht als UE oder SUE gewertet, sofern kein kausaler Zusammenhang zwischen der erhaltenen Therapie und dem Ereignis bestand. Eine Dokumentation dieser Ereignisse erfolgte in dem elektronischen Fallberichtformular (*electronic Case Report Form*, eCRF). Alle UE wurden der entsprechenden Systemorganklasse SOC und dem jeweiligen PT gemäß MedDRA zugewiesen und analysiert. Die Patient:innen wurden in jeder SOC und jedem PT nur einmal gezählt. Sofern Patient:innen mehrmals dasselbe UE aufwiesen, erfolgte die Zuordnung zu SOC und PT basierend auf dem höchsten Schweregrad, wobei für die Gesamtraten alle Ereignisse berücksichtigt wurden. Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥5% pro PT wurden berichtet.

Im Dossier dargestellt wird der Anteil der Patient:innen mit UE an der Gesamtpopulation des jeweiligen Behandlungsarms. Spezifisch dargestellt werden:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)
  - Jegliche UE
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
  - UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen
  - UE, die zum Tod führen
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)

Validität

Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DSMB) überprüfte alle Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten während der Studie. Zudem wurden vom unabhängigen EAC jegliche TE sowie Todesfälle beurteilt. Die UE wurden objektiv, kontinuierlich und detailliert nach internationalem Standard der guten klinischen Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* der EMA erfasst (European Medicines Agency (EMA) 2016). Somit ist die Validität des Endpunkts gegeben.

Patientenrelevanz

Das Verträglichkeitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards erstellt und berichtet (European Medicines Agency (EMA) 2016). Alle von Patient:innen berichteten UE wurden erfasst und dokumentiert, in dem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß *International Council for Harmonisation of*

Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use unterstrichen (European Medicines Agency (EMA) 1996, European Medicines Agency (EMA) 2016). Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden UE als patientenrelevant erachtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023). Unerwünschte Ereignisse werden neben der Wirksamkeit eines Arzneimittels als ein essenzieller Bestandteil in der klinischen Prüfung untersucht. Grundsätzlich stellt die Reduktion von UE ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Allerdings ist zu beachten, dass nicht alle auftretenden UE direkt patientenrelevant sind, wie z. B. die für die Patient:innen nicht spürbaren Veränderungen in Laborparametern bzw. asymptomatische Ereignisse.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Operationalisierung

In der Studie ANNEXA-I wurden ausschließlich TE jeglichen Schweregrads als UE von besonderem Interesse dokumentiert und als nicht-schwerwiegendes UE oder SUE (sofern angemessen) innerhalb von 24 Stunden berichtet. Dabei gaben die Prüfärzt:innen an, ob ein TE auf die Gabe der Intervention zurückführen war. Jegliche (potenzielle) TE bis Tag 30 nach Randomisierung wurden von dem unabhängigen EAC bewertet. Detaillierte Informationen zu den Definitionen von TE, die vom EAC bewertet wurden, einschließlich der weiteren Unterteilung in die Kategorien arterielle systemische Embolien, TVT, Myokardinfarkt, PE, Schlaganfälle und TIA standen den Prüfärzt:innen zur Verfügung (siehe Appendix K des klinischen Studienprotokolls [*Clinical Study Protocol*, CSP] (Alexion Pharmaceuticals Inc. 2022b)). Sofern die Prüfärzt:innen ein TE vermuteten, wurden weitere Untersuchungen wie ein CT des Kopfes, ein Elektrokardiogramm, die Bestimmung von kardialen Enzymen, ein Ultraschall der unteren Extremitäten und/oder eine pulmonalvaskuläre Bildgebung durchgeführt.

Im Dossier dargestellt wird der Anteil an Patient:innen, bei denen bis Tag 30 nach Randomisierung ein TE aufgetreten ist. Spezifisch dargestellt werden:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
  - Jegliche UESI
  - Schwerwiegende UESI (SUESI)
  - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)
  - Leichte und moderate UESI (CTCAE-Grad <3)
- Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie
- Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie

Validität

TE stellen das Leitsymptom der Grunderkrankung dar, aufgrund der die Einnahme der vorherigen FXa-Inhibitoren erfolgte. Die Indikation der vorherigen FXa-Inhibitoren bestand bei den Studienteilnehmer:innen vorrangig zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern sowie zur Prävention und Behandlung von venösen Thromboembolien (vgl. Tabelle 4-16). Durch eine erfolgreiche Behandlung der Blutung wird zur Wiederherstellung der Hämostase die Wirkung der FXa-Inhibitoren aufgehoben, wodurch die Patient:innen dem initialen thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung wieder ausgesetzt sind. Die Bewertung von TE erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges EAC. Zusätzlich wurden vom Sponsor während der Durchführung der Studie regelmäßig jegliche UE überprüft, um potenzielle TE zur Adjudikation zu identifizieren. Die UE wurden objektiv, kontinuierlich und detailliert nach internationalem Standard der GCP des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* der EMA erfasst (European Medicines Agency (EMA) 2016). Somit ist die Validität des Endpunkts gegeben.

Patientenrelevanz

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden UE als patientenrelevant erachtet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023).

Verträglichkeit: Mortalität

Operationalisierung

Die Mortalität wurde in der Studie ANNEXA-I anhand der folgenden Endpunkte erhoben:

- 30-Tage Mortalität
- Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus (*ergänzend dargestellt*)
- Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (*ergänzend dargestellt*)

In der Studie ANNEXA-I erfolgte die Dokumentation der Mortalität im Rahmen der Nutzendimension Verträglichkeit. Der Überlebensstatus wurde unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts im Rahmen von Follow-Up-Visiten bis Tag 30 beobachtet. Todesfälle wurden, sofern verfügbar, unter Angabe der Todessursache und des Todeszeitpunkts durch das verblindete unabhängige EAC dokumentiert. Patient:innen, die nicht verstarben oder die Studie vor Tag 30 nach Randomisierung abbrachen sowie Patient:innen, die die Studie abschlossen (bis Tag 30), wurden am Tag der letzten Untersuchung zensiert. Als blutungsbedingte Mortalität wurde jeglicher Todesfall innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung, der nicht mit einem thrombotischen Ereignis assoziiert war, definiert.

Es werden die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit dem Ereignis Tod zu Tag 30 nach Randomisierung getrennt für beide Behandlungsarme dargestellt (30-Tage-Mortalität). Ergänzend werden Anzahl und Anteil an Patient:innen dargestellt, die vor der Entlassung aus dem Krankenhaus oder, die aufgrund eines blutungsbedingten Ereignisses innerhalb von

72 Stunden nach Randomisierung verstarben. Zu jeder Erhebung erfolgt sowohl eine zusammenfassende Darstellung (aufgrund jeglicher Todesursachen) sowie getrennt nach kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Todesursache.

Validität

Die Bewertung von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen. Die Beurteilung jeglicher Todesfälle einschließlich der jeweiligen Todesursache erfolgte in der Studie ANNEXA-I durch das unabhängige und verblindete EAC. Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Mortalität ist per Definition patientenrelevant (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023).

Verträglichkeit: Hospitalisierung

Operationalisierung

In der Studie ANNEXA-I wurden die initiale Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses und die Zeit auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung bis Tag 30 nach Randomisierung sowie Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierungen und die Dauer der Re-Hospitalisierung erhoben.

Bei der Erhebung der initialen Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses wurde zwischen (1) der Dauer in Stunden von der initialen Hospitalisierung bis zur Randomisierung, (2) der Dauer in Tagen von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Entlassung und (3) der Dauer von der initialen Hospitalisierung bis zum Datum der ersten Entlassung differenziert. Die Dokumentation der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Dauer der Re-Hospitalisierung erfolgte in Tagen. Sofern der Zeitraum zwischen der Beendigung der initialen Hospitalisierung und dem Beginn einer Re-Hospitalisierung weniger als 6 Stunden betrug und der Entlassungsort nach dem primären Blutungsereignis eine Intensivstation oder stationär außerhalb der Intensivstation war, wurde das Ereignis nicht als Re-Hospitalisierung gewertet, sondern der initialen Hospitalisierung zugeordnet. Sofern allerdings der Entlassungsort des primären Blutungsereignisses eine häusliche Pflege, ein häusliches Hospiz, eine Langzeitpflegeeinrichtung, eine Kurzzeitpflegeeinrichtung außerhalb des Krankenhauses oder ein anderer Entlassungsort war, wurde das nachfolgende Ereignis als Re-Hospitalisierung, unabhängig vom Zeitraum zwischen den beiden Hospitalisierungen, gewertet.

Im Dossier dargestellt wird die Dauer der initialen Hospitalisierung, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, die Dauer der Re-Hospitalisierung sowie Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts erfolgt objektiv und ist nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Verträglichkeitsdaten während der Studie von einem unabhängigen DSMB überprüft. Somit ist die Validität des Endpunkts gegeben.

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen stellen ein relevantes und kritisches Ereignis im Leben von Patient:innen dar. Daher hat der G-BA bereits dargelegt, dass Hospitalisierungen im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln generell als bewertungs- und patientenrelevant eingeschätzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018). Insofern ist auch die Dauer von Hospitalisierungen, insbesondere auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, als patientenrelevant anzusehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus *Intention-to-treat*-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[15] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

[15] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[16] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[17, 15] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[16] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[17] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Zur Einschätzung der Robustheit der dargestellten Studienergebnisse und der darauf basierenden Schlussfolgerungen werden durch Variation der methodischen Faktoren Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sensitivitätsanalysen umfassen unter anderem das gewählte statistische Modell, die Ersetzung fehlender Werte, die Stratifizierung statistischer Modelle und die Analysepopulation. Dieses Vorgehen ermöglicht eine valide Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Im vorliegenden Dossier wird eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Effektive Hämostase“ mit einer *Worst-Case* Imputation dargestellt und im Folgenden als „konservativer Ansatz“ bezeichnet. Bei diesem Vorgehen wird für Patient:innen ohne bewertbaren hämostatischen Status im Interventionsarm das Verfehlen des Endpunkts als Ergebnis angenommen und imputiert. Währenddessen wird für Patient:innen ohne bewertbaren hämostatischem Status im Vergleichsarm ein Erreichen dieses Endpunkts als Ergebnis imputiert.

Weiterhin wird eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ ergänzend dargestellt. Dieser Endpunkt ist Bestandteil des Bewertungssystems für das Erreichen einer effektiven Hämostase, wobei diese maximal mit exzellent bewertet wurde, wenn die Expansion des Hämatomvolumens ≤20% gegenüber Baseline betrug und maximal mit gut bewertet wurde, wenn die Expansion des Hämatomvolumens >20%, jedoch ≤35% gegenüber Baseline betrug (vgl. Tabelle 4-5). In Anlehnung daran, wird die Anzahl und der Anteil an Patient:innen ohne Hämatomexpansion um >20% 12 Stunden nach Randomisierung als Sensitivitätsanalyse ergänzend dargestellt.

Die Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1 unter den entsprechenden Morbiditätsendpunkten: „Effektive Hämostase“ und „Keine Hämatomexpansion >35%“.

Für die **dichotomen (binären) Endpunkte** werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einem Ereignis gemäß Behandlungsarm und im Verhältnis zur gesamten mITT-Population pro Behandlungsarm berichtet.

Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten (ergänzend). Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wird ein logistisches Regressionsmodell genutzt. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar ist, wird jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wird mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) oder, wie abweichend für die jeweilige Sensitivitätsanalyse vorgesehen. Die CMH-Methode wird über die „SAS PROC FREQ“-Funktion mittels CMH-Option implementiert. Der p-Wert des Breslow-Day-Tests wird zur Bewertung der Homogenität über die Strata hinweg ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-G). Falls die Anwendung des CMH-Tests aufgrund zu kleiner Datensätze nicht möglich ist, wird entsprechend ein Chi-Quadrat Test zum Signifikanzniveau 0,05 zur Analyse genutzt.

Im Fall von Nullzellen wird für die Kalkulation von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden Subgruppenanalysen für sämtliche patientenrelevante Endpunkte zum Zwecke der Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren durchgeführt. Potenzielle Effektmodifikatoren sind definiert als klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen könnten. Durchgeführt wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich der folgenden Faktoren:

- Alter (<65 / 65–74 / ≥75 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Ethnie (weiß / andere)
- Geographische Region (Asien / Europa / Nordamerika)
- Vorheriger FXa-Inhibitor (Apixaban / Rivaroxaban)
- FXa-Inhibitor-Indikation-1 (Vorhofflimmern/-flattern / venöse Thromboembolie / andere)
- FXa-Inhibitor-Indikation-2 (Vorhofflimmern/-flattern / andere, einschließlich venöser Thromboembolie)
- Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 1 (<30 / ≥30 ng/mL)
- Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 2 (<75 / ≥75 ng/mL)
- *Intracerebral hemorrhage Score* (ICH)-Score zur Baseline (<3 / ≥3)
- Hämatomvolumen zur Baseline 1 (<30 / ≥30 mL)
- Hämatomvolumen zur Baseline 2 (<0,5 / ≥0,5 mL)
- Primäre Blutungslokalisation (ICB / intraventrikulär / ICH-Multikompartiment / subdural / subarachnoidal)
- Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor Dosis bis zur Randomisierung (<8 / ≥8 Stunden)
- Beabsichtigte Standardbehandlung (PCC / andere / unbekannt)

Die VerfO des G-BA fordert neben der Durchführung von im Studienprotokoll präspezifizierten Analysen auch die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte zu berücksichtigen. Letzteres wird im vorliegenden Dossier aufgrund der großen Anzahl an Studienzentren durch die Subgruppe „Geographische Region“ abgebildet. Zur Berücksichtigung der Krankheitsschwere werden die Subgruppen „Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 1“, „Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 2“, „ICH-Score zur Baseline“, „Hämatomvolumen zur Baseline 1“ und „Hämatomvolumen zur Baseline 2“ herangezogen. Zudem werden die weiteren in Hinblick auf das Anwendungsgebiet (AWG) relevanten Subgruppenanalysen durchgeführt: „Vorheriger FXa-Inhibitor“, „primäre Blutungslokalisation“, „Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor Dosis bis zur Randomisierung“ und „beabsichtigte Standardbehandlung“. Dabei basieren alle Analysen auf präspezifizierten Subgruppen, die in der Studie ANNEXA-I für folgende Endpunkte erhoben wurden: Primärer Endpunkt (Effektive Hämostase), 30-Tage-Mortalität und Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)/ Anteil an

adjudizierten thrombotischen Ereignissen. Für die Analysen werden die im SAP präspezifizierten Kategorisierungen verwendet.

Methodisches Vorgehen bei Subgruppenanalysen

Gemäß dem IQWiG Methodenpapier Version 7.0 müssen Subgruppenanalysen pro betrachteter Subgruppe eine Mindestgröße von 10 Patient:innen umfassen und zusätzlich bei Analysen binärer Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftreten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023). Daher werden Subgruppenanalysen nur bei Erfüllung dieser Kriterien durchgeführt. Sofern diese Kriterien nicht erfüllt werden, erfolgt keine Darstellung der p-Werte aus Interaktionstests.

Eine Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt separat von den Primäranalysen, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt, da in diesem Fall von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den jeweiligen Subgruppen ausgegangen werden kann. Hierbei werden in Hinblick auf die Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) die Ergebnisse der Subgruppenanalyse beurteilt und interpretiert. Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, d. h. es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden bei Identifizierung eines Effektmodifikators die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen dargestellt und die Relevanz des Effektmodifikators diskutiert. Dabei erfolgt eine Klassifikation des Effektmodifikators als fazitrelevant, wenn sich ein statistisch signifikanter Effekt in einer Subgruppe entgegengesetzt gerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtmenge zeigt. Hingegen werden keine nach Subgruppen getrennten Analysen dargestellt, sofern keine Effektmodifikation zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal vorliegt.

Bei der Interpretation potenzieller Effektmodifikatoren und der Bewertung eines Subgruppeneffekts sind nicht nur die statistische Signifikanz des Interaktionstests, sondern grundsätzlich auch der biologische Hintergrund sowie die klinische Plausibilität zu berücksichtigen.

Die Subgruppenanalysen werden analog zu den a priori geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt und entsprechen der präspezifizierten Durchführung wie im SAP für den primären Endpunkt durchgeführt.

Analyse dichotomer Wirksamkeitsendpunkte

Für die **dichotomen (binären) Wirksamkeitsendpunkte** wird ein statistisches Modell verwendet, bei dem die Subgruppe und die Interaktion der Behandlung pro Subgruppe dem Modell hinzugefügt wird. Sofern sich auf Grundlage dieses Modells keine Konvergenz ergibt, wird ein reduziertes Modell basierend auf der beabsichtigten Behandlung, der Subgruppe und der Interaktion der Behandlung pro Subgruppe herangezogen. Im Fall, dass Subgruppen einen Faktor des statistischen Modells umfassen, wird der Faktor nicht in das entsprechende Modell

aufgenommen. Dargestellt wird das RR mit entsprechendem zweiseitigen 95-%-KI und zugehörigem p-Wert, die unter Verwendung des „PROC FREQ"-Funktion ermittelt werden, nur für Subgruppen, bei denen mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen vorliegen. Wenn die Anzahl der Ereignisse sehr gering ist, werden die jeweiligen Zellen mit 0,5 ersetzt.

Analyse kontinuierlicher Wirksamkeitsendpunkte

Für **kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte** wird die Interaktion der Behandlung pro Subgruppe anhand eines MMRM-Modells getestet. Für jede Ebene einer Subgruppe mit mindestens 10 Ereignissen wird eine MMRM-Analyse unter Einschluss des Baseline-Scores, der Altersgruppe, der Behandlung, des Zeitpunkts und der Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion durchgeführt, um die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppen zu berechnen. Die MMRM-Analyse umfasst jegliche Messwerte nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline als abhängige Variablen sowie als feste Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion. Die Patient:innen werden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Der jeweilige Stratifizierungsfaktor wird für die Analyse der entsprechenden Subgruppe nicht in das Modell aufgenommen. Es wird eine unstrukturierte Korrelationsmatrix zur Modellierung der Autokorrelationen aufgenommen. Wenn sich basierend auf diesem Modell keine Konvergenz ergibt, werden einfachere Korrelationsstrukturen herangezogen. Es werden die LS-MWD von Baseline innerhalb eines Behandlungsarms sowie zwischen den Behandlungsarmen mit dem zugehörigen 95-%-KI und p-Werten angegeben. Das Ausmaß des Effekts wird mittels des SMD einschließlich des 95-%-KI basierend auf den LS-MWD zur Baseline angegeben.

Analyse dichotomer Verträglichkeitsendpunkte

Für die Subgruppenanalysen der **dichotomen Verträglichkeitsendpunkte der Endpunktkategorie „Unerwünschte Ereignisse"** werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis sowie die Anzahl an Ereignissen und die Expositions-adjustierten Raten pro Behandlung für die mSAS-Population dargestellt. Die Kodierung der SOC und PT erfolgt gemäß MedDRA Version 25.1. Die behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT werden nur dargestellt, sofern die Inzidenz in der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Es wird für jeden Verträglichkeitsendpunkt ein logistisches Regressionsmodell verwendet, das die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-pro-Subgruppen-Interaktion umfasst, und der p-Wert der Behandlung-pro-Subgruppen-Interaktion dargestellt. Wenn der p-Wert der Behandlung-pro-Subgruppen-Interaktion statistisch signifikant ist, wird ein CMH-Test durchgeführt, um die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse stratifiziert nach Subgruppe zu untersuchen. Dargestellt ist das RR mit zugehörigem 95-%-KI und p-Wert. Der p-Wert des Breslow-Day-Tests wird zur Bewertung der Homogenität der RR über die Strata hinweg in Anhang 4-G ergänzend dargestellt. Weiterhin wird die Beobachtungsdauer beider Behandlungsarme untersucht. Wenn sich die Beobachtungszeiträume um ≥10% unterscheiden, erfolgt eine Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis.

Analyse kontinuierlicher Verträglichkeitsendpunkte

Für die Subgruppenanalysen der **kontinuierlichen Verträglichkeitsendpunkte der Endpunktkategorie „Hospitalisierung“** wird die Interaktion der Behandlung pro Subgruppe anhand eines GLM-Modells getestet. Die GLM-Analyse umfasst den Behandlungsarm und die Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) als Kovariate. Für jede Ebene einer Subgruppe mit mindestens 10 Ereignissen wird eine GLM-Analyse durchgeführt, um die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppen zu berechnen. Es werden die LS-MW innerhalb eines Behandlungsarms sowie die LS-MWD zwischen den Behandlungsarmen mit dem zugehörigen 95-%-KI und p-Werten angegeben. Das Ausmaß des Effekts wird mittels des SMD einschließlich des 95-%-KI basierend auf den LS-MWD angegeben.

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen wird die im Studien-SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[18]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[19] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[20] und Rücker (2012)[21] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

[18] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[19] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

[20] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

[21] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[22].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). (Gartlehner and Moore 2008, Salanti et al. 2009, Song et al. 2009, Sutton et al. 2008)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[23, 24, 25]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

[22] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[23] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[24] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[25] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ANNEXA-I	nein[a]	ja	abgeschlossen	Bis zu 37 Tagen. Patient:innen mit Antikörperbildung gegen Andexanet alfa wurden bis zu 120 Tage nach Randomisierung nachbeobachtet. Datenschnitt 1 31.05.2023 (geplante Interims-analyse) Datenschnitt 2 18.09.2023 (Interimstopp)	• Andexanet alfa • Standardbehandlung (Bezeichnung in der Studie: „*Usual Care*")
a: ANNEXA-4 ist die pivotale Studie des pharmazeutischen Unternehmers. Da es sich nicht um eine RCT handelt, wird die pivotale einarmige Studie im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-8 entspricht dem Stand vom 14.04.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

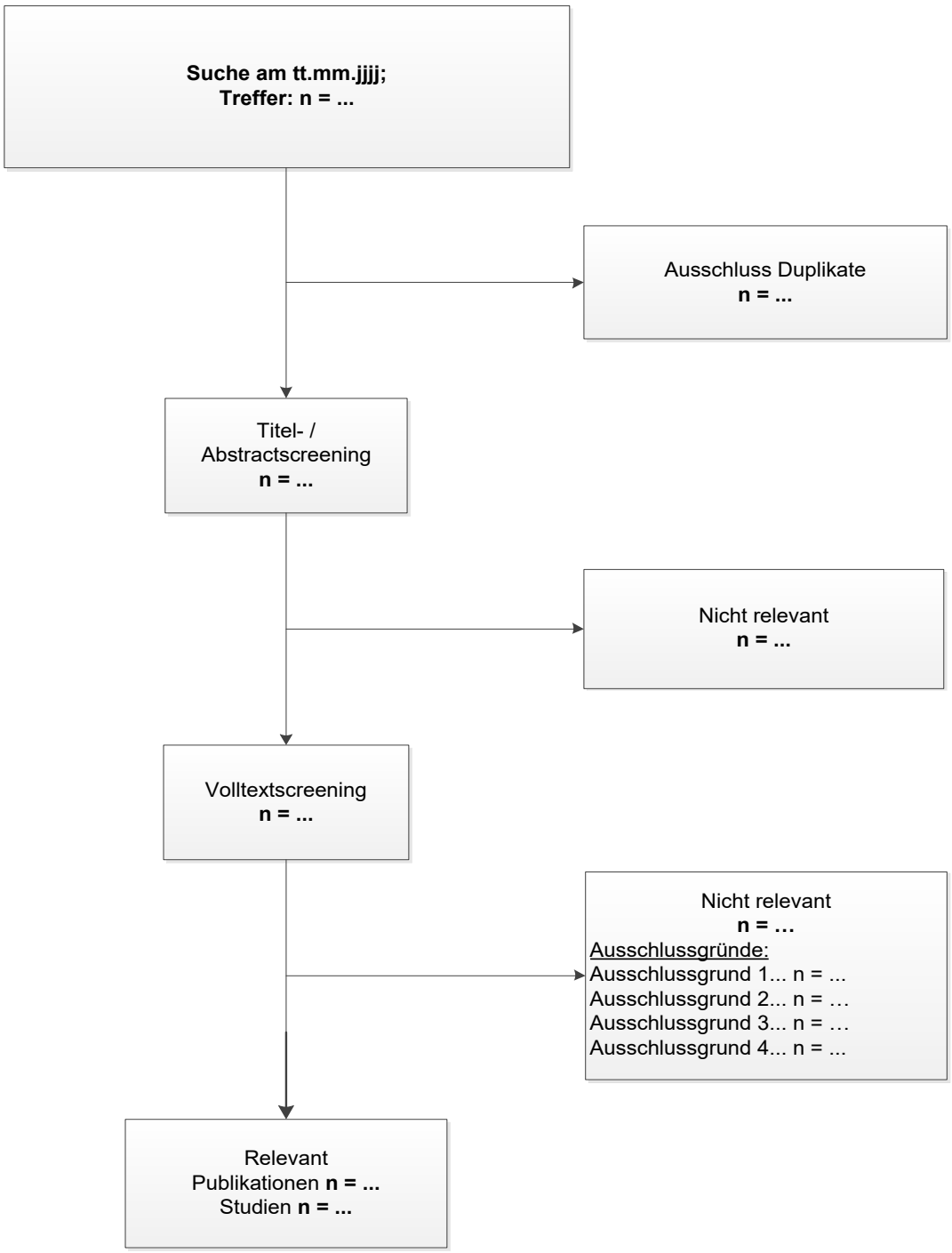

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

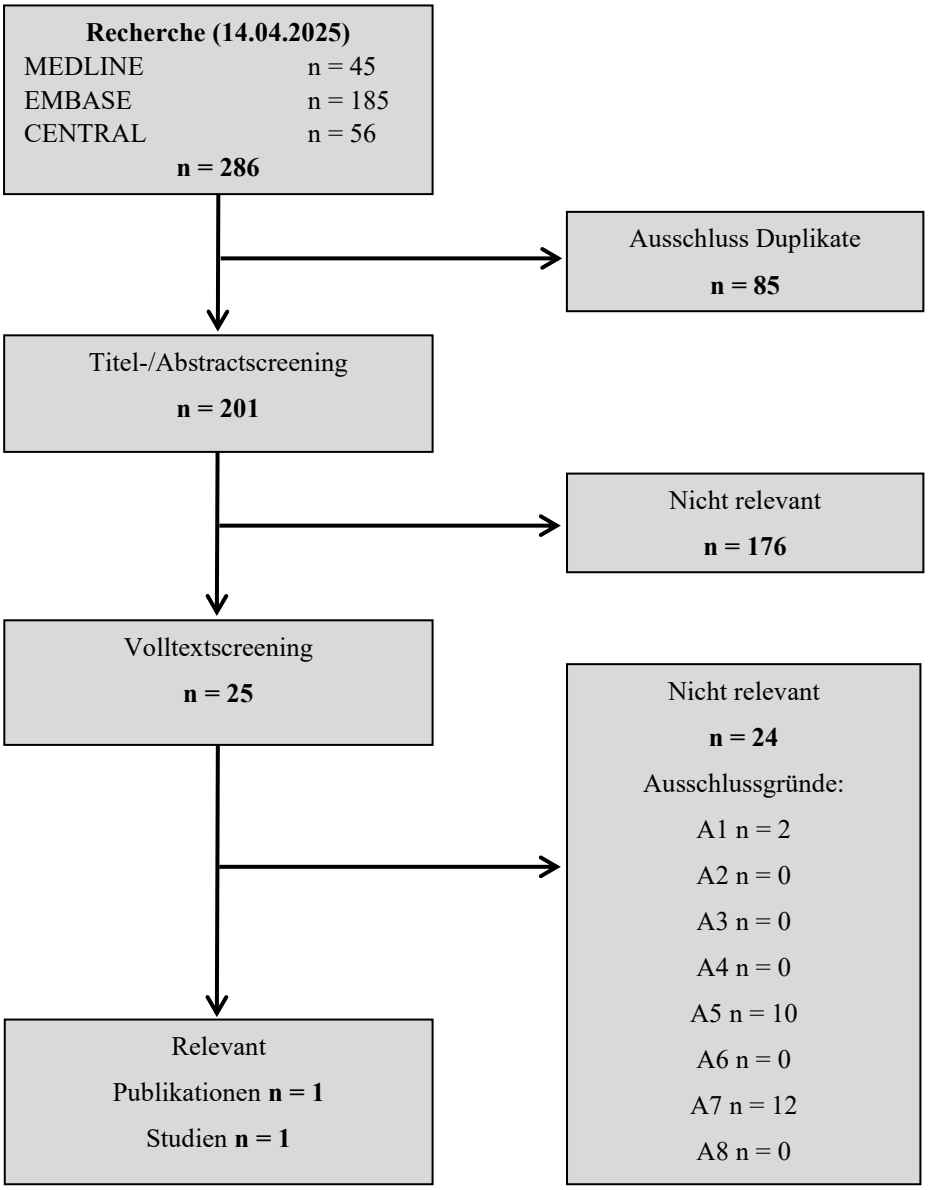

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert. Es handelt sich um die Studienpublikation der Studie ANNEXA-I (Connolly et al. 2024b) (siehe Tabelle 4-8).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ANNEXA-I	Clinicaltrials.gov NCT03661528 (Clinicaltrials.gov 2018a)[b] EudraCT 2018-002620-17 (EU-CTR 2019) WHO-ICTRP NCT03661528 (WHO-ICTRP 2018)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die über die Informationsbeschaffung identifizierte Referenz zu dem Studienregistereintrag auf clinicaltrials.gov (NCT03661528) beinhaltet den offiziellen Titel der Studie gemäß RIS-Dateiexport sowie die auf der Webseite veröffentlichten Studienergebnisse.				
EudraCT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*; NCT: *National Clinical Trial*; RIS: *Research Information System Format*; WHO-ICTRP: *World Health Organisation - International Clinical Trials Registry Platform*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-10 entspricht dem Stand vom 14.04.2025.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und CTIS durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 54 Registereinträge identifiziert. Spezifisch die Suche im CTIS ergab keine Treffer, sodass für dieses Studienregister in Modul 5 keine *Research Information System Format* (RIS)-Datei abgelegt wurde. Die identifizierten Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und

Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Dabei konnte die RCT ANNEXA-I identifiziert werden. Nach Identifikation der Studie wurde in den Suchportalen *„Clinical Data“* der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Unterlagen zu der im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierten RCT ANNEXA-I und auch keine weiteren relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-11 entspricht dem Stand vom 14.04.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ANNEXA-I	nein[e]	ja	nein	ja (AstraZeneca 2023, AstraZeneca 2024)	ja[f] (Clinicaltrials.gov 2018a, EU-CTR 2019, WHO-ICTRP 2018)	ja (Connolly et al. 2024b)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: ANNEXA-4 ist die pivotale Studie des pharmazeutischen Unternehmers. Da es sich nicht um eine RCT handelt, ist die pivotale einarmige Studie nicht im resultierenden Studienpool enthalten und wird im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt.

f: Die über die Informationsbeschaffung identifizierte Referenz zu dem Studienregistereintrag auf clinicaltrials.gov (NCT03661528) beinhaltet den offiziellen Titel der Studie gemäß RIS-Dateiexport sowie die auf der Webseite veröffentlichten Studienergebnisse.

EU-CTR: *EU Clinical Trials Registry*; RIS: *Research Information System Format*; WHO-ICTRP: *World Health Organisation - International Clinical Trials Registry Platform*

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ANNEXA-I	Randomisiert, prospektiv, aktivkontrolliert, Phase IV, offen, multizentrisch Randomisierung im Verhältnis 1:1	Erwachsene Patient:innen mit akuter intrazerebraler[a] Blutung innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten der Symptome und innerhalb von 15 Stunden nach Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors	**Gesamtpopulation[b]** *Primary Efficacy Population* (*Intention-to-treat* (ITT)-Population, 1. Datenschnitt) Interventionsarm: Andexanet alfa (N= 224) Standardbehandlung (N= 228) *Extended Population* (*Intention-to-treat* (ITT)-Population, finaler Datenschnitt) Interventionsarm: Andexanet alfa (N= 263) Standardbehandlung (N= 267) *Extended Population* (Safety-Population) Interventionsarm: Andexanet alfa (N= 262) Standardbehandlung (N= 265)	**Studiendauer** Die Studiendauer betrug bis zu 37 Tage und gliederte sich in drei Zeiträume: Screening: <1 Tag (Tag 1 der Studie) Behandlung: <1 Tag (Tag 1 der Studie) Nachbeobachtung: ungefähr 30 Tage (Tag 1- bis zur Tag 30-Visite) Patient:innen mit Antikörperbildung gegen Andexanet alfa wurden bis zu 120 Tage nach Randomisierung nachbeobachtet.	**Studienzentren** Nordamerika Kanada, USA Europa Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Lettland, Litauen, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich **Studienzeitraum** 06. Juni 2019 (Erster Patient:inneneinschluss) – 09. August 2023 (*Last patient last visit*)	**Primärer Endpunkt** • Effektive Hämostase basierend auf den individuellen Endpunkten (1) keine Hämatomexpansion >35%, (2) keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores ≥7 und (3) keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung **Sekundärer Endpunkt** • Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität **Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** • Thrombinbildung • Neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS-Score (≥4) und GCS-Score

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Nutzenbewertungs-relevante Population basierend auf den Ergebnissen der ***Extended Population*** Modifizierte ITT-Population (mITT-Population) Interventionsarm: Andexanet alfa (N= 241) Standardbehandlung (N= 233) Modifizierte *Safety Analysis Set*-Population (mSAS-Population) Interventionsarm: Andexanet alfa (N= 239) Standardbehandlung (N= 232)	**Datenschnitte**[b] Datenschnitt 1 (*Primary Efficacy Population)* 31.05.2023 (geplante Interimsanalyse) Datenschnitt 2 (*Extended Population*) 18.09.2023 (Interimsstopp)		(≥2) • Veränderung des mRS-Scores 30 Tage nach Randomisierung • Veränderung des NIHSS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung • Veränderung des GCS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung • Anteil an Patient:innen mit neurologischer Verschlechterung definiert als NIHSS-Score von ≥7 Skalenpunkten • Effektive Hämostase, ausschließlich basierend auf bildgebenden Parametern (Keine Hämatomexpansion >35%) • Anteil Patient:innen mit Notfalltherapien

	zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung • Korrelationsanalyse zwischen der Anti-FXa-Aktivität und dem Erreichen einer effektiven Hämostase • Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem EQ-5D-Fragebogen (inkl. VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem nutzengewichteten (uw-) mRS-Score **Verträglichkeitsendpunkte** • Auftreten von adjudizierten TE 30 Tage nach Randomisierung • 30-Tage-Mortalität und Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus (jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Ursache), Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (innerhalb von 72 Stunden und TE-unabhängig) • Anteil Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Randomisierung zur Behandlung von intrakraniellen Hämatomen oder seinen Folgen • Initiale Hospitalisierungsdauer • Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung • Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung • Dauer der Re-Hospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung • Unerwünschte Ereignisse und • Immunogenität (Antikörper und neutralisierende Antikörper gegen FX, FXa und Andexanet alfa)

Quelle:AstraZeneca (2023)

a: Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls wurden Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (ICH) in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium #3 wurde jedoch gemäß Amendment 1 vom 15.04.2020 dahingehend abgeändert, sodass ab diesem Zeitpunkt ausschließlich Patient:innen mit ICB als Hauptdiagnose in die Studie eingeschlossen wurden.

b: Die Analysen und Ergebnisse beider Datenschnitte sind innerhalb desselben CSR vom 22.11.2023 dargestellt (jeweils als „*Primary efficacy population*“ und als „*Extended population*“) (AstraZeneca 2023).

EQ-5D (VAS): *European Organisation for Research and Treatment of Cancer European Quality of Life 5 Dimensions (visual analogue scale)*; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GCS: *Glasgow Coma Scale*; ICB: Intrazerebrale Blutung; (m)ITT: *Intention-to-treat* (modifiziert);(uw-) mRS: (Nutzengewichtete) Modifizierte Rankin-Skala; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; TE: Thrombotische Ereignisse

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ANNEXA-I	Andexanet alfa wurde über einen intravenösen Bolus von ca. 15 Minuten (niedrige Dosis) bis 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, unmittelbar gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von ca. 120 Minuten. <u>Niedriges Dosierungsregime</u> - Bolus: 400 mg bei einer Infusionsrate von 30 mg/min für ca. 15 Minuten - Kontinuierliche Infusion: 480 mg bei einer Infusionsrate von 4 mg/min für 120 Minuten <u>Hohes Dosierungsregime</u> - Bolus: 800 mg bei einer Infusionsrate von 30 mg/min für ca. 30 Minuten - Kontinuierliche Infusion: 960 mg bei einer Infusionsrate von 8 mg/min für 120 Minuten Die Wahl des Dosierungsregimes richtete sich nach der Dosis und dem Zeitpunkt der Einnahme des zuvor angewendeten FXa-Inhibitors. Folgend dargestellt sind die Kriterien zur Wahl des Dosierungsregimes für die nutzenbewertungsrelevante Population: <u>Dosierungsregime nach Rivaroxaban</u> • Betrug die letzte FXa-Inhibitor-Dosis 10 mg innerhalb von <8 Stunden, wurde das niedrige Dosierungsregime angewendet.	Die Standardbehandlung bestand aus jeder möglichen Behandlung (einschließlich keiner Behandlung), außer Andexanet alfa, die innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung durchgeführt wurde und von den Prüfärzt:innen und/oder weiteren behandelnden Ärzt:innen als angemessen erachtet wurde.	<u>Vorbehandlung</u> Vor der Screening-Phase waren die Verabreichung von Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentraten erlaubt. Innerhalb von 7 Tagen vor Studieneinschluss waren die folgenden Vorbehandlungen nicht erlaubt: • Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) • Dabigatran • PCC-Produkte (z. B. KCentra®) • rFVIIa (z. B. NovoSeven®) • Anti-Inhibitor-Koagulanz-Komplex (z. B. FEIBA®) • Gefrorenes Frischplasma • Vollblut Zudem war eine frühere Anwendung von Andexanet alfa (oder geplante Anwendung von kommerziellem Andexanet alfa) sowie die Behandlung mit einem experimentellen Arzneimittel <30 Tage vor der Einwilligung nicht erlaubt. <u>Begleittherapien</u> Während der Studie waren die folgenden Begleittherapien erlaubt: • Antikoagulantien (z. B. direkte Thrombin-Inhibitoren, FXa-Inhibitoren, Vitamin-K-Antagonisten) und Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Prasugrel, Ticagrelor, Clopidogrel, Aspirin, Nicht steroidale Antirheumatika) waren als Begleitmedikation in beiden Behandlungsarmen erlaubt. Die Einnahme konnte zu allen Zeitpunkten während der Studie basierend auf der klinischen Beurteilung erneut begonnen werden. • Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate waren

Studie	Andexanet alfa	Standardbehandlung	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	• Betrug die letzte FXa-Inhibitor-Dosis >10 mg innerhalb von <8 Stunden, wurde das hohe Dosierungsregime angewendet. • War der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis ≥8 Stunden, wurde das niedrige Dosierungsregime angewendet. • War der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis >15 Stunden oder unbekannt, wurde das hohe Dosierungsregime angewendet.[a] <u>Dosierungsregime nach Apixaban</u> • Betrug die letzte FXa-Inhibitor-Dosis ≤5 mg innerhalb von <8 Stunden, wurde das niedrige Dosierungsregime angewendet. • Betrug die letzte FXa-Inhibitor-Dosis >5 mg innerhalb von <8 Stunden, wurde das hohe Dosierungsregime angewendet. • War der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis ≥8 Stunden, wurde das niedrige Dosierungsregime angewendet. • War der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis >15 Stunden oder unbekannt, wurde das hohe Dosierungsregime angewendet.[a]		als Begleitmedikation in beiden Behandlungsarmen zu allen Zeitpunkten erlaubt, da diese keinen Einfluss auf die Hämostase haben. • Prokoagulatorische Blutprodukte (z. B. prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren wie 3F-/ 4F-PCC, aPCC, rFVIIa, Blutplasma, gefrorenes Frischplasma, FEIBA®) und Vollblut waren als Begleitmedikation für Patient:innen des Vergleichsarms innerhalb der ersten 3 Stunden nach Randomisierung gemäß den institutionellen/lokalen Vorschriften und/oder Leitlinien erlaubt sowie für Patient:innen des Andexanet alfa-Arms bei denen eine Hämatomexpansion vermutet wurde. In beiden Behandlungsarmen führte eine Administration von Blutprodukten zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung zu einer Bewertung der effektiven Hämostase als „schlecht“ oder „keine“. Eine fehlerhafte Administration prokoagulierender Blutprodukte entgegen der Behandlungszuweisung innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung (einschließlich der Verabreichung von Andexanet alfa im Vergleichsarm) wurde vom EAC überprüft. • Hämostatische Therapien (z. B. systemische Antifibrinolytika wie Aminocapronsäure oder andere systemische hämostatische Arzneimittel) waren als Begleitmedikation für Patient:innen des Vergleichsarms gemäß den institutionellen/lokalen Vorschriften und/oder Leitlinien erlaubt. Für Patient:innen des Andexanet alfa-Arms waren lokale hämostatische Wirkstoffe und topische Vasokonstriktoren, sofern diese klinisch geeignet waren, erlaubt. In beiden Behandlungsarmen führte eine Administration von systemischen hämostatischen Wirkstoffen (außer Tranexamsäure) zwischen 3 und

Studie	Andexanet alfa	Standardbehandlung	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			12 Stunden nach Randomisierung zu einer Bewertung der effektiven Hämostase als „schlecht“ oder „keine“. Eine Administration von hämostatischen Wirkstoffen innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung wurde vom EAC überprüft. • Diagnostische und therapeutische Verfahren einschließlich chirurgischer Eingriffe (inklusive des Anlegens von Bohrlöchern aufgrund einer Hämatomexpansion) waren als Begleitmedikation in beiden Behandlungsarmen erlaubt. In beiden Behandlungsarmen durften als Begleitmedikation geplante minimal-invasive chirurgische Eingriffe, die nicht direkt mit der Behandlung der ICH in Zusammenhang standen (z. B. Endoskopie, Bronchoskopie, zentrale Zugänge) und sofern diese klinisch geeignet waren, ohne Einschränkungen durchgeführt werden. Zusätzlich war zu allen Zeitpunkten das Anlegen von Bohrlöchern erlaubt, wenn diese zum Einsetzen eines intrakraniellen Druckmonitors, jedoch nicht zur Minderung des Hämatomvolumens genutzt wurden. In beiden Behandlungsarmen führte die Durchführung einer ungeplanten Notfalloperation oder ein interventioneller Eingriff zur Behandlung der Primärblutung im Fall einer klinischen Verschlechterung zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung zu einer Bewertung der effektiven Hämostase als „schlecht“ oder „keine“. Ungeplante Notfallbehandlungen und chirurgische Eingriffe, die einen Einfluss auf das Hämatomvolumen haben konnten, wurden von dem EAC überprüft. Weiterhin wurden in beiden Behandlungsarmen die Durchführung eines chirurgischen Eingriffs sowie interventionelle Eingriffe zur Behandlung der Primärblutung oder die einen Einfluss auf das

Studie	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Hämatomvolumen haben konnten innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung durch das EAC überprüft.
Quelle: (Alexion Pharmaceuticals Inc. 2022b, AstraZeneca 2023)			
a: Ausschließlich, falls 1) die lokale Anti-FXa-Aktivität >100 ng/mL für die direkten FXa-Inhibitoren UND 2) die lokale Anti-FXa-Aktivität 2 Stunden vor Einverständniserklärung innerhalb der Standardbehandlung erhoben worden waren			
aPCC: Aktiviertes PCC; EAC: *Endpoint Adjudication Committee*; ICH: Intrakranielle Blutung; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); rFVIIa: Rekombinanter Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor); 3F-PCC: Drei-Faktor-PCC; PCC: *Prothrombin complex concentrates*			

Tabelle 4-15: Patient:innendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie **Endpunkt**	**Andexanet alfa (N=241)** **Pat. mit Ereignis n (%)**	**Standardbehandlung (N=233)** **Pat. mit Ereignis n (%)**
Studie geplant beendet	164 (68,0)	169 (72,5)
Studie abgebrochen	77 (32,0)	64 (27,5)
Gründe für den Studienabbruch		
Unerwünschte Ereignisse	57 (23,7)	49 (21,0)
Krankheitsprogression	7 (2,9)	9 (3,9)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	5 (2,1)	3 (1,3)
Entscheidung des Prüfarztes/ der Prüfärztin	3 (1,2)	1 (0,4)
Andere	5 (2,1)	2 (0,9)
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.1		
n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden.		
Pat.: Patient:innen		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Demografische Charakteristika – modifizierte *Intention-to-treat* (mITT) Population		
N	241	233
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	79,3 (8,4)	78,6 (8,7)
Median (Minimum; Maximum)	81,0 (48; 96)	80,0 (42; 96)
Q1; Q3	75,0; 85,0	74,0; 85,0
Fehlend	0	0
Altersgruppen, n (%)		
<65 Jahre	13 (5,4)	16 (6,9)
≥65 – <75 Jahre	45 (18,7)	51 (21,9)
≥75 Jahre	183 (75,9)	166 (71,2)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	130 (53,9)	118 (50,6)
Weiblich	111 (46,1)	115 (49,4)
Fehlend	0	0
Ethnie-1, n (%)		
Weiß	217 (93,5)	213 (93,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (2,2)	4 (1,7)
Asiatisch	3 (1,3)	4 (1,7)
Andere	7 (3,0)	8 (3,5)
Fehlend	9	4
Ethnie-2, n (%)		
Nicht hispanisch oder Latino	209 (86,7)	205 (88,0)
Hispanisch oder Latino	11 (4,6)	11 (4,7)
Nicht erhoben	15 (6,2)	16 (6,9)
Unbekannt	6 (2,5)	1 (0,4)
Fehlend	0	0
Geographische Region[a], n (%)		
Europa	212 (88,0)	206 (88,4)
Nordamerika	29 (12,0)	27 (11,6)
Fehlend	0	0
Größe (cm)		
Mittelwert (SD)	170,0 (9,9)	168.4 (10,4)
Median (Minimum; Maximum)	169,0 (148,0; 196,0)	169,0 (129,5; 194,0)
Q1; Q3	163,0; 178,0	162,0; 175,0
Fehlend	42	32
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	78,1 (17,8)	74,7 (15,8)
Median (Minimum; Maximum)	78,0 (39,0; 179,5)	75,0 (39,8; 120,0)
Q1; Q3	66,0; 87,0	62,0; 85,0
Fehlend	28	14
BMI (kg/m^2)		
Mittelwert (SD)	26,8 (5,3)	26,4 (4,7)
Median (Minimum; Maximum)	26,1 (16,3; 62,1)	25,9 (15,9; 40,4)
Q1; Q3	23,7; 28,7	23,1; 28,9
Fehlend	44	32

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
BMI-Kategorien (kg/m²), n (%)		
Untergewicht/Normalgewicht (<25,0)	77 (39,1)	86 (42,8)
Übergewicht (≥25,0 bis <30,0)	80 (40,6)	76 (37,8)
Adipositas (≥30,0)	40 (20,3)	39 (19,4)
Fehlend	44	32
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	161,1 (26,4)	157,7 (27,3)
Median (Minimum; Maximum)	162,0 (92,0; 252,0)	156,0 (95,0; 259,0)
Q1; Q3	143,0; 178,0	139,5; 174,5
Fehlend	0	1
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
Mittelwert (SD)	86,0 (18,4)	84,5 (18,6)
Median (Minimum; Maximum)	84,0 (47,0; 149,0)	83,0 (41,0; 154,0)
Q1; Q3	74,0; 96,5	73,0; 95,0,
Fehlend	1	1
Tabakkonsum, n (%)		
Aktuell	21 (8,9)	17 (7,5)
Ehemalig	71 (30,2)	65 (28,6)
Nie	143 (60,9)	145 (63,9)
Fehlend	6	6
Einschluss in Studienzentren in Deutschland, n (%)	80 (33,2)	83 (35,6)
Krankheitscharakteristika – mITT Population		
Baseline-Charakteristika des primären Blutungsereignisses		
Primäre Blutungslokalisation gemäß Zentrallabor[b], n (%)		
Intrazerebral	215 (89,6)	218 (94,0)
Intraventrikulär	2 (0,8)	1 (0,8)
Subarachnoidal	10 (4,2)	8 (3,4)
Subdural	13 (5,4)	5 (2,2)
Fehlend	1	1
Art der Schädigung, n (%)		
Spontan	211 (87,6)	201 (86,3)
Traumatisch	30 (12,4)	32 (13,7)
Fehlend	0	0

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Durchschnittliches Hämatomvolumen per CT/MRT (mL) aus dem Zentrallabor zur Baseline		
Mittelwert (SD)	18,77 (22,73)	17.34 (21,81)
Median (Minimum; Maximum)	11,05 (0,0; 164,2)	9,02 (0,1; 168,7)
Q1; Q3	4,33; 25,36	3,32; 23,31
Fehlend	0	1
Kategorien: Durchschnittliches Hämatomvolumen per CT/MRT (mL) aus dem Zentrallabor zur Baseline, n (%)		
<30 mL	190 (78,8)	193 (83,2)
≥30 mL and <60 mL	36 (14,9)	28 (12,1)
≥60 mL	15 (6,2)	11 (4,7)
<9,90 mL (Median Dossierpopulation)	112 (46,5)	124 (53,4)
≥9,90 mL (Median Dossierpopulation)	129 (53,5)	108 (46,6)
ICH-Score		
Mittelwert (SD)	1,4 (1,07)	1,3 (1,05)
Median (Minimum; Maximum)	1,0 (0; 4)	1,0 (0; 5)
Q1; Q3	1,0; 2,0	1,0; 2,0
Fehlend	0	0
Kategorien: ICH-Score, n (%)		
<3	203 (84,2)	204 (87,6)
≥3	38 (15,8)	29 (12,4)
Baseline-Charakteristika, die zur Randomisierung geführt haben		
Vorstellungslokalisation der Studienteilnehmer im Krankenhaus, n (%)		
Notaufnahme	212 (88,0)	216 (92,7)
Schlaganfall-Klinik	12 (5,0)	6 (2,6)
Intensivstation	7 (2,9)	4 (1,7)
Überweisung aus einem anderen Krankenhaus	6 (2,5)	6 (2,6)
Krankenstation	1 (0,4)	1 (0,4)
Andere	3 (1,2)	0
Fehlend	0	0
Vorheriger FXa-Inhibitor, n (%)		
Apixaban	162 (67,2)	158 (67,8)
Rivaroxaban	79 (32,8)	75 (32,2)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Fehlend	0	0
Indikation für vorherigen FXa-Inhibitor, n (%)		
Vorhofflimmern	206 (85,5)	192 (82,4)
Prävention venöser Thromboembolien	12 (5,0)	15 (6,4)
Behandlung venöser Thromboembolien	8 (3,3)	16 (6,9)
Arterielle Thromboembolie	6 (2,5)	1 (0,4)
Vorhofflattern	2 (0,8)	2 (0,9)
Herzklappenprothese	1 (0,4)	2 (0,9)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,4)	0
Koronare Herzkrankheit	1 (0,4)	0
Herzinsuffizienz	0	1 (0,4)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (0,4)	1 (0,4)
Andere	3 (1,2)	3 (1,3)
Fehlend	0	0
Anti-FXa-Aktivität zur Baseline (ng/mL)		
Mittelwert (SD)	142,55 (102,77)	165,61 (124,76)
Median (Minimum; Maximum)	112,55 (3,0; 592,8)	135,90 (5,2; 733,3)
Q1; Q3	68,60; 189,60	76,00; 220,10
Fehlend	15	20
Kategorien: Anti-FXa-Aktivität zur Baseline (ng/mL), n (%)		
<30 ng/mL	15 (6,6)	11 (5,2)
≥30 ng/mL	211 (93,4)	202 (94,8)
<75 ng/mL	67 (29,6)	52 (24,4)
≥75 ng/mL	159 (70,4)	161 (75,6)
Anti-FXa-Aktivität zur Baseline nach vorherigem FXa-Inhibitor (ng/mL) - Apixaban		
Mittelwert (SD)	124,34 (90,49)	138,02 (95,93)
Median (Minimum; Maximum)	103,85 (4,0; 592,8)	121,00 (12,4; 519,7)
Q1; Q3	64,45; 162,50	69,30; 183,10
Fehlend	89	86
Anti-FXa-Aktivität zur Baseline nach vorherigem FXa-Inhibitor (ng/mL) - Rivaroxaban		
Mittelwert (SD)	179,96 (116,21)	227,08 (156,63)
Median (Minimum; Maximum)	161,95 (3,0; 498,6)	192,75 (5,2; 733,3)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Q1; Q3	75,30; 266,40	97,50; 330,60
Fehlend	167	167
Beabsichtigte Standardbehandlung[c]		
PCC	160 (66,4)	156 (67,0)
Nicht erhoben	63 (26,1)	66 (28,3)
Andere	18 (7,5)	11 (4,7)
Fehlend	0	0
Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (Minuten)		
Mittelwert (SD)	174,20 (124,25)	176,03 (122,39)
Median (Minimum; Maximum)	134,00 (11,0; 683,0)	151,00 (16,00; 715,00)
Q1; Q3	79,00; 230,00	86,00; 232,00
Fehlend	0	0
Kategorien: Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (Minuten), n (%)		
<180 Minuten	150 (62,2)	143 (61,4)
≥180 Minuten	91 (37,8)	90 (38,6)
Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Untersuchung der Blutung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (Minuten), n (%)		
<180 Minuten	22 (9,4)	19 (8,2)
≥180 Minuten	212 (90,6)	214 (91,8)
Fehlend	7	0
Zeit von Symptombeginn bis zur Behandlung[d], (Stunden)		
Mittelwert (SD)	4,44 (2,02)	4,62 (2,12)
Median (Minimum; Maximum)	3,94 (1,3; 12,6)	4,23 (1,2; 13,5)
Q1; Q3	2,87; 5,58	3,27; 5,50
Fehlend	3	0
Zeit von der Hospitalisierung bis zur Behandlung[d], (Stunden)		
Mittelwert (SD)	2,44 (1,35)	2,55 (1,32)
Median (Minimum; Maximum)	2,08 (0,7; 10,9)	2,33 (0,3; 11,9)
Q1; Q3	1,54; 2,88	1,75; 3,08
Fehlend	5	0

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung (Stunden)		
Mittelwert (SD)	10,01 (4,71)	10,12 (4,51)
Median (Minimum; Maximum)	9,44 (2,5; 32,1)	9,67 (3,0; 29,9)
Q1; Q3	6,45; 13,20	6,22; 13,83
Fehlend	9	0
Kategorien: Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung (Stunden), n (%)		
<8 Stunden	91 (39,2)	94 (40,3)
≥8 Stunden	141 (60,8)	139 (59,7)
Zeit von der Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline bis zur Behandlung[d] (Stunden)		
Mittelwert (SD)	1,55 (0,64)	1,69 (0,75)
Median (Minimum; Maximum)	1,47 (0,2; 4,5)	1,63 (0,2; 4,2)
Q1; Q3	1,08; 1,92	1,13; 2,17
Fehlend	3	0
Begleitmedikation[e] – mSAS-Population		
N	239	232
Patient:innen mit erlaubter Begleitmedikation, n (%)	239 (100,0)	232 (100,0)
ACE-Inhibitoren, Kombinationen	2 (0,8)	5 (2,2)
ACE-Inhibitoren, einfach	108 (45,2)	106 (45,7)
Adrenergika zur systemischen Anwendung	6 (2,5)	4 (1,7)
Adrenergika zur Inhalation	45 (18,8)	38 (16,4)
Wirkstoffe gegen Amöbiasis und andere Protozoenerkrankungen	1 (0,4)	0
Wirkstoffe zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung	10 (4,2)	4 (1,7)
Alkylierende Wirkstoffe	0	1 (0,4)
Alle anderen therapeutischen Produkte	10 (4,2)	11 (4,7)
Aminoglykosid-Antibiotika	1 (0,4)	1 (0,4)
Amphenicole	1 (0,4)	1 (0,4)
Anästhetika, allgemein	25 (10,5)	31 (13,4)
Anästhetika, lokal	8 (3,3)	9 (3,9)
Antazida	5 (2,1)	0
Anti-Akne-Präparate zur topischen Anwendung	1 (0,4)	0
Antidementiva	9 (3,8)	4 (1,7)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Antiadrenerge Wirkstoffe, zentralwirksam	53 (22,2)	51 (22,0)
Antiadrenerge Wirkstoffe, peripher wirksam	112 (46,9)	97 (41,8)
Antiarrhytmika, Klasse I und II	33 (13,8)	22 (9,5)
Antibiotika zur topischen Anwendung	1 (0,4)	6 (2,6)
Antidepressiva	59 (24,7)	43 (18,5)
Antidiarrhöische Mikroorganismen	7 (2,9)	5 (2,2)
Antiemetika und brechreizstillende Mittel	74 (31,0)	72 (31,0)
Antiepileptika	43 (18,0)	46 (19,8)
Antifibrinolytika	8 (3,3)	8 (3,4)
Antimyotika zur topischen Anwendung	10 (4,2)	7 (3,0)
Antiglaukomatosa und Miotika	15 (6,3)	9 (3,9)
Antigichtmittel	16 (6,7)	20 (8,6)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	16 (6,7)	13 (5,6)
Antiinfektiva	3 (1,3)	4 (1,7)
Antiinfektiva und Antiseptika, ausgen. Kombinationen mit Kortikosteroiden	2 (0,8)	0
Antiinflammatorische Wirkstoffe	1 (0,4)	1 (0,4)
Antiinflammatorische Wirkstoffe und Antiinfektiva, in Kombination	2 (0,8)	0
Antiinflammatorische und antirheumatische Präparate, Nicht-Steroide	17 (7,1)	6 (2,6)
Antimetabolite	0	1 (0,4)
Antimyotika zur systemischen Anwendung	4 (1,7)	1 (0,4)
Antipropulsiva	3 (1,3)	2 (0,9)
Antipruritika, einschließlich Antihistaminika, Anästhetika, usw.	1 (0,4)	0
Antipsychotika	59 (24,7)	55 (23,7)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	2 (0,8)	0
Antithrombotische Wirkstoffe	190 (79,5)	172 (74,1)
Anti-Schilddrüsen-Präparate	4 (1,7)	7 (3,0)
Anti-Varizen-Therapie	2 (0,8)	2 (0,9)
Antivertiginosa	4 (1,7)	2 (0,9)
Anxiolytika	51 (21,3)	60 (25,9)
Spasmolytika	46 (19,2)	45 (19,4)
Ascorbinsäure (Vitamin C), inkl. Kombinationen	3 (1,3)	3 (1,3)
Aldosteronantagonisten und andere kaliumsparende Diuretika	32 (13,4)	30 (12,9)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Angiotension II-Rezeptorblocker (ARBs), Kombinationen	11 (4,6)	9 (3,9)
Bakterielle Impfstoffe	0	1 (0,4)
Belladonna und Derivate, einfach	3 (1,3)	4 (1,7)
Betablocker	175 (73,2)	172 (74,1)
Betablocker und Thiazide	3 (1,3)	1 (0,4)
Beta-Laktam-Antibiotika, Penicillin	100 (41,8)	85 (36,6)
Biliäre Therapie	2 (0,8)	3 (1,3)
Blut und verwandte Erzeugnisse	9 (3,8)	10 (4,3)
Blutzuckersenkende Arzneimittel, exkl. Insuline	54 (22,6)	33 (14,2)
Calcium	25 (10,5)	15 (6,5)
Kapillarstabilisatoren	0	1 (0,4)
Herzglykoside	28 (11,7)	19 (8,2)
Herzstimulantien, exkl. Herzglykoside	25 (10,5)	26 (11,2)
Radioaktive Marker zur Myokard-Perfusionsbildgebung	1 (0,4)	0
Cicatrizanten	1 (0,4)	0
Kortikosteroide für systemische Anwendung, einfach	24 (10,0)	30 (12,9)
Kortikosteroide, Kombinationen mit Antibiotika	0	1 (0,4)
Kortikosteroide, einfach	9 (3,8)	5 (2,2)
Hustenreizstiller, ausgen. Kombinationen mit Schleimlösern	1 (0,4)	1 (0,4)
Abschwellende Mittel und andere nasale Zubereitungen zur topischen Anwendung	8 (3,3)	6 (2,6)
Digestive, inkl. Enzyme	0	1 (0,4)
Direktwirksame Virostatika	7 (2,9)	6 (2,6)
Diuretika und kaliumsparende Mittel in Kombination	1 (0,4)	3 (1,3)
Dopaminerge Wirkstoffe	7 (2,9)	9 (3,9)
Arzneimittel, welche die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	9 (3,8)	8 (3,4)
Arzneimittel gegen Verstopfung	109 (45,6)	97 (41,8)
Arzneimittel gegen Ulcer und gastroösophageale Refluxkrankheiten	11 (4,6)	4 (1,7)
Arzneimittel gegen peptischen Ulcer und gastroösophageale Refluxkrankheiten	152 (63,6)	135 (58,2)
Arzneimittel zur Behandlung von Suchterkrankungen	8 (3,3)	10 (4,3)
Arzneimittel zur Behandlung gutartiger Prostatahyperthrophie	37 (15,5)	24 (10,3)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Emollientia und Schutzmittel	2 (0,8)	4 (1,7)
Östrogene	3 (1,3)	1 (0,4)
Expektoranzien, ausgen. Kombinationen Hustenreizstillern	16 (6,7)	15 (6,5)
Hämodialytika und Hämofiltrate	3 (1,3)	0
Pflanzliche Antibiotika und Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	1 (0,4)	0
Hochdosierte Diuretika	113 (47,3)	106 (45,7)
Hormonantagonisten und verwandte Wirkstoffe	5 (2,1)	2 (0,9)
Hypnotika und Sedativa	74 (31,0)	64 (27,6)
I.V.-Lösungszusätze	44 (18,4)	45 (19,4)
I.V.-Lösungen	30 (12,6)	28 (12,1)
Immunsuppressiva	4 (1,7)	6 (2,6)
Insulin und Insulinanaloga	53 (22,2)	43 (18,5)
Intestinale Adsorptionsmittel	1 (0,4)	0
Intestinale Antiinfektiva	1 (0,4)	3 (1,3)
Intestinale antiinflammatorische Wirkstoffe	1 (0,4)	1 (0,4)
Iodine Therapie	1 (0,4)	1 (0,4)
Eisenpräparate	13 (5,4)	4 (1,7)
Spüllösungen	2 (0,8)	2 (0,9)
Lipidmodifizierende Wirkstoffe, Kombinationen	3 (1,3)	1 (0,4)
Lipidmodifizierende Wirkstoffe, einfach	122 (51,0)	113 (48,7)
Diuretika mit niedriger Dosis, ausgen. Thiazide	16 (6,7)	23 (9,9)
Diuretika mit niedriger Dosis, Thiazide	41 (17,2)	26 (11,2)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	13 (5,4)	12 (5,2)
Kontrastmittel für Magnetresonanzbildgebung	0	1 (0,4)
Multivitamine, Kombinationen	1 (0,4)	0
Muskelrelaxantien, zentralwirksame Wirkstoffe	7 (2,9)	4 (1,7)
Muskelrelaxantien, peripher wirksame Wirkstoffe	9 (3,8)	12 (5,2)
Opioide	84 (35,1)	76 (32,8)
Sonstige Produkte des Verdauungstrakts und des Stoffwechsels	3 (1,3)	2 (0,9)
Sonstige Analgetika und Antipyretika	163 (68,2)	156 (67,2)
Sonstige antibakterielle Wirkstoffe	28 (11,7)	26 (11,2)
Sonstige Antidiarrhoika	1 (0,4)	1 (0,4)
Sonstige blutdrucksenkende Mittel	0	1 (0,4)
Sonstige antineoplastische Wirkstoffe	3 (1,3)	0

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Sonstige Beta-Lactam-Antibiotika	55 (23,0)	46 (19,8)
Sonstige Herzpräparate	2 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige dermatologische Präparate	1 (0,4)	0
Sonstige Arzneimittel für Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems	1 (0,4)	0
Sonstige Arzneimittel für obstruktive Atemwegserkrankungen, Inhalationsmittel	32 (13,4)	36 (15,5)
Sonstige gynäkologische Arzneimittel	1 (0,4)	0
Sonstige Mineralstoffe	18 (7,5)	21 (9,1)
Sonstige Arzneimittel für das Nervensystem	0	2 (0,9)
Sonstige Nährstoffe	12 (5,0)	12 (5,2)
Sonstige ophthalmologische Produkte	12 (5,0)	5 (2,2)
Sonstige einfache Vitaminpräparate	2 (0,8)	0
Sonstige Arzneimittel für das Atemwegssystem	1 (0,4)	0
Sonstige Vitaminpräparate, Kombinationen	4 (1,7)	5 (2,2)
Parasympathomimetika	1 (0,4)	1 (0,4)
Periphere Vasodilatatoren	1 (0,4)	0
Hormone des Hypophysenhinterlappens	1 (0,4)	0
Kalium	68 (28,5)	51 (22,0)
Progestogen	1 (0,4)	0
Progestogen und Östrogen in Kombination	1 (0,4)	0
Propulsiva	8 (3,3)	5 (2,2)
Proteinkinaseinhibitoren	2 (0,8)	0
Eiweißpräparate	3 (1,3)	2 (0,9)
Psychostimulanzien, Wirkstoffe genutzt bei ADHS und Nootropika	3 (1,3)	0
Chinolonhaltige Antibiotika	15 (6,3)	14 (6,0)
Selektive Calcium-Kanal-Blocker mit direkter kardialer Wirkung	9 (3,8)	8 (3,4)
Selektive Calcium-Kanal-Blocker mit hauptsächlich vaskulären Effekten	166 (69,5)	154 (66,4)
Stomatologische Präparate	5 (2,1)	8 (3,4)
Sulfonamide und Trimethoprim	1 (0,4)	2 (0,9)
Chirurgische Hilfsmittel	2 (0,8)	0
Tetrazykline	1 (0,4)	0
Schilddrüsenpräparate	43 (18,0)	41 (17,7)
Topische Produkte gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	5 (2,1)	8 (3,4)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Kontrastmedium für Ultraschall	1 (0,4)	0
Urologische Arzneimittel	22 (9,2)	7 (3,0)
Vasodilatatoren zur Behandlung von Herzerkrankungen	24 (10,0)	20 (8,6)
Virale Impfstoffe	0	1 (0,4)
Vitamin A und D, inkl. Kombinationen aus beiden	38 (15,9)	33 (14,2)
Vitamin B-Komplex, inkl. Kombinationen	4 (1,7)	1 (0,4)
Vitamin B1, einfach und in Kombination mit Vitamin B6 und B12	13 (5,4)	11 (4,7)
Vitamin B12 und Folsäure	17 (7,1)	17 (7,3)
Vitamin K und andere Hämostatika	12 (5,0)	19 (8,2)
Kontrastmittel für Röntgen, jodiert	4 (1,7)	2 (0,9)
Kontrastmittel für Röntgen, nicht jodiert	1 (0,4)	1 (0,4)
-- Nicht kodiert --	8 (3,3)	6 (2,6)

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 1.2 und 1.3

a: Israel wird zu Europa gezählt.

b: Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls wurden Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (*intracranial hemorrhage,* ICH) in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium #3 wurde jedoch gemäß Amendment 1 vom 15.04.2020 dahingehend abgeändert, sodass ab diesem Zeitpunkt ausschließlich Patient:innen mit ICB in die Studie eingeschlossen wurden.

c: Die beabsichtige Standardbehandlung wurde in der Studie ANNEXA-I zur Baseline vor Randomisierung von den Prüfärzt:innen dokumentiert und stellte die beste Prüfarzt-basierte Entscheidung zur Therapieoption aus den verfügbaren Standardbehandlungen dar. Die Dokumentation erfolgte anhand der Therapieoptionen „PCC“ vs. „andere“. Bei Randomisierung in den Interventionsarm hatte die Entscheidung der Prüfärzt:innen keinen Einfluss auf die Behandlung der Patient:innen. Kategorie 'nicht erhoben' gilt nur für Patient:innen, die vor Protokoll-Amendment 1 eingeschlossen waren; „PCC“ und „andere“ für ab danach.

d: Bei Patient:innen im Vergleichsarm, die “keine Behandlung” als Standardbehandlung erhielten, wurde der Randomisierungszeitpunkt für die Berechnung verwendet.

e: Begleitmedikation ist definiert als Medikation, mit dessen Anwendung während oder nach Beginn der Studienbehandlung begonnen wurde, oder dessen Anwendung währenddessen fortgeführt wurde. Bei Unsicherheiten bezüglich des Startdatums einer Medikation, die nicht der Studienbehandlung entsprach, wurde diese sowohl als vorherige als auch als Begleitmedikation gezählt. Die Begleitmedikationen sind nach ATC-Klasse zusammengefasst und in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt (kodiert gemäß WHO*Drug Dictionary* [Version Sep.2022]).

ACE-Inhibitoren: *Angiotensin Converting Enzyme*-Inhibitoren; ARBs: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; BMI: *Body Mass Index*; CT/MRT: Computertomographie/Magnetresonanztomograpahie: ICB: Intrazerebrale Blutung; ICH-Score: *Intracerebral hemorrhage Score*; ICH: Intrakranielle Blutung; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); mITT: *Intention-to-treat* (modifiziert); mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm; PCC: *Prothrombin complex concentrates;* Q1/Q3: Quartil 1/3; SD: Standardabweichung; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 4-17: Medizinische Vorgeschichte der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
N	**239**	**232**
Medizinische Vorgeschichte (SOC) – mSAS-Population, n (%)		
Jegliche medizinische Vorgeschichte	239 (100)	232 (100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (4,6)	11 (4,7)
Augenerkrankungen	29 (12,1)	19 (8,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	39 (16,3)	36 (15,5)
Endokrine Erkrankungen	53 (22,2)	56 (24,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	63 (26,4)	60 (25,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	42 (17,6)	32 (13,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (5,0)	9 (3,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	64 (26,8)	44 (19,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (8,4)	22 (9,5)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (2,5)	2 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (27,2)	53 (22,8)
Erkrankungen des Nervensystems	110 (46,0)	110 (47,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (3,3)	3 (1,3)
Gefäßerkrankungen	207 (86,6)	191 (82,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	59 (24,7)	64 (27,6)
Herzerkrankungen	224 (93,7)	215 (92,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (13,0)	27 (11,6)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	3 (1,3)	9 (3,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (6,7)	20 (8,6)
Psychiatrische Erkrankungen	51 (21,3)	49 (21,1)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (0,4)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63 (26,4)	62 (26,7)
Soziale Umstände	3 (1,3)	5 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	147 (61,5)	141 (60,8)
Untersuchungen	10 (4,2)	12 (5,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (8,4)	18 (7,8)

Studie	**ANNEXA-I**	
Behandlungsarm	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
N	**239**	**232**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.4.1		
n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene und multizentrische Phase-IV-Studie (Clinicaltrials.gov 2018b, Connolly et al. 2024a). Diese wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bei Patient:innen mit akuten ICH nach Einnahme eines oralen FXa Inhibitors zu untersuchen. Nach dem ersten Protokoll-Amendment am 15. April 2020 war die Studienpopulation mittels Änderungen am Einschlusskriterium #3 auf Patient:innen mit akuten ICB als Hauptdiagnose beschränkt worden. Das Zuteilungsverhältnis auf die Behandlungsarme war 1:1.

Die folgende Studienbeschreibung bezieht sich, wie auch das gesamte vorliegende Dossier, ausschließlich auf die für die Nutzenbewertung relevante Label-Population der Studie ANNEXA-I. Bei den erlaubten FXa-Inhibitoren konnte es sich neben Apixaban und Rivaroxaban auch um Edoxaban und Enoxaparin handeln, die jedoch nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst werden. Für die Analyse der modifizierten ITT/SAS-Population (mITT/mSAS-Population) wurden daher alle Patient:innen, die eine Antikoagulation mit Edoxaban oder Enoxaparin erhalten haben, exkludiert. Aufgrund der Einschlusskriterien der ANNEXA-I-Studie sowie dem Anwendungsgebiet von Andexanet alfa, basiert die für das Nutzendossier relevante Evidenz somit auf Patient:innen mit ICB unter Antikoagulation mit den FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban.

Die Studie ANNEXA-I wurde nach einer präspezifizierten Interimsanalyse aufgrund der überlegenen Effektivität von Andexanet alfa im primären Endpunkt am 31. Mai 2023 vorzeitig gestoppt. Da die Analyse des primären Endpunkts „Effektive Hämostase“ den prädefinierten p-Wert von <0,0310 für den Vergleich zwischen Andexanet alfa und der Standardbehandlung erfüllte, wurde die Beendigung der Studie durch das DSMB empfohlen, nachdem 50% der vorgesehenen Studienteilnehmer:innen hinsichtlich der hämostatischen Wirksamkeit adjudiziert worden waren.

Datenschnitte

Da der Einschluss von Patient:innen während der Interimsanalyse fortgesetzt wurde, umfasst die Studie ANNEXA-I zwei Datenschnitte (AstraZeneca 2023):

Der erste Datenschnitt vom 31. Mai 2023 umfasst die Analysen zu Wirksamkeitsergebnissen aller Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in der Studie eingeschlossen wurden (*Primary Efficacy Population*). Die primäre Studienauswertung für die Nutzenbewertung fand basierend auf dem zweiten, dem finalen Datenschnitt vom 18. September 2023 statt, welcher sowohl Analysen zu Wirksamkeits- als auch Verträglichkeitsendpunkten zu allen Patient:innen umfasst, die bis zur Beendigung der Studie eingeschlossen wurden (*Extended Population*). Die entsprechenden Ergebnisse für die patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte dieses Datenschnitts sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse zu weiteren a priori definierten Analysen der *Extended Population* sind Anhang 4-G zu entnehmen. Die in diesem Dossier vorliegenden Ergebnisse aller Endpunkte umfassen ausschließlich die für das Anwendungsgebiet relevante Studienpopulation der Patient:innen nach einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie. Die entsprechenden Analysepopulationen sind demnach als modifiziert (mITT und mSAS) bezeichnet.

Randomisierung

Insgesamt wurden 574 Patient:innen (*Extended Population*) in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 randomisiert. Davon wurden 241 Patient:innen dem Andexanet alfa-Arm und 233 Patient:innen dem Vergleichsarm mit der Standardbehandlung zugeordnet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert, wobei nach den folgenden Faktoren stratifiziert wurde:

- Beabsichtigte Standardbehandlung, falls Patient:in dem Vergleichsarm zugeordnet wird (PCC vs. andere; erst ab Protokoll-Amendment V1 am 15. April 2020)
- Zeit seit Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten; mit der Intention des Ausgleichs potenzieller Imbalanzen zwischen den Behandlungsarmen in Hinblick auf die Baseline-Charakteristika, die als Prädiktor für eine Hämatomexpansion gelten).

Intervention und Vergleichstherapie

Andexanet alfa wurde als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis). Die Wahl des Dosierungsregimes (niedrige/hohe Dosis) richtete sich nach der Dosis und dem Zeitpunkt der Einnahme des vorherig angewendeten FXa-Inhibitors (siehe Tabelle 4-18). Patient:innen mit einer letzten Rivaroxaban-Dosis von <10 mg wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Mit der Behandlung mit Andexanet alfa sollte nicht später als 30 Minuten nach Randomisierung begonnen werden und vorzugsweise innerhalb von 2 Stunden nach Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline. Um diese kurze Zeitspanne zwischen Untersuchung und Behandlungsinitiierung zu ermöglichen, war die Rekonstitution von Andexanet alfa vor Randomisierung erlaubt.

Tabelle 4-18: Auswahl des Dosierungsregimes von Andexanet alfa

FXa-Inhibitor	**Letzte FXa-Inhibitor-Dosis**	**Zeitpunkt der letzten FXa-Inhibitor-Dosis vor Beginn der Andexanet alfa Behandlung**		
		<8 Stunden	**≥8 Stunden**	**<15 Stunden oder Unbekannt[a]**
Apixaban	≤5 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis	Hohe Dosis
	>5 mg	Hohe Dosis		
Rivaroxaban	10 mg	Niedrige Dosis		
	>10 mg	Hohe Dosis		
a: Ausschließlich, falls 1) die lokale Anti-FXa-Aktivität >100 ng/mL für die direkten FXa-Inhibitoren UND 2) die lokale Anti-FXa-Aktivität 2 Stunden vor Einverständniserklärung innerhalb der Standardbehandlung erhoben worden waren				
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)				

Die Standardbehandlung im Vergleichsarm umfasste jede mögliche Behandlung (einschließlich keiner Behandlung), außer Andexanet alfa, die innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung zur Behandlung der intrazerebralen Blutung durchgeführt und von den Prüfärzt:innen und/oder weiteren behandelnden Ärtz:innen als angemessen erachtet wurde.

Studienpopulation

Die im vorliegenden Dossier dargestellte relevante Label-Population der Studie ANNEXA-I umfasste in der mITT-Population 241 Patient:innen im Interventions- und 233 Patient:innen im Vergleichsarm. Insgesamt waren Patient:innen aus 23 Ländern vertreten, wobei der Anteil an Patient:innen aus europäischen Studienzentren bei 88,0% im Andexanet alfa-Arm und 88,4% im Vergleichsarm liegt. Die verbleibenden 12,0% bzw. 11,6% wurden in Nordamerika eingeschlossen. Es waren insgesamt 163 der 474 eingeschlossenen Patient:innen und damit mehr als ein Drittel (34,4%) der Patient:innen in Studienzentren in Deutschland behandelt

worden. Dies betrifft 80 der 241 in den Andexanet alfa-Arm randomisierten Patient:innen (33,2%) und 83 der 233 in den Vergleichsarm randomisierten Patient:innen (35,6%).

Von den 241 Patient:innen im Inverventions- und 233 Patient:innen im Vergleichsarm beendeten jeweils 164 (68,0%) und 169 (72,5%) Patient:innen die Studie wie geplant (siehe Tabelle 4-97). Ein Großteil Studienabbrüche erfolgte aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Andexanet alfa: 23,7%; Standardbehandlung: 21,0%). Deutlich seltener handelte es sich bei dem Grund für den Studienabbruch um eine Krankheitsprogression (Andexanet alfa: 2,9%; Standardbehandlung: 3,9%), die Entscheidung des Patient:innen (Andexanet alfa: 2,1%; Standardbehandlung: 1,3%) oder des Prüfarztes/ der Prüfärztin (Andexanet alfa: 1,2%; Standardbehandlung: 0,4%). Aus anderen Gründen beendeten lediglich 2,1% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm und 0,9% im Vergleichsarm die Studie vorzeitig. Der Anteil an Studienabbrüchen war demnach vergleichbar häufig zwischen den Behandlungsarmen.

Etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen waren männlich (Andexanet alfa-Arm: 53,9%; Vergleichsarm: 50,6%). Der Anteil der Ethnie-1 „weiß“ lag bei 93,5% im Andexanet alfa-Arm und bei 93,0% im Vergleichsarm. Somit waren diese demographischen Merkmale ausgeglichen (siehe Tabelle 4-16).

Das durchschnittliche Alter lag mit 79,3 Jahren im Andexanet alfa-Arm höher als im Vergleichsarm mit 78,6 Jahren. Insgesamt waren mehr als 90% der Studienpopulation mindestens 65 Jahre alt, wobei dies im Andexanet alfa-Arm auf 94,6%, im Vergleichsarm auf 93,1% zutrifft. Auch der Anteil an Patient:innen mit mindestens 75 Jahren, der insgesamt bei mehr als 70% lag, war im Andexanet alfa-Arm mit 75,9% leicht erhöht gegenüber dem Vergleichsarm mit 71,2%. Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag bei 161,13 mmHg im Andexanet alfa-Arm, bei 157,70 mmHg im Vergleichsarm, der diastolische Blutdruck jeweils bei 86,00 mmHg bzw. 84,50 mmHg. Patient:innen mit aktuellem oder ehemaligem Tabakkonsum kamen mit 39,1% verhältnismäßig häufiger im Interventions- als im Vergleichsarm (36,1%) vor. Somit waren Patient:innen, die nach Einschluss mit Andexanet alfa behandelt wurden, tendenziell stärker vorbelastet in Hinblick auf Risikofaktoren für die Grunderkrankung, für die die FXa-Inhibition ursprünglich indiziert war (Burnett et al. 2016, Camm et al. 2010, Steffel et al. 2021, Summers and Sterling 2016, Van Gelder et al. 2024). Zudem deuten das hohe Alter und die medizinische Vorgeschichte auf ein risikobehaftetes Patient:innenkollektiv hin.

Nach dem ersten Protokoll-Amendment am 15. April 2020 war die Studienpopulation mittels Änderungen am Einschlusskriterium #3 von Patient:innen mit akuter ICH auf Patient:innen mit akuter ICB als Hauptdiagnose eingeschränkt worden. Demnach lag bei 91,4% der Patient:innen zur Baseline eine ICB vor. Eine ICH, bei der es sich nicht um eine ICB handelte, lag bei 10,4% der Patient:innen im Interventions- und bei 6,4% der Patient:innen im Vergleichsarm vor. Jeweils für einen:eine Patient:in pro Behandlungsarm gibt es keine Information zur näheren Lokalisation der intrakraniellen Blutung, die zum Einschluss geführt hat. 12,4% der Blutungen im Andexanet alfa-Arm und 13,7% der Blutungen im Vergleichsarm waren traumatisch. Somit war die Verteilung in Hinblick auf die primäre Blutungslokalisation gemäß Zentrallabor sowie die Art der Schädigung zwischen den Behandlungsarmen nahezu ausgeglichen.

Die beabsichtige Standardbehandlung wurde in der Studie ANNEXA-I zur Baseline vor Randomisierung von den Prüfärzt:innen dokumentiert und stellte die beste Prüfarzt-basierte Entscheidung zur Therapieoption aus den verfügbaren Standardbehandlungen dar. Die Dokumentation erfolgte anhand der Therapieoptionen „PCC“ vs. „andere“. Bei Randomisierung in den Interventionsarm hatte die Entscheidung der Prüfärzt:innen keinen Einfluss auf die Behandlung der Patient:innen. Die beabsichtigte PCC-Standardbehandlung war mit 66,4% (Andexanet alfa) bzw. 67,0% (Standardbehandlung) zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Ebenfalls ausgeglichen war der Patient:innenanteil in Hinblick auf den zuvor angewendeten FXa-Inhibitor: 67,2% bzw. 67,8% für Apixaban und 32,8% bzw. 32,2% für Rivaroxaban jeweils im Interventions- und Vergleichsarm. Die Anwendung des vorherigen FXa-Inhibitors beruhte in beiden Behandlungsarmen vorrangig auf der Indikation Vorhofflimmern mit 85,5% im Andexanet alfa-Arm und 82,4% im Vergleichsarm. Während die Prävention venöser Thromboembolien mit 5,0% bzw. 6,9% und die Behandlung venöser Thromboembolien mit 3,3% bzw. 6,9% jeweils etwas seltener im Interventionsarm die Indikation für den FXa-Inhibitor darstellten, war die Behandlung von arteriellen Thromboembolien mit 2,5% bzw. 0,4% häufiger im Andexanet alfa- als im Vergleichsarm dokumentiert.

Die Krankheitscharakteristika lassen im Interventionsarm auf eine verhältnismäßig größere Dynamik der Blutung schließen: Das Hämatomvolumen war zur Baseline im Andexanet alfa-Arm mit einem Median von 11,05 mL gegenüber dem Vergleichsarm mit 9,02 mL erhöht. Bei näherer Betrachtung einzelner Schwellenwerte zeigte sich, dass im Andexanet alfa-Arm 14,9% der Patient:innen ein durchschnittliches Hämatomvolumen zur Baseline von ≥30 mL – <60 mL aufwiesen und 6,2% der Patient:innen von ≥60 mL. Bei Patient:innen des Vergleichsarms betrug dieser Anteil 12,1% bzw. 4,7%. Außerdem zeigte sich, dass auch mehr Patient.innen des Andexanet alfa-Arms (53,5%) als Patient:innen des Vergleichsarms (46,6%) ein Hämatomvolumen ≥9,90mL zur Baseline aufwiesen. Einen erhöhten ICH-Score von ≥3 wiesen 15,8% der Patient:innen des Andexanet alfa-Arms und 12,4% der Patient:innen des Vergleichsarms auf.

Zudem deuten die zeitlichen Komponenten, die in den jeweiligen Behandlungsarmen zur Baseline erhoben wurden, auf einen akuteren Handlungsbedarf im Interventionsarm hin: Im Andexanet alfa-Arm betrug die Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline im Median 134,0 Minuten (<180 Minuten bei 62,2% der Patient:innen) und im Vergleichsarm 151,0 Minuten (<180 Minuten bei 61,4% der Patient:innen). Bei 9,4% der Patient:innen des Andexanet alfa-Arms und bei 8,2% der Patient:innen des Vergleichsarms lag die Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Untersuchung der Blutung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline bei <180 Minuten. Damit übereinstimmend lag die Zeit von Symptombeginn bis zur Behandlung im Median bei 3,94 Stunden im Interventionsarm und im Vergleichsarm bei 4,23 Stunden. Die Zeit von der Hospitalisierung bis zur Behandlung lag im Median bei 2,08 Stunden (Andexanet alfa) und 2,33 Stunden (Standardbehandlung). Die Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung betrug im Median 9,44 Stunden (Andexanet alfa) bzw. 9,67 Stunden (Standardbehandlung) und war somit relativ vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

Bei 39,2% der Patient:innen des Andexanet alfa-Arms und bei 40,3% der Patient:innen des Vergleichsarms betrug die Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung <8 Stunden. Analog war auch die Zeit von der Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline bis zur Behandlung im Median 1,47 Stunden im Andexanet alfa-Arm und 1,63 Stunden im Vergleichsarm. Insgesamt fehlten aber auch entsprechende Angaben häufiger im Interventionsarm. In der Gesamtschau scheint bei Patient:innen des Interventionsarms tendenziell ein schnellerer Be-/Handlungsbedarf vorgelegen zu haben. Zudem ließ sich eine geringere Anti-FXa-Aktivität im Interventionsarm beobachten. Diese lag im Durchschnitt bei 142,55 ng/mL im Andexanet alfa-Arm und bei 165,61 ng/mL im Vergleichsarm. Ähnlich verhielt es sich im Hinblick auf den Median (112,55 ng/mL vs. 135,90 ng/mL), unabhängig vom vorherigen FXa-Inhibitor (Apixaban: 103,85 ng/mL vs. 121,00 ng/mL; Rivaroxaban: 161,95 ng/mL vs. 192,75 ng/mL). Lediglich 6,6% der Patient:innen des Andexanet alfa-Arms wiesen eine Anti-FX-Aktivität <30 ng/mL und 70,4% von ≥75 ng/mL auf. Im Vergleichsarm lag der Anteil der Patient:innen mit entsprechenden Baselinewerten bei 5,2% bzw. 75,6%. Im Andexanet alfa-Arm wiesen 93,4% der Patient:innen eine Anti-FXa-Aktivität ≥30 ng/mL (Vergleichsarm 94,8%) und 29,6% der Patient:innen eine Anti-FX-Aktivität <75 ng/mL (Vergleichsarm 24,4%) zur Baseline auf.

Alle Patient:innen beider Behandlungsarme wiesen mindestens eine Vorerkrankung auf. Bei dem Großteil der Patienten:innen handelte es sich um kardiovaskuläre Vorerkrankungen. So hatten im Andexanet alfa-Arm 93,7% und im Vergleichsarm 92,7% eine Herzerkrankung. Eine vorherige Gefäßerkrankung wurde bei 86,6% im Andexanet alfa-Arm und bei 82,3% im Vergleichsarm während der Anamnese festgestellt. Weiterhin wurden für ein Großteil der Studienpopulation Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Interventionsarm: 61,5%; Vergleichsarm: 60,8%) und Erkrankungen des Nervensystems (Interventionsarm: 46,0%; Vergleichsarm: 47,4%) dokumentiert. Weitere andere Vorerkrankungen erstrecken sich auf weniger als 50% der Studienpopulation und sind Tabelle 4-17 gemäß entsprechender SOC zu entnehmen. Die medizinische Vorgeschichte aller Patient:innen aufgeschlüsselt nach SOC und PT ist in Anhang 4-G ausführlich dargestellt.

Gegenüber dem Vergleichsarm deutet sich in der Gesamtschau für die Patient:innen im Interventionsarm zur Baseline eine erhöhte Blutungsdynamik sowie eine stärkere Vorbelastung hinsichtlich der FXa-indizierenden Grunderkrankung an.

Endpunkte

Alle Analysen im vorliegenden Dossier basieren auf der für die Nutzenbewertung relevanten Label-Population der Studie ANNEXA-I. Aufgrund der Einschlusskriterien der ANNEXA-I Studie liegen somit die Analyseergebnisse von Patient:innen mit ICB nach Einnahme der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zur Antikoagulation vor, basierend auf der mITT- (Wirksamkeitsergebnisse; alle Patient:innen gemäß Randomisierung) bzw. mSAS-Population (Verträglichkeitsergebnisse, einschließlich der Ergebnisse zur Mortalität; alle Patient:innen gemäß Behandlung).

Primärer Endpunkt der Studie ANNEXA-I war das Erreichen einer effektiven Hämostase, basierend auf einem Bewertungssystems aus klinischen und radiologischen Schwellenwerten, die additiv erreicht sein mussten und anhand von drei individuellen Endpunkten definiert waren: (1) keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung **und** (2) keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores um ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung **und** (3) keine Notfalltherapie zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung.

Als sekundärer Endpunkt der Studie ANNEXA-I wurde die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität innerhalb von 2 Stunden nach Randomisierung von Baseline zu Nadir bestimmt.

Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren:

- die Veränderung der Thrombinbildung 12 Stunden nach Randomisierung
- die neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS-Score (Anstieg ≥4 Skalenpunkte) und GCS-Score (Abfall ≤2 Skalenpunkte) 24 Stunden nach Randomisierung
- der Anteil an Patient:innen mit neurologischer Verschlechterung definiert als NIHSS-Score von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung
- die Veränderung des NIHSS-Scores von Baseline bis 72 Stunden nach Randomisierung
- die Veränderung des GCS-Scores von Baseline bis 72 Stunden nach Randomisierung
- die Veränderung des mRS-Scores von Baseline bis Tag 30 nach Randomisierung
- der Anteil an Patient:innen mit Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung
- eine Korrelationsanalyse zwischen der Anti-FXa-Aktivität und dem Erreichen einer effektiven Hämostase.

Bei der prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität sowie der Veränderung der Thrombinbildung handelt es sich um Surrogat-Parameter, die im vorliegenden AWG jedoch von besonderer Relevanz sind, sodass die Darstellung im vorliegenden Dossier ergänzend erfolgt. Die Korrelationsanalyse zwischen der Anti-FXa-Aktivität und dem Erreichen einer effektiven Hämostase wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz jedoch nicht dargestellt. Die Veränderungen des mRS-Scores über die Zeit wird nur in Anhang 4-G dargestellt, da der Baseline-Wert in der Studie ANNEXA-I nur retrospektiv erhoben wurde und somit lediglich den Zustand der Patient:innen vor dem erkrankungsbezogenen Ereignis dokumentiert. Insofern liegt für den mRS-Score zur Baseline kein adäquater Vergleichswert vor, um Veränderungen 30 Tage nach Randomisierung in Hinblick auf eine Verbesserung oder Verschlechterung bewerten zu können. Für das vorliegende Dossier fand am 24. Februar 2023 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 der AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2022-B-337). Gemäß der Niederschrift der G-BA-Beratung wurde darauf hingewiesen, dass

auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten der effektiven Hämostase (Bewertungssystem des primären Endpunkts) im Dossier darzulegen sind (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Entsprechend werden die individuellen Endpunkte separat dargestellt. Der Anteil an Patient:innen mit keiner Hämatomexpansion >35% war in der Studie ANNEXA-I als Endpunkt „Effektive Hämostase, ausschließlich beruhend auf bildgebenden Verfahren“ als weiterer Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert. Da der Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung dargestellt wird, sind die Ergebnisse zum Endpunkt der Studie „Patient:innen mit Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ aufgrund der redundanten Aussagekraft des Kehrwertergebnisses nur in Anhang 4-G dargestellt. Analog werden die Ergebnisse des Endpunkts der Studie „Anteil an Patient:innen mit neurologischer Verschlechterung definiert als NIHSS-Score von ≥7 Skalenpunkten“ nur in Anhang 4-G abgebildet, aufgrund der in 4.3 erfolgten Darstellung des Anteils an Patient:innen, die keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten aufwiesen, dem zweiten Kriterium im Bewertungssystem des primären Endpunkts entsprechend.

Weiterhin können die in der Studie ANNEXA-I erhobenen Endpunkte zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EQ-5D (VAS) sowie der uw-mRS-Score nicht dargestellt werden, da keine geeigneten Baseline-Werte erhoben wurden und der Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht adäquat abgebildet werden kann.

Im Rahmen der Verträglichkeit wurden neben den unerwünschten Ereignissen, mit besonderem Augenmerk auf die thrombotischen Ereignisse als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI), auch die Anzahl an invasiven intrakraniellen Ereignissen, die initiale Hospitalisierungsdauer und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie die Re-Hospitalisierungsrate und -dauer erhoben. Der Endpunkt “Invasive intrakranielle Eingriffe“ wird in der Nutzendimension „Morbidität“ dargestellt, da ein invasiver intrakranieller Eingriff als Verschlechterung des Zustands der Patient:innen ausgehend von der Grunderkrankung und nicht als Sicherheitssignal der Intervention anzusehen ist. Ebenfalls im Rahmen der Verträglichkeit wurden die 30Tage-Mortalitätsrate sowie die Mortalitätsrate während der Hospitalisierung und die Mortalität infolge von blutungsbedingten Ereignissen erfasst. Hinzukommend ist die Immunogenität hinsichtlich FX, FXa und Andexanet alfa in der Studie ANNEXA-I erhoben worden, die aufgrund eines zu geringen Datensatzes jedoch nicht anhand von Effektschätzern analysiert werden konnte.

Detaillierte Informationen zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ANNEXA-I sind Anhang 4-E zu entnehmen.

Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauern in der Studie ANNEXA-I waren sowohl für die Wirksamkeits- als auch die Verträglichkeitsendpunkte der *Extended Population* vergleichbar.

Die Studiendauer belief sich im Median auf 31 Tage für Patient:innen des Andexanet alfa-Arms und 32 Tage für Patient:innen des Vergleichsarms. Aufgrund der Untersuchung einer akuten und temporären Intervention war die Studiendauer für mind. 30 und bis zu 37 Tage geplant.

Die mediane Beobachtungsdauer für den primären Endpunkt lag in beiden Studienarmen bei 11,9 Stunden. Für die Erhebung der skalenbasierten Endpunkte gemäß NIHSS und GCS betrug die mediane Beobachtungsdauer jeweils 69,5 Stunden im Andexanet alfa-Arm und 70,0 Stunden im Vergleichsarm bzw. 71,7 Stunden im Andexanet alfa-Arm und 71,8 Stunden im Vergleichsarm.

Für die Mortalität lag die mediane Beobachtungsdauer bei 30,1 Tagen im Andexanet alfa-Arm und bei 30,4 Tagen im Vergleichsarm. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse betrug die mediane Beobachtungsdauer 32,0 Tage in beiden Studienarmen.

Die mediane Beobachtungsdauer für die Behandlungsdauer lag bei 135 Minuten im Andexanet alfa-Arm und bei 30 Minuten im Vergleichsarm, entsprechend der Dauer der jeweiligen Behandlungen.

Tabelle 4-19: Beobachtungsdauern der Wirksamkeitsendpunkte der Studie ANNEXA-I

Studie	**ANNEXA-I**	
Gruppe	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
***Intention-to-treat* (mITT)-Population**		
Studiendauer[a] (Tage)		
N	241	233
n	241	233
Fehlend	0	0
Mittelwert (SD)	28,0 (12,81)	28,6 (13,45)
Median (Minimum; Maximum)	31,0 (1; 80)	32,0 (1; 102)
Q1; Q3	21,0; 36,0	26,0; 35,0
Effektive Hämostase[b] (Stunden)		
N	241	233
n	231	228
Fehlend	10	5
Mittelwert (SD)	11,7 (1,33)	11,8 (1,29)
Median (Minimum; Maximum)	11,9 (0; 17)	11,9 (2; 23)
Q1; Q3	11,3; 12,2	11,4; 12,1
NIHSS-Score[c] (Stunden)		
N	241	233
n	232	231
Fehlend	9	2
Mittelwert (SD)	49,0 (28,68)	48,9 (28,74)
Median (Minimum; Maximum)	69,5 (2; 89)	70,0 (2; 85)
Q1; Q3	12,4; 72,1	12,2; 72,1

Studie	**ANNEXA-I**	
Gruppe	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
GCS-Score[c] (Stunden)		
N	241	233
n	166	159
Fehlend	75	74
Mittelwert (SD)	63,9 (19,82)	67,0 (15,77)
Median (Minimum; Maximum)	71,7 (0; 81)	71,8 (2; 85)
Q1; Q3	69,1; 72,4	70,2; 72,6
Quellen: Anhang 4-G Tabelle 1.6.1		
Patient:innen sind als „fehlend“ eingestuft, falls kein bewertbares Datum oder bewertbarer Zeitpunkt für eine Messung verfügbar war. a: Die Studiendauer ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Studienbeendigung oder dem vorzeitigen Studienabbruch. b: Das *Follow-Up* des Endpunkts „Effektive Hämostase“ ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur minimalen Zeit des Todes innerhalb der ersten 15 Stunden nach Randomisierung, der 12-Stunden-Visite des NIHSS oder des CT-Scans/MRTs nach 12-Stunden. c: Das *Follow-Up* ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten erfolgten Messzeitpunkt.		
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GCS: *Glasgow Coma Scale*; (m)ITT: (Modifizierte) *Intention to Treat*; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; Q1/Q3: Quartil 1/3; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauern der Verträglichkeitsendpunkte in der Studie ANNEXA-I

Studie	**ANNEXA-I**	
Gruppe	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Sicherheitspopulation (mSAS)		
Mortalität[a] (Tage)		
N	239	232
n	239	232
Fehlend	0	0
Mittelwert (SD)	26,2 (10,99)	26,0 (11,07)
Median (Minimum; Maximum)	30,1 (0; 37)	30,4 (0; 37)
Q1; Q3	20,2; 34,1	22,7; 33,2
Unerwünschte Ereignisse[b] (Tage)		
N	239	232
n	239	232
Fehlend	0	0
Mittelwert (SD)	28,3 (12,57)	28,4 (13,53)
Median (Minimum; Maximum)	32,0 (1; 80)	32,0 (1; 102)
Q1; Q3	22,0; 36,0	24,0; 35,0

Studie	ANNEXA-I	
Gruppe	**Andexanet alfa**	**Standardbehandlung**
Gesamtbehandlungsdauer[c] (Stunden)		
N	239	232
n	238	183
Fehlend	1	49
Mittelwert (SD)	136,6 (13,23)	46,6 (94,18)
Median (Minimum; Maximum)	135,0 (40; 178)	30,0 (1; 1200)
Q1; Q3	135,0; 139,0	15,0; 60,0
Quellen: Anhang 4-G Tabelle 1.6.2		
Patient:innen sind als „fehlend“ eingestuft, falls kein bewertbares Datum oder bewertbarer Zeitpunkt für eine Messung verfügbar war. a: Die Mortalität ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Studienbeendigung, dem Behandlungsende oder der Randomisierung, oder der Randomisierung +37 Tage, je nachdem, was zuerst eintrat. b: Das *Follow-Up* für unerwünschte Ereignisse ist definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Behandlungsende oder dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat. c: Die Behandlungsdauer für Andexanet alfa ist definiert durch den i. v. Gesamtinitialbolus und die i. v. Infusionsbehandlung.		
i. v.: intravenös; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; (m)SAS: (Modifiziertes) *Safety Analysis Set*; Q1/Q3: Quartil 1/3; SD: Standardabweichung;		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse der ANNEXA-I-Studie sind in Hinblick auf die Label-relevante Studienpopulation und die erfolgte Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Ergebnisse stammen aus insgesamt 127 Studienzentren in 23 Ländern in Nordamerika (Kanada und USA) und Europa. Israel wurde gemäß Studienbericht Europa zugeordnet. Insgesamt entfielen 109 Studienzentren (85,8%) auf Europa und davon 27 Studienzentren (24,8%) auf Deutschland. Zudem wurden 88,2% der Patient:innen in europäischen Studienzentren und 163 der 474 eingeschlossenen Patient:innen und damit mehr als ein Drittel (34,4%) der gesamten Label-relevanten Studienpopulation in Studienzentren in Deutschland behandelt. Hiervon wurden 80 von insgesamt 241 Patient:innen im Andexanet alfa-Arm (33,2%) und 83 von insgesamt 233 Patient:innen im Arm der Standardbehandlung (35,6%) behandelt.

Mehr als 70% der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen waren älter als 75 Jahre (Andexanet alfa: 75,9%; Standardbehandlung: 71,2%), mehr als 90% über 65 Jahre alt (Andexanet alfa: 94,6%; Standardbehandlung: 93,1%). Das mediane Alter betrug in beiden Behandlungsarmen um die 80 Jahre. Dies lässt sich auf das hohe Durchschnittsalter der Patient:innen in der deutschen Versorgungsrealität, bei denen eine Indikation für direkte FXa-Inhibitoren besteht, übertragen. So beträgt beispielsweise der Anteil der über 60-Jährigen bei

Erstimplantation einer Hüft-Endoprothese ca. 79%, bei Knie-Totalendoprothesen-Erstimplantation sogar ca. 83% (aQua – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (aQua) 2015). Weiterhin nimmt die Prävalenz für Vorhofflimmern mit steigendem Lebensalter zu, sodass diese lediglich 0,8% bei Männern und 0,6% bei Frauen im Alter von 55–59 Jahren beträgt und bis auf 17,9% bei Männern und 17,5% bei Frauen in der Altersgruppe der >85-Jährigen ansteigt (Heeringa et al. 2006). Damit einhergehend zeigt sich auch in einer Hochrechnung von Abrechnungsdaten der GKV, basierend auf der Datenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2), dass im Jahr 2022 geschätzt lediglich 13.023 Patient:innen im Alter von 18–29 Jahren eine Verschreibung für Apixaban und/oder Rivaroxaban erhielten, jedoch 419.642 Patient:innen im Alter von 60–69 Jahren, 647.167 Patient:innen im Alter von 70–79 Jahren und 903.359 Patient:innen im Alter von 80–89 Jahren (AstraZeneca GmbH 2025, WIG2 GmbH 2025a, WIG2 GmbH 2025b) (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.3–3.2.6).

Das mittlere Gewicht betrug im Andexanet alfa-Arm 78,1 kg (mittlerer BMI: 26,8 kg/m^2) und im Vergleichsarm 74,7 kg (mittlerer BMI: 26,4 kg/m^2). Gemäß des Mikrozensus 2021 beträgt das durchschnittliche Körpergewicht in der Altersgruppe der 60 – 65-Jährigen 79,8 kg (BMI: 26,9 kg/m^2) (Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2023). Das mittlere Gewicht in der Studie zeigt sich also vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext.

Somit sind die wesentlichen Kriterien zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Hinblick auf die Demographie erfüllt.

Die ICB, als klinisch bedeutsamste Blutungslokalisation in der ANNEXA-I Studie, trat bei 89,6% des Andexanet alfa-Patient:innenkollektivs und bei 94,0% der Patient:innen des Vergleichsarms auf. Andere primäre intrakranielle Blutungslokalisationen führten entsprechend nur bei einem sehr geringen Anteil der Patient:innen zum Studieneinschluss. Ursächlich für die primäre Blutung waren bei 87,6% der Patient:innen des Andexanet alfa-Arms und bei 86,3% der Patient:innen des Vergleichsarm spontane Blutungen. Gemäß des Dresdner NOAK-Registers und des durch die ISTH geförderten internationalen START-Registers tritt ein Großteil der Blutungen spontan auf und nur ein geringer Anteil (15–20%) wird durch Traumata ausgelöst (Beyer-Westendorf et al. 2014, Testa et al. 2018). Ein Vergleich mit der auf der WIG2-Datenbank basierenden Hochrechnung einer Analyse von Abrechnungsdaten der GKV ist hinsichtlich der primären Blutungslokalisation unsachgemäß (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.3–3.2.6), da in der ANNEXA-I-Studienpopulation spezifisch Patient:innen mit einer ICB eingeschlossen wurden. Dem ungeachtet deckt sich die Blutungsursache mit den Ergebnissen der Analyse: So lag eine nicht-traumatische (spontane) Blutungsursache bei 107 von 117 identifizierten Patient:innen mit ICB (91,5%) vor (WIG2 GmbH 2025a, WIG2 GmbH 2025b).

Weiterhin standen zwei Drittel der Patient:innen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter Apixaban Therapie. Folglich wurde ein knappes Drittel der Patient:innen vor Einschluss mit Rivaroxaban behandelt. Dass diese Verteilung der Behandlungsrealität entspricht, wird auch aus der Hochrechnung der Analyse von Abrechnungsdaten der GKV, basierend auf der

WIG2-Datenbank, deutlich: Im Jahr 2022 haben 1.592.120 Patient:innen ausschließlich Apixaban zur Antikoagulation erhalten und lediglich 856.094 Patient:innen ausschließlich Rivaroxaban. Zudem nimmt der Anteil an Patient:innen, der sich unter einer Apixaban-Therapie befindet mit steigendem Lebensalter zu. So erhielten im Jahr 2022 630.249 Patient:innen in der Altersgruppe der 80–89-Jährigen Apixaban und lediglich 261.084 Patient:innen Rivaroxaban, was einem Anteil von 29,3% entspricht (AstraZeneca GmbH 2025, WIG2 GmbH 2025a, WIG2 GmbH 2025b) (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.3–3.2.6).

Das Patient:innenkollektiv der Studie ANNEXA-I erhielt die direkten FXa-Inhibitoren vorrangig aufgrund der Indikationen Vorhofflimmern, der Prävention venöser Thromboembolien sowie der Behandlung venöser und arterieller Thromboembolien. Dies entspricht den Indikationen, für die Apixaban und Rivaroxaban in Deutschland zugelassen sind (Bayer AG 2024a, Bayer AG 2024b, Bayer AG 2024c, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025a, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b).

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV vom 24. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-337) hat der G-BA als zVT eine Therapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe kann insbesondere Prothrombinkonzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Ferner erläutert der G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass die Patient:innen gleichzeitig optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Der Vergleichsarm der Studie ANNEXA-I umfasst jegliche Therapie (einschließlich keiner Therapie), außer Andexanet alfa. Damit bilden die Behandlungsoptionen des Vergleichsarms die vom G-BA festgelegte zVT ab. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass Andexanet alfa zum aktuellen Zeitpunkt das einzig zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist (AstraZeneca AB 2023). Hingegen umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für Andexanet alfa ausschließlich im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zugelassene Behandlungsmaßnahmen.

Der Vergleichsarm der Studie ANNEXA-I spiegelt den deutschen Versorgungskontext bei fehlender Verfügbarkeit von Andexanet alfa und die vom G-BA benannte zVT wider (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b).

Fazit

Die ANNEXA-I Studie schließt Patient:innen vorrangig aus europäischen (88,2% der Patient:innen) und zu mehr als einem Drittel aus Studienzentren in Deutschland ein. Des Weiteren stimmen unter anderem die Alters- und Gewichtsverteilung der Studienpopulation, die Verteilung der Apixaban- und Rivaroxaban-behandelten Patient:innen und die Standardbehandlung im Vergleichsarm mit dem deutschen Versorgungskontext überein. Zudem erfüllt der Vergleichsarm in ANNEXA-I die Kriterien der zVT und erlaubt somit einen sachgerechten Vergleich mit der Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Aufgrund vorgenannter Gründe erfüllt die Studie ANNEXA-I wesentliche Anforderungen für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ANNEXA-I	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene, multizentrische Phase-IV-Studie. Die Studienpopulation wurde in einem 1:1 Verhältnis in Interventions- und Vergleichsarm unter adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz randomisiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine *interactive response technology* (IRT). Die Stratifizierung erfolgte nach der beabsichtigten Behandlung bei hypothetischer Randomisierung in den Vergleichsarm sowie der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, da die Zeit von Symptombeginn bis zur klinischen Vorstellung von 3 Stunden mit einem erhöhten Risiko für eine Hämatomexpansion assoziiert ist (Brott et al. 1997, Salman et al. 2018). Aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen, die im Vergleichsarm zur Verfügung standen, war eine Verblindung der behandelnden Prüfärzt:innen und dem in der Behandlung involvierten Studienpersonal nicht möglich. Dem ungeachtet war der Sponsor der Studie, das Zentrallabor sowie das unabhängige EAC gegenüber der Gruppenzuteilung und der Anti-FXa-Aktivität zur Baseline verblindet. Zudem sind die skalenbasierten Endpunkte zur Baseline vor Randomisierung erhoben worden. Weiterhin waren auch die Endpunkterheber:innen teilweise gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet. Die Studienpopulation war gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet, jedoch befinden sich Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren intrazerebralen Blutung in einer Notfallsituation, in der von einer Einschränkung des neurologischen Zustands auszugehen ist. Zudem erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte. Es werden nur vorab definierte Endpunkte berichtet. Weiterhin ergibt sich kein Anhaltspunkt für

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es liegen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können.

Daher wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
ANNEXA-I	**ja[a]**	**ja**	**nein[b]**	**ja**
a: Die Mortalität ist in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt auf Basis der Safety Population erhoben worden und findet sich daher unter den Endpunkten der Nutzendimension „Verträglichkeit“ wieder. b: Für die in der Studie ANNEXA-I erhobenen Endpunkte der Nutzendimension „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ EQ-5D VAS und uw-mRS fehlen geeignete Baseline-Werte.				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Morbidität: Effektive Hämostase – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Effektive Hämostase“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Bei diesem Endpunkt handelt es sich um ein Bewertungssystem. Das Erreichen der effektiven Hämostase war definiert als die Erfüllung von drei verschiedenen Schwellenwerten, die additiv erreicht werden mussten, basierend auf den folgenden individuellen Endpunkten: (1) keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung **und** (2) keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung **und** (3) keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Die Beurteilung einer effektiven Hämostase wurde von dem unabhängigen und verblindeten EAC durch die Nutzung eines Bewertungssystems, das auf Grundlage der Studie von Sarode et al. entwickelt (Sarode et al. 2013) und in den Leitlinien

der ISTH zu hämostatischen Endpunkten aktualisiert wurde (Khorsand et al. 2016), überwacht. Aufgrund der fehlenden direkten Messmethodik für eine effektive Hämostase, repräsentiert das Bewertungssystem basierend auf Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz seiner objektiv messbaren und standardisierten, klinischen und radiologischen Endpunkte die bestverfügbare Erhebungs- und Evaluierungsmöglichkeit zu Veränderungen im Umfang und Schweregrad von Hirnblutungen im Studienverlauf.

Dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einer guten oder exzellenten Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung, definiert als Erreichen einer effektiven Hämostase. Die effektive Hämostase wurde als „gut" bewertet, wenn neben dem Erfüllen des Endpunkts 2 (keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten nach 12 Stunden) und des Endpunkts 3 (keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung) die maximale Hämatomexpansion um >20%, jedoch ≤35% gegenüber Baseline zu jeglichem Zeitpunkt zwischen der Beendigung der zugewiesenen initialen Behandlung und 12 Stunden nach Randomisierung war. Eine Bewertung mit „exzellent" erfolgte, sofern die Endpunkte 2 und 3 ebenfalls erfüllt waren, jedoch die maximale Expansion des Hämatomvolumens ≤20% gegenüber Baseline 12 Stunden nach Randomisierung betrug (Tabelle 4-5). Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse mit einer *Worst-Case*-Imputation dargestellt und im Folgenden als „konservativer Ansatz" bezeichnet (vgl. Abschnitt 4.2.5.4). Bei diesem Vorgehen wird für Patient:innen ohne bewertbaren hämostatischen Status im Interventionsarm das Verfehlen des Endpunkts als Ergebnis angenommen und imputiert. Währenddessen wird für Patient:innen ohne bewertbaren hämostatischem Status im Vergleichsarm ein Erreichen dieses Endpunkts als Ergebnis imputiert.

Keine Hämatomexpansion >35%

Aufgrund der hohen klinischen Bedeutung der Hämatomexpansion gilt die volumetrische Messung mittels CT/MRT als die eindeutigste Methode zur Bewertung einer effektiven Hämostase und stellte die primäre Bewertungsgrundlage dieses Endpunkts dar. Die Bildgebung wurde zur Baseline und 12 Stunden nach der Randomisierung durch das verblindete Zentrallabor durchgeführt. Die klinische Bewertung erfolgte durch das Studienpersonal, welches ebenfalls gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet war. Zur Minimierung von möglichen technischen Diskrepanzen sollte für beide Zeitpunkte dieselbe Bildgebungsmethode verwendet werden. Zusätzliche bildgebende Verfahren konnten nach Ermessen der Prüfärzt:innen während der Studie jederzeit durchgeführt werden und sollten im Falle einer klinischen Verschlechterung in Betracht gezogen werden. Um den Einfluss des Blutdrucks auf die Hämatomexpansion zu minimieren, sollten die Prüfärzt:innen den systolischen Blutdruck auf einen Zielwert von 140 mmHg einstellen.

Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten

Zur Beurteilung einer Veränderung des neurologischen Zustands eignet sich in akuten Situationen und insbesondere zur Erfassung von fokalen neurologischen Veränderungen die Verwendung des NIHSS-Scores. Basierend auf 13 Kriterien zu insgesamt 11 Items werden im Rahmen der NIHSS den einzelnen Komponenten des neurologischen Zustands ein Wert von 0–4 (abhängig vom Item sind Werte <4 möglich) zugewiesen, wobei ein Wert von 0 mit einer fehlenden Symptomatik einhergeht, hingegen mit steigenden Punktwert das Maß an Beeinträchtigung zunimmt (Tabelle 4-6). Insgesamt ergibt sich hieraus ein Gesamtscore zwischen 0–42 Skalenpunkten zur Beurteilung des neurologischen Zustands in seiner Gesamtheit. Zur Bewertung des Vorliegens einer effektiven Hämostase wurde der NIHSS-Score vom Studienpersonal zur Baseline unverblindet und 12 Stunden nach Randomisierung verblindet erhoben. Ein Schwellenwert für die Beurteilung einer neurologischen Verschlechterung von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung ist als konservativ anzusehen und entspricht einer Veränderung um 15% der Spannweiten der NIHSS.

Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

Die Notwendigkeit einer Notfalltherapie war bei anhaltenden oder wieder auftretenden Blutungen in Abhängigkeit der Entscheidung der Prüfärzt:innen gegeben und wurde objektiv durch eine nachweisliche Hämatomexpansion (definiert als jegliche Expansion seit Baseline von >35%) bewertet. Unabhängig davon konnte jegliche Therapie, außer Andexanet alfa, jederzeit eingesetzt werden, um eine Verschlechterung der Patient:innen zu behandeln. Eine

	Notfalltherapie war definiert als jegliche Administration von Blutprodukten (Ausnahme: Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate), prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren (z. B. 3F-PCC und PPSB, aPCC, rfVIIa, Blutplasma, FFP, FEIBA® und Vollblut) oder systemischen hämostatischen Therapien (z. B. systemische Antifibrinolytika wie Aminocapronsäure oder andere systemische hämostatische Arzneimittel, außer Tranexamsäure) zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Erfolgte Notfalltherapien wurden als Behandlungsversagen (Bewertung der effektiven Hämostase mit „schlecht“ oder „keine“) gewertet. Zudem wurde auch die ungeplante Durchführung eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung des Hämatoms zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung als Notfalltherapie angesehen und als Behandlungsversagen gewertet. <u>Statistische Analysen</u> Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar war, wurde jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten). Im Fall von Nullzellen wird für die Kalkulation von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

3F-PCC: Drei-Faktor-*Prothrombin complex concentrates*, aPCC: Aktiviertes PCC; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CT/MRT: Computertomographie/Magnetresonanztomographie; EAC: *Endpoint Adjudication Committee*; FFP: Gefrorenes Frischplasma; ICB: Intrazerebrale Blutung; ISTH: Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; rFVIIa: Rekombinanter Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor); PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Effektive Hämostase“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Effektive Hämostase“ handelt es sich um ein Bewertungssystem, das in der Studie ANNEXA-I als primärer Endpunkt erhoben wurde. Dieses Bewertungssystem beruht auf der Erfüllung von drei individuellen Endpunkten: (1) keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung und (2) keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung und (3) keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Im vorliegenden Dossier wurde die Analyse basierend auf der mITT-Population durchgeführt. Die Endpunkterhebungen 1 und 2 erfolgten verblindet. Für die Erhebung von Notfalltherapien (Endpunkt 3) ist eine Verblindung technisch nicht möglich. Die Endpunktbewertung zur Beurteilung einer effektiven Hämostase erfolgte durch das verblindete EAC. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Effektive Hämostase“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung
(Bewertungssystem aus Hämatomexpansion, NIHSS-Score und Notfalltherapien)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Effektive Hämostase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
Patient:innen mit effektiver Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung	151/241 (62,7)	122/233 (52,4)	**1,19 [1,02; 1,39]**	1,53 [1,06; 2,22]	10,08 [1,35; 18,82]	**0,0244**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.1.1						
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. Die Analyse ist anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test						

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Eine effektive Hämostase gemäß den drei Kriterien des Bewertungssystems (keine Hämatomexpansion >35% und keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung sowie keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung) erreichten 12 Stunden nach Randomisierung 62,7% der Patient:innen im Andexanet alfa-Behandlungsarm und 52,4% der Patient:innen im Vergleichsarm. Demnach ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,19 [1,02; 1,39]; p=0,0244).

Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach Randomisierung *(Sensitivitätsanalyse: konservativer Ansatz)*

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Effektive Hämostase (Sensitivitätsanalyse: konservativer Ansatz)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	**Andexanet alfa**	**Standard-behandlung**	**Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[a]**
Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach Randomisierung (Sensitivitätsanalyse: konservativer Ansatz)	151/241 (62,7)	124/233 (53,2)	**1,17 [1,01; 1,37]**	1,48 [1,02; 2,15]	9,22 [0,50; 17,95]	**0,0392**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.1.3						
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. Die Analyse ist anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test						
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Gemäß der Sensitivitätsanalyse mit einem konservativen Ansatz ergibt sich auch dann ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa, wenn fehlende Werte hinsichtlich des Erreichens der effektiven Hämostase zuungunsten von Andexanet alfa und zugunsten der Standardbehandlung imputiert werden. Demnach erreichten

im Andexanet alfa-Arm weiterhin 62,7% der Patient:innen eine effektive Hämostase, während dies im Vergleichsarm unter diesen Annahmen 53,2% der Patient:innen betraf. Daraus ergibt sich ein RR von 1,17 (95-%-KI: [1,01; 1,37]; p=0,0392).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Keine Hämatomexpansion >35% – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Keine Hämatomexpansion >35%“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Der Endpunkt war definiert als keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung. Aufgrund der hohen klinischen Bedeutung der Hämatomexpansion gilt die volumetrische Messung mittels CT/MRT als die eindeutigste Methode zur Bewertung einer effektiven Hämostase und stellte die primäre Bewertungsgrundlage dieses Endpunkts dar. Die Bildgebung wurde zur Baseline und 12 Stunden nach der Randomisierung durch das verblindete Zentrallabor durchgeführt. Die klinische Bewertung erfolgte durch das Studienpersonal, welches ebenfalls gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet war. Zur Minimierung von möglichen technischen Diskrepanzen sollte für beide Zeitpunkte dieselbe Bildgebungsmethode verwendet werden. Zusätzliche bildgebende Verfahren konnten nach Ermessen der Prüfärzt:innen während der Studie jederzeit durchgeführt werden und sollten im Falle einer klinischen Verschlechterung in Betracht gezogen werden. Um den Einfluss des Blutdrucks auf die Hämatomexpansion zu minimieren, sollten die Prüfärzt:innen den systolischen Blutdruck auf einen Zielwert von 140 mmHg einstellen. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patient:innen ohne eine Hämatomexpansion von >35% 12 Stunden nach Randomisierung. Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Anzahl und des Anteils an Patient:innen ohne Hämatomexpansion von >20% 12 Stunden nach Randomisierung ergänzend dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar war, wurde jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten). Im Fall von Nullzellen wird für die Kalkulation von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CT/MRT: Computertomographie/Magnetresonanztomographie; EAC: *Endpoint Adjudication Committee*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ handelt es sich um einen Wirksamkeitsendpunkt, der definiert war als der Anteil an Patient:innen ohne Hämatomexpansion von >35% 12 Stunden nach Randomisierung. Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt basierend auf der mITT-Population dargestellt. Die Endpunkterhebung wurde zur Baseline und 12 Stunden nach der Randomisierung durch das verblindete Zentrallabor durchgeführt. Die klinische Bewertung erfolgte durch verblindetes Studienpersonal und durch das verblindete EAC. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte hindeuten.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Keine Hämatomexpansion >35% zwölf Stunden nach Randomisierung

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >35%“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
Anteil an Patient:innen ohne Hämatom-expansion von >35%	171/241 (71,0)	135/233 (57,9)	**1,22 [1,07; 1,39]**	1,79 [1,22; 2,64]	12,78 [4,39; 21,18]	**0,0031**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.1.2.1						
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. Die Analyse ist anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test						
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Eine Hämatomexpansion von maximal 35% 12 Stunden nach Randomisierung wurde bei 71,0% der Patient:innen des Andexanet alfa-Behandlungsarms und 57,9% der Patient:innen des Vergleichsarms festgestellt. Es ergibt sich somit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,22 [1,07; 1,39]; p=0,0031).

Keine Hämatomexpansion >20% zwölf Stunden nach Randomisierung (*Sensitivitätsanalyse; ergänzend dargestellt*)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Hämatomexpansion >20% (Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
Anteil an Patient:innen ohne Hämatom-expansion von >20% (Sensitivitäts-analyse)	151/241 (62,7)	115/233 (49,4)	**1,27 [1,08; 1,49]**	1,73 [1,19; 2,51]	13,11 [4,35; 21,88]	**0,0037**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.1.2.4						
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. Die Analyse ist anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test						
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Gemäß der Sensitivitätsanalyse ergibt sich auch für die Hämatomexpansion von maximal 20% 12 Stunden nach Randomisierung ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,27 [1,08; 1,49]; p=0,0037). Demnach war dieser Schwellenwert bei 62,7% der Patient:innen des Andexanet alfa-Behandlungsarms und 49,4% der Patient:innen des Vergleichsarms unterschritten.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Der Endpunkt ist definiert durch den Anteil an Patient:innen, die zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung keine Notfalltherapien benötigt bzw. erhalten haben. Die Notwendigkeit einer Notfalltherapie war bei anhaltenden oder wieder auftretenden Blutungen in Abhängigkeit der Entscheidung der Prüfärzt:innen gegeben und wurde objektiv durch eine nachweisliche Hämatomexpansion (definiert als jegliche Expansion seit Baseline von >35%) bewertet. Unabhängig davon konnte jegliche Therapie, außer Andexanet alfa, jederzeit eingesetzt werden, um eine Verschlechterung der Patient:innen zu behandeln. Eine Notfalltherapie war definiert als jegliche Administration von Blutprodukten (Ausnahme: Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate), prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren (z. B. 3F-PCC und PPSB, aPCC, rfVIIa, Blutplasma, FFP, FEIBA® und Vollblut) oder systemischen hämostatischen Therapien (z. B. systemische Antifibrinolytika wie Aminocapronsäure oder andere systemische hämostatische Arzneimittel, außer Tranexamsäure) zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Zudem wurde auch die ungeplante Durchführung eines chirurgischen Eingriffs zur Behandlung des Hämatoms zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung als Notfalltherapie gewertet. Dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar war, wurde jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten). Im Fall von Nullzellen wird für die Kalkulation von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. Die Darstellung des Anteils an Patient:innen mit medikamentöser Therapie als Notfalltherapie erfolgt rein deskriptiv.

3F-PCC: Drei-Faktor-*Prothrombin complex concentrate*; aPCC: Aktiviertes PCC; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CT/MRT: Computertomographie/Magnetresonanztomographie; EAC: *Endpoint Adjudication Committee*; FFP: Gefrorenes Frischplasma; ICH: Intrakranielle Blutung; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; rFVIIa: Rekombinanter Faktor VIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor); PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ handelt es sich um einen Wirksamkeitsendpunkt, definiert durch den Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Der Endpunkt ist im vorliegenden Dossier basierend auf der mITT-Population dargestellt. Eine Verblindung der Endpunkterheber:innen war technisch nicht möglich, jedoch erfolgte die Bewertung durch das verblindete EAC. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte hindeuten.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33 Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
Anteil an Patient:innen ohne Rettungs-maßnahmen zwischen 3 und 12 Stunden nach Rando-misierung	235/241 (97,5)	218/233 (93,6)	**1,04 [>1,00[b]; 1,08]**	2,68 [1,02; 7,06]	3,91 [0,21; 7,62]	**0,0384**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.1.2.3						
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. Die Analyse ist anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test b: 1,0018; p=0,04						
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-34: Anteil an Patient:innen mit medikamentöser Therapie als Notfalltherapie

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa (N=241)	Standardbehandlung (N=233)
	Pat. mit Ereignis n (%)	Pat. mit Ereignis n (%)
Jegliche medikamentöse Therapie als Notfalltherapie	1 (0,4)	8 (3,4)
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.3.1		
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023		
mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; Pat.: Patient:innen		

Der Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung lag im Andexanet alfa-Behandlungsarm bei 97,5% und im Vergleichsarm bei 93,6%. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa mit einem RR von 1,04 (95-%-KI: [1,00; 1,08]; p=0,0384).

Der Anteil an Patient:innen, die eine medikamentöse Therapie als Notfalltherapie erhielten, beläuft sich auf 0,4% im Andexanet alfa-Arm (1 Patient:in) und 3,4% im Vergleichsarm (8 Patient:innen) und musste demnach häufiger unter einer Standardbehandlung initiiert werden als unter Andexanet alfa.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Invasive intrakranielle Eingriffe – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Invasive intrakranielle Eingriffe“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Es wurde die Anzahl an Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung erhoben. Dies umfasste jegliche chirurgischen Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die zur Behandlung des Hämatoms oder seiner Komplikationen angewendet wurden, einschließlich dem Anlegen von Bohrlöchern, Kraniotomien und Legen von intraventrikulären Kathetern. Zur eindeutigen Definition solcher Eingriffe und Verfahren, die nach Randomisierung erlaubt waren, ohne als Protokollabweichung gewertet zu werden, stand den Prüfärzt:innen die folgende beispielhafte Liste zur Verfügung: • Neurologische Eingriffe (z. B. Bohrlöcher, Kraniotomie), die aus einem spezifischen anderen Grund als der Hämatom-Evakuierung indiziert sind (z. B. Überwachung des intrakraniellen Drucks). Hiervon ausgeschlossen sind jegliche Verfahren, die eine Drainage des Hämatoms beabsichtigen oder potenziell einen Effekt auf das Hämatomvolumen haben. • Gelenk-Arthroskopie • Thorakozentese • Perikardpunktion/Drainage • Embolisation • Endoskopie mit Kauterisation/Embolisation • Zystoskopie • Laparozentese • Lumbalpunktion • Koloskopie • CT-gesteuerte Abszessdrainage • Gelenk-Arthrozentese • Perkutane Biopsie Dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit mindestens einem invasiven intrakraniellen Eingriff nach Randomisierung. Dieser Endpunkt wird in der Nutzendimension „Morbidität“ dargestellt, da ein invasiver intrakranieller Eingriff als Verschlechterung des Zustands der Patient:innen ausgehend von der Grunderkrankung und nicht als Sicherheitssignal der Intervention anzusehen ist. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mSAS-Population. Es wurde das RR, die OR und die RD mit dem zugehörigen 95-%-KI und p-Werten unter Verwendung eines zweiseitigen CMH-Tests berechnet. Im Fall von Nullzellen wurde bei dem RR und dem OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, und ein logistisches Regressionsmodell verwendet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CT: Computertomographie; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Invasive intrakranielle Eingriffe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Invasive intrakranielle Eingriffe“ wurde in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erfasst und war definiert als jegliche chirurgische Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die nach Randomisierung zur Behandlung des Hämatoms und/oder seiner Komplikationen angewendet wurden. Der Endpunkt wurde im vorliegenden Dossier basierend auf der mSAS-Population dargestellt. Die invasiven intrakraniellen Eingriffe wurden von den Prüfärzt:innen durchgeführt, die nach Randomisierung für die Behandlung der Patient:innen verantwortlich, und demnach gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet waren. Dem ungeachtet können invasive intrakranielle Eingriffe objektiv erhoben werden und sind nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Daten, die in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erhoben wurden, von einem unabhängigen DSMB überprüft, sodass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen wird. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Invasive intrakranielle Eingriffe“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Invasive intrakranielle Eingriffe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	**Andexanet alfa**	**Standard-behandlung**	**Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[a]**
Anteil an Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung, zur Behandlung des intrakraniellen Hämatoms und/oder dessen Komplikationen	16/239 (6,7)	20/232 (8,6)	0,78 [0,41; 1,46]	0,76 [0,38; 1,51]	-1,93 [-6,73; 2,88]	0,4320
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.4.1						
Analysepopulation: mSAS Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test						
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Ein invasiver intrakranieller Eingriff zur Behandlung des Hämatoms und/oder dessen Komplikationen nach Randomisierung erfolgte im Andexanet alfa-Arm bei 6,7%, im Vergleichsarm bei 8,6% der Patient:innen. Hieraus ergibt sich ein numerischer Trend zugunsten von Andexanet alfa, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (RR [95-%-KI]: 0,78 ([0,41; 1,46]; p=0,4320).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Der Endpunkt war definiert durch die Abwesenheit einer neurologischen Verschlechterung 12 Stunden nach Randomisierung, die bei einer Veränderung des NIHSS-Scores um ≥7 Skalenpunkten gegenüber Baseline vorlag. Zur Beurteilung einer Veränderung des neurologischen Zustands eignet sich in akuten Situationen und insbesondere zur Erfassung von fokalen neurologischen Veränderungen die Verwendung des NIHSS-Scores. Basierend auf 13 Kriterien zu insgesamt 11 Items werden im Rahmen der NIHSS den einzelnen Komponenten des neurologischen Zustands ein Wert von 0–4 (abhängig vom Item sind Werte <4 möglich) zugewiesen, wobei ein Wert von 0 mit einer fehlenden Symptomatik einhergeht, hingegen mit steigenden Punktwert das Maß an Beeinträchtigung zunimmt (Tabelle 4-6). Insgesamt ergibt sich hieraus ein Gesamtscore zwischen 0–42 Skalenpunkten zur Beurteilung des neurologischen Zustands in seiner Gesamtheit. Zur Bewertung des Therapieansprechens wurde der NIHSS-Score vom Studienpersonal zur Baseline unverblindet und 12 Stunden nach Randomisierung verblindet erhoben. Ein Schwellenwert für die Beurteilung einer neurologischen Verschlechterung von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung ist als konservativ anzusehen und entspricht einer Veränderung um 15% der Spannweiten der NIHSS. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung, wobei für Patient:innen, für die am Ende der Beobachtungszeit kein Messwert vorlag, auch kein Ansprechen angenommen wird (Non-Responder-Imputation [NRI]). Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar war, wurde jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten). Im Fall von Nullzellen wird für die Kalkulation von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten“ handelt es sich um einen Wirksamkeitsendpunkt, der definiert war durch die Abwesenheit einer neurologischen Verschlechterung 12 Stunden nach Randomisierung, die anhand einer Veränderung des NIHSS-Scores um ≥7 gegenüber Baseline definiert war. Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier basierend auf der mITT-Population dargestellt. Die Endpunkterhebung erfolgte verblindet und die Bewertung durch das verblindete EAC. Da der Anteil an Patient:innen mit Messwert knapp <95% beträgt, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt (siehe Tabelle Tabelle 4-43). Der Endpunkt bleibt jedoch weiterhin bewertbar, da über 70% der Patient:innen in beiden Behandlungsgruppen einen Messwert aufweisen. Ein hohes Verzerrungspotential kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Keine neurologische Verschlechterung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40 Ergebnisse für den Endpunkt „Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	**Andexanet alfa**	**Standard-behandlung**	**Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[a]**
Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung (NIHSS-Score ≥7) 12 Stunden nach Randomisierung	211/241 (87,6)	201/233 (86,3)	1,01 [0,95; 1,09]	1,11 [0,65; 1,90]	1,22 [-4,84; 7,27]	0,6938
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.1.2.2						
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. Die Analyse ist anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test						
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Der Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung, definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung, lag im Andexanet alfa-Arm bei 87,6%, im Vergleichsarm bei 86,3%. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95-%-KI]: 1,01 [0,95; 1,09]; p=0,6938).

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird dieses Ergebnis in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Der NIHSS-Score wurde zur Baseline sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet sowie 12 und 24 Stunden nach Randomisierung verblindet erhoben. Zur Beurteilung einer Veränderung des neurologischen Zustands eignet sich in akuten Situationen und insbesondere zur Erfassung von fokalen neurologischen Veränderungen die Verwendung des NIHSS-Scores. Basierend auf 13 Kriterien zu insgesamt 11 Items werden im Rahmen der NIHSS den einzelnen Komponenten des neurologischen Zustands ein Wert von 0–4 (abhängig vom Item sind Werte <4 möglich) zugewiesen, wobei ein Wert von 0 mit einer fehlenden Symptomatik einhergeht, hingegen mit steigenden Punktwert das Maß an Beeinträchtigung zunimmt (Tabelle 4-6). Insgesamt ergibt sich hieraus ein Gesamtscore zwischen 0–42 Skalenpunkten zur Beurteilung des neurologischen Zustands in seiner Gesamtheit. Dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur Veränderung des NIHSS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Es wurde jeglicher Messwert nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mittels LS-MW und dem zugehörigen 95-%-KI anhand einer MMRM-Analyse mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die LS-MWD, die SMD und das Hedges‘g herangezogen.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale;* SMD*:* Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores“ handelt es sich um einen Wirksamkeitsendpunkt der Studie ANNEXA-I, der zur Baseline sowie 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung erhoben wurde und im vorliegenden Dossier basierend auf der mITT-Population dargestellt wird. Die Endpunkterhebung erfolgte 12 und 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt, da zur Baseline und im Durchschnitt über die Zeit in beiden Behandlungsarmen Ergebnisse für >95% der ITT-Population vorlagen. Zumindest für einen Teil der Zeitpunkte, zu denen die Endpunkterhebungen nach Randomisierung stattgefunden haben, liegen auch Ergebnisse für >70% der ITT-Population vor, sodass diese Zeitpunkte auch bewertbar sind (siehe Tabelle 4-43). Die niedrigen Rücklaufquoten resultieren möglicherweise aus der Schwere der Blutungsereignisse und der entsprechend akuten Notfallsituation, die für eine vollumfassende Erhebung zu jedem geplanten Visitezeitpunkt patientenindividuell hinderlich gewesen sein können. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Tabelle 4-43: Erhebungsraten für den Endpunkt „Veränderungen des NIHSS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	**Andexanet alfa (N=241)**		**Standardbehandlung (N=233)**	
Zeitpunkt	**n/N**	**Erhebungsrate**	**n/N**	**Erhebungsrate**
Veränderung des NIHSS				
Baseline	239/241	99,17%	231/233	99,14%
2 Stunden nach Randomisierung	156/241	64,73%	159/233	68,24%
3 Stunden nach Randomisierung	223/241	92,53%	227/232	97,84%
6 Stunden nach Randomisierung	220/240	91,67%	220/232	94,83%
12 Stunden nach Randomisierung	225/239	94,14%	222/231	96,10%
24 Stunden nach Randomisierung	151/236	63,98%	152/226	67,26%
72 Stunden nach Randomisierung	143/228	62,72%	142/217	65,44%
Durchschnitt über die Zeit	231/241	95,85%	229/233	95,28%
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.5.1 und 2.5.4				
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 n beschreibt die Anzahl der Patient:innen mit einem verfügbaren Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt N definiert die Anzahl der Patient:innen, die zu Beginn des Visitenzeitfensters noch leben				
mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderungen des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderungen des NIHSS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	**Andexanet alfa (N=241)**			**Standardbehandlung (N=233)**			**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**	
Zeitpunkt	**Pat. mit Messwert n/N$_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**Pat. mit Messwert n/N$_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]**	**SMD[b] [95% KI]**
Baseline	239/239 (100)	10,8 (7,10)	-	231/231 (100)	10,0 (7,21)	-	-	-
2 Stunden nach Randomisierung	155/239 (64,9)	-	0,58 (0,31)	158/231 (68,4)	-	1,67 (0,31)	**-1,09 [-1,95; -0,24] 0,0126**	-0,23 [-0,41; -0,05]
3 Stunden nach Randomisierung	223/239 (93,3)	-	0,75 (0,33)	225/231 (97,4)	-	1,95 (0,33)	**-1,20 [-2,11; -0,29] 0,0099**	-0,24 [-0,42; -0,06]
6 Stunden nach Randomisierung	220/239 (92,1)	-	1,02 (0,38)	219/231 (94,8)	-	1,86 (0,38)	-0,84 [-1,88; 0,21] 0,1156	-0,15 [-0,33; 0,04]
12 Stunden nach Randomisierung	225/239 (94,1)	-	1,61 (0,45)	220/231 (95,2)	-	2,13 (0,46)	-0,52 [-1,77; 0,73] 0,4151	-0,08 [-0,26; 0,11]
24 Stunden nach Randomisierung	151/239 (63,2)	-	1,08 (0,49)	151/231 (65,4)	-	2,06 (0,50)	-0,98 [-2,35; 0,39] 0,1606	-0,13 [-0,31; 0,05]
72 Stunden nach Randomisierung	143/239 (59,8)	-	0,09 (0,54)	141/231 (61,0)	-	1,37 (0,54)	-1,28 [-2,78; 0,22] 0,0939	-0,16 [-0,34; 0,03]

Durchschnitt über die Zeit	231/239 (96,7)	-	0,85 (0,35)	229/231 (99,1)	-	1,84 (0,35)	**-0,98 [-1,95; -0,02] 0,0450**	-0,19 [-0,37; -0,00]

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.5.2 und 2.5.4

Analysepopulation: mITT

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die MMRM-Analyse umfasste jegliche Messwerte nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewendet.

a: gemäß ANCOVA

b: gemäß Hedges'g

ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert ; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patient:innen mit Messwert; $N_{Baseline}$: Anzahl an Patient:innen mit Messwert zur Baseline; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g

In Bezug auf die Veränderungen des NIHSS-Scores bis zu 72 Stunden nach Randomisierung, ergibt sich im Andexanet alfa-Arm ein numerisch durchgehend geringerer relativer Anstieg des Scores gegenüber dem Vergleichsarm über alle Erhebungszeitpunkte. Ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Andexanet alfa ergibt sich für die Veränderungen des NIHSS-Scores gegenüber Baseline nach 2 Stunden (LS-MWD [95-%-KI]: -1,09 Skalenpunkte [-1,95; -0,24]; p=0,0126; SMD [95-%-KI]: -0,23 [-0,41; -0,05]) und nach 3 Stunden (LS-MWD [95-%-KI]: -1,20 Skalenpunkte [-2,11; -0,29]; p=0,0099; SMD [95-%-KI]:-0,24 [-0,42; -0,06]) sowie im Durchschnitt über die Zeit (LS-MWD [95-%-KI]: -0,98 Skalenpunkte [-1,95; -0,02]; p=0,0450; SMD [95-%-KI]: -0,19 [-0,37; -0,00]), wenn auch ohne klinische Relevanz, da das 95-%-KI der SMD nach Hedges‘g jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 und 0,2 liegt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Der GCS-Score wurde zur Baseline sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet sowie 12 und 24 Stunden nach Randomisierung verblindet erhoben. Die GCS wird im klinischen Alltag zur Bewertung der Tiefe und der Dauer von Bewusstseinsveränderungen sowie des komatösen Zustands von Patient:innen mit akuten Hirnverletzungen verwendet. Für die Erhebung des Scores wird zunächst geprüft, ob Umstände vorliegen, die das Öffnen der Augen, die Sprachantwort oder die Bewegung der Patient:innen, wie Verletzungen oder eine Intubation, einschränken. Folgend werden im unstimulierten Zustand der Patient:innen das Augenöffnen, der Sprachinhalt und die Motorik beobachtet. Anschließend findet eine Bewertung nach Stimulation der Patient:innen (akustisch: gesprochene oder gerufene Ansprache; physisch: Druck auf Fingerspitzen, Trapezius oder Foramen supraorbitale) statt, wobei den Kategorien Augenöffnen, Sprachantwort und motorische Antwort jeweils ein Punktwert entsprechend der höchsten beobachteten Reaktion zugeordnet wird (Tabelle 4-7). Hieraus ergibt sich ein zu erreichender Gesamtscore von 3–15 Skalenpunkten, wobei eine Abnahme des Gesamtscores mit einer Verschlechterung des neurologischen Zustands einhergeht. Dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur Veränderung des GCS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Es wurde jeglicher Messwert nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mittels LS-MW und dem zugehörigen 95-%-KI anhand einer MMRM-Analyse mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die LS-MWD, die SMD und das Hedges‘g herangezogen.

GCS: *Glasgow Coma Scale*; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores“ handelt es sich um einen Wirksamkeitsendpunkt der Studie ANNEXA-I, der zur Baseline sowie 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung erhoben wurde. Im vorliegenden Dossier wird dieser basierend auf der mITT-Population dargestellt. Die Endpunkterhebung erfolgte 12 und 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da der Anteil an Patient:innen mit Messwerten in beiden Behandlungsarmen zu allen Erhebungszeitpunkten, außer zur Baseline, <70% betrug (siehe Tabelle 4-47), wodurch die Ergebnisse nicht bewertbar sind. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Tabelle 4-47: Erhebungsraten für den Endpunkt „Veränderungen des GCS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	**Andexanet alfa (N=241)**		**Standardbehandlung (N=233)**	
Zeitpunkt	**n/N**	**Erhebungsrate**	**n/N**	**Erhebungsrate**
Veränderung des GCS-Scores				
Baseline	240/241	99,59%	232/233	99,57%
2 Stunden nach Randomisierung	159/241	65,98%	158/233	67,81%
3 Stunden nach Randomisierung	156/241	64,73%	157/232	67,67%
6 Stunden nach Randomisierung	157/240	65,42%	153/232	65,95%
12 Stunden nach Randomisierung	156/239	65,27%	153/231	66,23%
24 Stunden nach Randomisierung	152/236	64,41%	151/226	66,81%
72 Stunden nach Randomisierung	144/228	63,16%	146/217	67,28%
Durchschnitt über die Zeit	164/241	68,05%	158/233	67,81%
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.6.1 und 2.6.2				
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 n beschreibt die Anzahl der Patient:innen mit einem verfügbaren Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt N definiert die Anzahl der Patient:innen, die zu Beginn des Visitenzeitfensters noch leben				
GCS: *Glasgow Coma Scale;* mITT: *Intention-to-treat* modifiziert				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderungen des Glasgow Coma Scale (GCS)-Scores“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderungen des GCS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	**Andexanet alfa (N=241)**			**Standardbehandlung (N=233)**			**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**	
Zeitpunkt	**Pat. mit Messwert n/$N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**Pat. mit Messwert n/$N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]**	**SMD[b] [95% KI]**
Baseline	240/240 (100)	13,8 (1,80)	-	232/232 (100)	13,6 (2,02)	-	-	-
2 Stunden nach Randomisierung	159/240 (66,3)	-	-0,54 (0,17)	157/232 (67,7)	-	-0,76 (0,17)	0,22 [-0,26; 0,69] 0,3698	0,10 [-0,12; 0,32]
3 Stunden nach Randomisierung	156/240 (65,0)	-	-0,64 (0,19)	156/232 (67,7)	-	-0,92 (0,19)	0,28 [-0,24; 0,80] 0,2852	0,12 [-0,10; 0,34)]
6 Stunden nach Randomisierung	157/240 (65,4)	-	-0,81 (0,20)	152/232 (65,5)	-	-1,00 (0,20)	0,19 [-0,36; 0,73] 0,5011	0,07 [-0,14; 0,29]
12 Stunden nach Randomisierung	156/240 (65,0)	-	-1,34 (0,23)	152/232 (65,5)	-	-1,07 (0,23)	-0,27 [-0,89; 0,35] 0,3946	-0,09 [-0,31; 0,12]
24 Stunden nach Randomisierung	152/240 (63,3)	-	-1,13 (0,24)	150/232 (64,7)	-	-1,17 (0,25)	0,04 [-0,64; 0,72] 0,9008	0,01 [-0,20; 0,23]
72 Stunden nach Randomisierung	144/240 (60,0)	-	-0,98 (0,25)	145/232 (62,5)	-	-1,00 (0,25)	0,01 [-0,67; 0,69] 0,9691	0,00 [-0,21; 0,22]

ANNEXA-I-Studie	**Andexanet alfa (N=241)**			**Standardbehandlung (N=233)**			**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**	
Zeitpunkt	**Pat. mit Messwert n/$N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**Pat. mit Messwert n/$N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]**	**SMD[b] [95% KI]**
Durchschnitt über die Zeit	164/240 (68,3)	-	-0,91 (0,18)	158/232 (68,1)	-	-0,99 (0,18)	0,08 [-0,42; 0,58] 0,7549	0,03 [-0,18; 0,25]

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.6.2 und 2.6.4

Analysepopulation: mITT

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die MMRM-Analyse umfasste jegliche Messwerte nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewendet.

a: gemäß ANCOVA

b: gemäß Hedges'g

ANCOVA: Kovarianzanalyse; GCS: *Glasgow Coma Scale*; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patient:innen mit Messwert; $N_{Baseline}$: Anzahl an Patient:innen mit Messwert zur Baseline; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler ; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g

In Bezug auf die Veränderungen des GCS-Scores bis zu 72 Stunden nach Randomisierung, zeigte sich außer für die Erhebung 12 Stunden nach Randomisierung durchgehend ein numerischer Trend zugunsten von Andexanet alfa in Hinblick auf einen geringeren verhältnismäßigen Abfall des GCS-Scores gegenüber Baseline im Vergleich zur Standardbehandlung. Es zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Effekte. Im Durchschnitt über die Zeit ergibt sich eine LS-MWD von 0,08 Skalenpunkten (95-%-KI: [-0,42; 0,58]; p=0,7549) und eine SMD von 0,03 (95-%-KI: -0,18; 0,25).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)"

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Die neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS und GCS war definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline. Zur Beurteilung einer Veränderung des neurologischen Zustands eignet sich in akuten Situationen und insbesondere zur Erfassung von fokalen neurologischen Veränderungen die Verwendung des NIHSS-Scores. Basierend auf 13 Kriterien zu insgesamt 11 Items werden im Rahmen der NIHSS den einzelnen Komponenten des neurologischen Zustands ein Wert von 0–4 (abhängig vom Item sind Werte <4 möglich) zugewiesen, wobei ein Wert von 0 mit einer fehlenden Symptomatik einhergeht, hingegen mit steigenden Punktwert das Maß an Beeinträchtigung zunimmt (Tabelle 4-6). Insgesamt ergibt sich hieraus ein Gesamtscore zwischen 0–42 Skalenpunkten zur Beurteilung des neurologischen Zustands in seiner Gesamtheit. Die GCS wird im klinischen Alltag zur Bewertung der Tiefe und der Dauer von Bewusstseinsveränderungen sowie des komatösen Zustands von Patient:innen mit akuten Hirnverletzungen verwendet. Für die Erhebung des Scores wird zunächst geprüft, ob Umstände vorliegen, die das Öffnen der Augen, die Sprachantwort oder die Bewegung der Patient:innen, wie Verletzungen oder eine Intubation, einschränken. Folgend werden zunächst im unstimulierten Zustand der Patient:innen das Augenöffnen, der Sprachinhalt und die Motorik beobachtet. Anschließend findet eine Bewertung nach Stimulation der Patient:innen (akustisch: gesprochene oder gerufene Ansprache; physisch: Druck auf Fingerspitzen, Trapezius oder Foramen supraorbitale) statt, wobei den Kategorien Augenöffnen, Sprachantwort und motorische Antwort jeweils ein Punktwert entsprechend der höchsten beobachteten Reaktion zugeordnet wird (Tabelle 4-7). Hieraus ergibt sich ein zu erreichender Gesamtscore von 3–15 Skalenpunkten, wobei eine Abnahme des Gesamtscores mit einer Verschlechterung des neurologischen Zustands einhergeht. Zur Bewertung der neurologischen Verschlechterung erfolgte die Erhebung des NIHSS- und GCS-Scores zur Baseline unverblindet und 24 Stunden nach Randomisierung verblindet. Dargestellt werden Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einem Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline, wobei für Patient:innen, für die am Ende der Beobachtungszeit kein Messwert vorlag, auch kein Ansprechen angenommen wird (Non-Responder-Imputation [NRI]). Zusätzlich werden auch Anzahl und Anteil der Patient:innen der einzelnen Komponenten des binären Endpunkts (Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten, Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten) ergänzend dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit den zugehörigen 95-%-KI und p-Werten. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen den Behandlungen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. In den Fällen, in denen das jeweilige Modell mit Stratifikationsvariable nicht schätzbar war, wurde jeweils auf ein Modell ohne Stratifikationsvariablen zurückgegriffen. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 0,05 beurteilt, stratifiziert anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten). Im Fall von Nullzellen wird für die Kalkulation von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, GCS: *Glasgow Coma Scale*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; NIHSS: *National Insitute of Health Stroke Scale*; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ handelt es sich um einen kombinierten Wirksamkeitsendpunkt der Studie ANNEXA-I, der durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline definiert war. Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier basierend auf der mITT-Population dargestellt. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da der Anteil an Patient:innen mit Messwert in beiden Behandlungsarmen <70% der randomisierten Patient:innen beträgt (siehe Tabelle 4-43 und Tabelle 4-47). Der Endpunkt ist daher als nicht bewertbar einzuschätzen. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und Glasgow Coma Scale (GCS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
Neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS und GCS						
Anteil an Patient:innen mit neurologischer Verschlechterung, definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder einen Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline	47/241 (19,5)	45/233 (19,3)	1,02 [0,71; 1,46]	1,02 [0,65; 1,62]	0,33 [-6,74; 7,40]	0,9273
Einzelkomponenten (ergänzend dargestellt): Anteil an Patient:innen mit						
einem Anstieg des NIHSS-Scores um ≥4 Skalenpunkten von Baseline bis 24 Stunden nach Randomisierung	28/241 (11,6)	37/233 (15,9)	0,74 [0,47; 1,16]	0,70 [0,41; 1,19]	-4,18 [-10,36; 2,00]	0,1847
einem Abfall des GCS-Scores um ≥2 Skalenpunkten von Baseline bis 24 Stunden nach Randomisierung	38/241 (15,8)	35/233 (15,0)	1,06 [0,69; 1,61]	1,07 [0,65; 1,76]	0,85 [-5,62; 7,32]	0,7970

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.4.1, 2.4.2 und 2.4.3

Analysepopulation: mITT

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

Die Analyse ist anhand der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; GCS: *Glasgow Coma Scale*; KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der ANNEXA-I-Studie wurde bei 19,5% der Patient:innen des Andexanet alfa-Arms und bei 19,3% der Patient:innen mit Standardbehandlung eine neurologische Verschlechterung,

definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder einen Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline, festgestellt. Es ergibt sich ein RR von 1,02 (95-%-KI: [0,65; 1,62]; p=0,9273) und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der ergänzenden Darstellung der Einzelkomponenten des Bewertungssystems lässt sich feststellen, dass in Hinblick auf den Anteil an Patient:innen mit einem Abfall des GCS-Scores um ≥2 Skalenpunkten von Baseline bis 24 Stunden nach Randomisierung für 11,6% der Patient:innen im Andexanet alfa-Behandlungsarm und 15,9% der Patient:innen im Vergleichsarm ein Anstieg des NIHSS-Scores um mindestens 4 Skalenpunkte gegenüber der Baseline vorlag. Mit einem RR von 0,74 (95-%-KI: [0,47; 1,16]; p=0,1847) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Anteil an Patient:innen mit einem Abfall des GCS-Scores um mindestens 2 Skalenpunkte liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (RR [95-%-KI]: 1,06 [0,69; 1,61]; p=0,7970).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.9 Morbidität: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität – RCT (*ergänzend dargestellt*)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (*ergänzend dargestellt*)“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Die Anti-FXa-Aktivität wird zur Therapiekontrolle bei der Anwendung von Apixaban und Rivaroxaban angewendet. Zudem schließt eine Anti-FXa-Aktivität im Normbereich eine relevante antikoagulierende Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aus. Daher dient die Anti-FXa-Aktivität als Anhaltspunkt für das Ausmaß der antikoagulierenden Wirkung der FXa-Inhibitoren. In der Studie ANNEXA-I erfolgte die Erhebung der Anti-FXa-Aktivität anhand eines modifizierten Messverfahrens zur Beurteilung der Fähigkeit der Intervention und der Vergleichstherapie, die Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aufzuheben, um die patientenrelevante effektive Hämostase zu erreichen. Es wurde die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität innerhalb von 2 Stunden nach Randomisierung von Baseline zu Nadir mittels Blutplasma-Proben der Patient:innen, die vom Studienpersonal zur Baseline sowie ein und zwei Stunden nach Randomisierung gezogen wurden, bestimmt. Die Auswertung der Anti-FXa-Aktivitätswerte erfolgte unter Zuhilfenahme eines modifizierten chromogenen Assays durch das verblindete Zentrallabor, wobei die obere Bestimmungsgrenze der Anti-FXa-Aktivität 950 ng/mL und die untere Bestimmungsgrenze 4 ng/mL betrug. Ergänzend dargestellt werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung geeigneten adjustierten Analysen (MMRM-Analyse) der prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline zu Nadir innerhalb der ersten zwei Stunden nach Randomisierung für beide Behandlungsarme. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Es wurde jeglicher Messwert nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mittels LS-MW und dem zugehörigen 95-%-KI anhand eines MMRM-Modells mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die LS-MWD, die SMD und das Hedges‘g herangezogen.

FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (*ergänzend dargestellt*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ANNEXA-I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Anti-FXa-Aktivität“ wurde in der Studie ANNEXA-I als sekundärer Endpunkt zur Baseline sowie ein und zwei Stunden nach Randomisierung erfasst und im vorliegenden Dossier basierend auf der mITT-Population dargestellt. Die Probenentnahme erfolgte durch das Studienpersonal, die Auswertung durch das verblindete Zentrallabor. Das ITT-Prinzip war nur zum Teil adäquat umgesetzt, da weniger als 95% der randomisierten Patient:innen in die Auswertungen eingeschlossen werden konnten. Da aber zu allen Zeitpunkten der Endpunkterhebungen Ergebnisse für mehr als 70% der randomisierten Patient:innen in die Auswertungen eingeschlossen werden konnten, bleibt der Endpunkt bewertbar. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (ergänzend dargestellt)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität pro Visite im Vergleich zu Baseline (*ergänzend dargestellt*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	**Andexanet alfa (N=241)**			**Standardbehandlung (N=233)**			**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**	
Zeitpunkt	**Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**% Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline – Mean (SD)**	**% Abweichung von Baseline – LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]**	**SMD[b] [95% KI]**
Baseline	226/241 (93,8) 226/226 (100)	142,6 (102,77)	-	213/233 (91,4) 213/213 (100)	165,6 (124,75)	-	-	-
1 Stunde nach Randomisierung	211/241 (87,6) 211/226 (93,4)	-	-74,10 (7,78)	198/233 (85,0) 198/213 (93,0)	-	-1,42 (7,98)	**-72,68 [-94,46; -50,89] <0,0001**	**-0,63 [-0,83; -0,44]**
2 Stunden nach Randomisierung	209/241 (86,7) 209/226 (92,5)	-	-82,80 (5,97)	199/233 (85,4) 199/213 (93,4)	-	-10,44 (6,11)	**-72,36 [-89,02; -55,69] <0,0001**	**-0,82 [-1,02; -0,62]**
Durchschnitt über die Zeit	218/241 (90,5) 218/226 (96,5)	-	-78,45 (6,68)	208/233 (89,3) 208/213 (97,7)	-	-5,93 (6,85)	**-72,52 [-91,18; -53,86] <0,0001**	**-0,73 [-0,93; -0,54]**

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.2.1 und 2.2.5

Analysepopulation: mITT

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die MMRM-Analyse umfasste jegliche Messwerte nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewendet.

a: gemäß ANCOVA

b: gemäß Hedges’g

ANCOVA: Kovarianzanalyse; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patient:innen mit Messwert; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm; $N_{Baseline}$: Anzahl an Patient:innen mit Messwert zur Baseline; Pat.: Patient:innen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g

In der prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität lassen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Andexanet alfa zu beiden Erhebungszeitpunkten und im Durchschnitt über die Zeit feststellen: Eine Stunde nach Randomisierung lag der prozentuale Abfall der Anti-FXa-Aktivität bei 74,10% im Andexanet alfa-Arm und bei 1,42% im Vergleichsarm. Daraus ergibt sich eine statistische Signifikanz mit einer LS-MWD zwischen den beiden Behandlungsarmen von -72,68% (95-%-KI: [-94,46; -50,89]; p<0,0001). Nach zwei Stunden zeigt sich ein ähnlicher, statistisch signifikanter Unterschied (LS-MWD [95-%-KI]: -72,36 [-89,02; -55,69]; p<0,0001), der im Durchschnitt über die Zeit in einer LS-MWD von -72,52% (95-%-KI: [-91,18; -53,86]; p<0,0001) resultiert. Die SMD liegt für alle Erhebungen in einem relevanten Bereich. Demnach sinkt unter Behandlung mit Andexanet alfa die Anti-FXa-Aktivität deutlich stärker und schneller als unter der Standardbehandlung.

Diese Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.10 Morbidität: Thrombinbildung – RCT (*ergänzend dargestellt*)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Thrombinbildung (*ergänzend dargestellt*)“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Thrombin ist ein Schlüsselenzym der Hämostase, weshalb das Ausmaß der Thrombinbildung der unmittelbare Nachweis für die Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban bei Patient:innen mit lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen und somit für das Erreichen einer effektiven Hämostase ist. Zur Bestimmung der Thrombinbildung wird durch fluorimetrische Messverfahren ein Thrombogramm erstellt, aus dem die folgenden Parameter abgeleitet werden: • das endogene Thrombinbildungspotenzial (ETP in nM x Minuten, AUC des Thrombogramms) • der maximale Konzentrationsanstieg (Maximalwert der Thrombin-Konzentration in nM) • die Zeit bis zum maximalen Konzentrationsanstieg (Zeit von der Zugabe des Auslösers der Thrombinbildung [wie *Tissue factor* und Phospholipide] bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs in Minuten) • die Verzögerungszeit (Zeit von der Zugabe des Auslösers der Thrombinbildung [wie *Tissue factor* und Phospholipide] bis zum Beginn der Thrombinbildung in Minuten) • Der Geschwindigkeitsindex (Quotient aus dem maximalen Konzentrationsanstieg und der Differenz der Zeit bis zum maximalen Konzentrationsanstieg und der Verzögerungszeit in nM pro Minute) Die Thrombinbildung wurde in der Studie ANNEXA-I anhand von Blutplasma-Proben erfasst, um den antikoagulierenden Effekt der FXa-Inhibitoren zu bestimmen. Hierzu wurden die fünf oben genannten Parameter erhoben: das ETP, der maximale Konzentrationsanstieg der Thrombinbildung, die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs der Thombinbildung, die Verzögerungszeit der Thrombinbildung und der Geschwindigkeitsindex der Thrombinbildung. Dabei wurde das ETP prospektiv als Primäruntersuchung für die Thrombinbildung identifiziert. Die Blutplasma-Proben der Patient:innen wurden vom Studienpersonal zur Baseline sowie 1 und 12 Stunden nach Randomisierung gezogen und vom verblindeten Zentrallabor analysiert. Sofern ETP-Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze identifiziert wurden, wurde der Wert mit 0 angegeben. Ergänzend dargestellt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse der entsprechenden Parameter als Veränderung nach 1 und 12 Stunden zur Baseline sowie im Durchschnitt über die Zeit. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mITT-Population. Es wurde jeglicher Messwert nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mittels LS-MW und dem zugehörigen 95-%-KI anhand einer MMRM-Analyse mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die LS-MWD, die SMD und das Hedges’g herangezogen.

AUC: Fläche unter der Kurve; ETP: Endogenes Thrombinbildungspotenzial; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Thrombinbildung (*ergänzend dargestellt*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Thrombinbildung“ wurde in der Studie ANNEXA-I anhand der fünf Parameter zur Bestimmung der Thrombinbildung erfasst: ETP, maximaler Konzentrationsanstieg, Zeit bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs, Verzögerungszeit und Geschwindigkeitsindex. Der Endpunkt ist im vorliegenden Dossier basierend auf der mITT-Population dargestellt. Die Probenentnahme erfolgte durch das Studienpersonal, die Auswertung durch das verblindete Zentrallabor. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt, der Anteil an Patient:innen mit Messwerten betrug zur Baseline in beiden Behandlungsarmen <95%. Für einzelne Zeitpunkte liegen post-Baseline für weniger als 70% der randomisierten Studienpopulation Messwerte vor. Zur Baseline und im Durchschnitt über die Zeit betrug der Anteil an Patient:innen, der in die Auswertung eingeschlossen werden konnte, jedoch über 70%. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombinbildung (ergänzend dargestellt)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Thrombinbildung (*ergänzend dargestellt*)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	**Andexanet alfa (N=241)**			**Standardbehandlung (N=233)**			**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**	
Zeitpunkt	**Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline - Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)**	**Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)**	**Baseline - Mean (SD)**	**Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]**	**SMD[b] [95% KI]**
Endogenes Thrombinbildungspotenzial (ETP) [nM x min]								
Baseline	165/241 (68,5) 165/165 (100)	849,3 (455,52)	-	165/233 (70,8) 165/165 (100)	820,2 (610,34)	-	-	-
1 Stunde nach Randomisierung	143/241 (59,3) 143/165 (86,7)	-	779,02 (46,16)	110/233 (47,2) 110/165 (66,7)	-	151,87 (51,52)	**627,15** **[492,24; 762,07]** **<0,0001**	1,05 [0,80; 1,29]
12 Stunden nach Randomisierung	143/241 (59,3) 143/165 (86,7)	-	363,29 (39,56)	130/233 (55,8) 130/165 (78,8)	-	640,71 (40,79)	**-277,43** **[-387,88; -166,97]** **<0,0001**	-0,56 [-0,79; -0,33]
Durchschnitt über die Zeit	156/241 (64,7) 156/165 (94,5)		571,15 (35,96)	145/233 (62,2) 145/165 (87,9)		396,29 (38,03)	**174,86** **[73,45; 276,28]** **0,0008**	0,38 [0,16; 0,61]
Maximaler Konzentrationsanstieg [nM]								
Baseline	188/241 (78,0) 188/188 (100)	70,6 (65,34)	-	181/233 (77,7) 181/181 (100)	67,1 (62,84)	-	-	-
1 Stunde nach Randomisierung	167/241 (69,3) 167/188 (88,8)	-	210,53 (6,61)	140/233 (60,1) 140/181 (77,3)	-	10,32 (7,14)	**200,20** **[181,31; 219,10]** **<0,0001**	2,21 [1,94; 2,48]

ANNEXA-I-Studie Zeitpunkt	Andexanet alfa (N=241)			Standardbehandlung (N=233)			Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)	Baseline - Mean (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)	Baseline - Mean (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]	SMD[b] [95% KI]
12 Stunden nach Randomisierung	164/241 (68,0) 164/188 (87,2)	-	84,16 (10,44)	151/233 (64,8) 151/181 (83,4)	-	71,97 (10.84)	12,19 [-17,24; 41,61] 0,4158	0,09 [-0,12; 0,30]
Durchschnitt über die Zeit	180/241 (74,7) 180/188 (95,7)	-	147,34 (7,22)	167/233 (71,7) 167/181 (92,3)	-	41,15 (7,54)	**106,20** **[85,89; 126,50]** **<0,0001**	1,09 [0,86; 1,32]
Zeit bis zum maximalen Konzentrationsanstieg [min]								
Baseline	188/241 (78,0) 188/188 (100)	12,9 (6,52)	-	181/233 (77,7) 181/181 (100)	12,7 (6,04)	-	-	-
1 Stunde nach Randomisierung	167/241 (69,3) 167/188 (88,8)	-	-6,84 (0,41)	140/233 (60,1) 140/181 (77,3)	-	2,26 (0,44)	**-9,11** **[-10,28; -7,93]** **<0,0001**	-1,63 [-1,87; -1,38]
12 Stunden nach Randomisierung	164/241 (68,0) 164/188 (87,2)	-	-4,48 (0,26)	151/233 (64,8) 151/181 (83,4)	-	-1,36 (0,27)	**-3,12** **[-3,86; -2,38]** **<0,0001**	-0,88 [-1,10; -0,66]
Durchschnitt über die Zeit	180/241 (74,7) 180/188 (95,7)	-	-5,66 (0,27)	167/233 (71,7) 167/181 (92,3)	-	0,45 (0,29)	**-6,11** **[-6,89; -5,34]** **<0,0001**	-1,64 [-1,89; -1,40]
Verzögerungszeit [min]								
Baseline	188/241 (78,0) 188/188 (100)	6,5 (3,03)	-	181/233 (77,7) 181/181 (100)	6,8 (3,02)	-	-	-

ANNEXA-I-Studie Zeitpunkt	Andexanet alfa (N=241)			Standardbehandlung (N=233)			Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)	Baseline - Mean (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	Pat. mit Messwert n/N (%) $n/N_{Baseline}$ (%)	Baseline - Mean (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]	SMD[b] [95% KI]
1 Stunde nach Randomisierung	167/241 (69,3) 167/188 (88,8)	-	-3,68 (0,16)	140/233 (60,1) 140/181 (77,3)	-	0,37 (0,17)	**-4,05** **[-4,51; -3,58]** **<0,0001**	-1,83 [-2,08; -1,58]
12 Stunden nach Randomisierung	164/241 (68,0) 164/188 (87,2)	-	-2,72 (0,13)	151/233 (64,8) 151/181 (83,4)	-	-1,03 (0,13)	**-1,69** **[-2,05; -1,33]** **<0,0001**	-0,97 [-1,20; -0,75]
Durchschnitt über die Zeit	180/241 (74,7) 180/188 (95,7)	-	-3,20 (0,12)	167/233 (71,7) 167/181 (92,3)	-	-0,33 (0,12)	**-2,87** **[-3,20; -2,54]** **<0,0001**	-1,80 [-2,05; -1,55]
Geschwindigkeitsindex [nM/min]								
Baseline	188/241 (78,0) 188/188 (100)	19,7 (30,05)	-	181/233 (77,7) 181/181 (100)	19,0 (29,49)	-	-	-
1 Stunde nach Randomisierung	167/241 (69,3) 167/188 (88,8)	-	97,24 (3,75)	140/233 (60,1) 140/181 (77,3)	-	2,39 (4,03)	**94,85** **[84,09; 105,62]** **<0,0001**	1,85 [1,60; 2,10]
12 Stunden nach Randomisierung	164/241 (68,0) 164/188 (87,2)	-	30,51 (9,61)	151/233 (64,8) 151/181 (83,4)	-	25,78 (10,00)	4,73 [-22,48; 31,93] 0,7328	0,04 [-0,17; 0,25]
Durchschnitt über die Zeit	180/241 (74,7) 180/188 (95,7)	-	63,87 (6,03)	167/233 (71,7) 167/181 (92,3)	-	14,08 (6,27)	**49,79** **[32,75; 66,83)** **<0,0001**	0,61 [0,40; 0,83]

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.3.1 und 2.3.3

Analysepopulation: mITT

Datenschnitt der *Extended Population* nach Interimsstopp vom 18.09.2023

Die MMRM-Analyse umfasste jegliche Messwerte nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewendet.

a: gemäß ANCOVA

b: gemäß Hedges'g

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ETP: Endogenes Thrombinbildungspotenzial; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patient:innen mit Messwert; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm; $N_{Baseline}$: Anzahl an Patient:innen mit Messwert zur Baseline; Pat.: Patient:innen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g

Für alle Parameter der Thrombinbildung lässt sich 1 Stunde nach Randomisierung und im Durchschnitt über die Zeit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa feststellen.

Endogenes Thrombinbildungpotenzial (ETP)

Die LS-MWD liegt 1 Stunde nach Randomisierung bei 627,15 nM x min (95-%-KI: [492,24; 762,07]; p-Wert <0,0001) im Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung. Nach 12 Stunden zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Standardbehandlung (LS-MWD [95-%-KI]: -277,43 nM x min [-387,88; -166,97]; p-Wert <0,0001), im Durchschnitt über beide Erhebungspunkte wiederum ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Andexanet alfa festzustellen (LS-MWD [95-%-KI]: 174,86 nM x min [73,45; 276,28]; p=0,0008). Somit zeigt sich für Andexanet alfa ein schnellerer Effekt auf das ETP, der insgesamt auch größer ist.

Maximaler Konzentrationsanstieg

Die LS-MWD zwischen den Behandlungsarmen liegt 1 Stunde nach Randomisierung bei 200,20 nM (95-%-KI: [181,31; 219,10]; p-Wert <0,0001) zugunsten von Andexanet alfa. Nach 12 Stunden zeigt sich zumindest numerisch noch ein Trend zugunsten von Andexanet alfa (LS-MWD [95-%-KI]: 12,19 nM [-17,24; 41,61]; p=0,4158). Im Durchschnitt über die Zeit ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Andexanet alfa mit einer LS-MWD von 106,20 nM (95-%-KI: [85,89; 126,50]; p-Wert<0,0001). Der maximale Konzentrationsanstieg des ETP ist unter Behandlung mit Andexanet alfa demnach höher und wird nach kürzerer Dauer erreicht.

Zeit bis zum maximalen Konzentrationsanstieg

Dies spiegelt sich auch in der Zeit bis zum maximalen Konzentrationsanstieg wider, da zu beiden Erhebungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Andexanet alfa festgestellt werden kann. Im Durchschnitt über die Zeit beträgt die LS-MWD -6,11 min (95-%-KI: [-6,89; -5,34]; p-Wert <0,0001).

Verzögerungszeit

Die LS-MWD liegt 1 Stunde nach Randomisierung zwischen den Behandlungsarmen bei -4,05 min (95-%-KI: [-4,51; -3,58]; p<0,0001), 12 Stunden nach Randomisierung noch bei -1,69 min (95-%-KI: [-2,05; -1,33]; p<0,0001) und im Durchschnitt über die Zeit bei -2,87 min (95-%-KI: [-3,20; -2,54]; p<0,0001). Somit sind über alle Erhebungszeitpunkte statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Andexanet alfa zu beobachten.

Geschwindigkeitsindex

Die LS-MWD liegt 1 Stunde nach Randomisierung bei 94,85 nM/min (95-%-KI: [84,09; 105,62]); p<0,0001). Nach 12 Stunden zeigt sich der Geschwindigkeitsindex im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm weiterhin erhöht, die LS-MWD (4,73 nM/min [95-%-KI: [-22,48; 31,93]; p=0,7328) ist jedoch nicht statistisch signifikant. Im Durchschnitt über die Zeit ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Andexanet alfa zu beobachten (LS-MWD [95-%-KI]: 49,79 nM/min [32,75; 66,83]; p<0,0001).

In der Gesamtschau ist das Thrombinbildungspotenzial im Durchschnitt über den gesamten Erhebungszeitraum statistisch signifikant erhöht unter der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zur Standardbehandlung. Ebenfalls liegen für alle Parameter, insbesondere bereits 1 Stunde nach Randomisierung, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Andexanet alfa vor, so dass ein schnellerer positiver Effekt auf die Thrombinbildung durch die Intervention im Vergleich zur Standardbehandlung geschlussfolgert werden kann.

Diese Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	In die Analysen wurden alle randomisierten Patient:innen, die eine Therapie entsprechend des zugewiesenen Behandlungsarms begonnen haben, einbezogen. Die Dauer der Berichterstattung begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und endete mit der Visite an Tag 30 nach Randomisierung. Sofern während der Visite Anti-Andexanet alfa-Antikörper festgestellt wurden, erstreckte sich die Dauer der Berichterstattung von UE bis zur Visite an Tag 120 nach Randomisierung. Der Schweregrad eines aufgetretenen UE wurde von den Prüfärzt:innen bewertet. Sofern sich im Verlauf der Studie der Schweregrad des jeweiligen Ereignisses änderte, sollte der höchste bewertete Schweregrad dokumentiert werden. Die Kriterien zur Beurteilung des Schweregrads eines UE waren: - Leicht: Wahrnehmung eines Anzeichens oder Symptoms, welches leicht zu tolerieren ist - Moderat: Beschwerden, welche die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen - Schwer: Unfähigkeit normale alltägliche Aktivitäten auszuführen Eine Hämatomexpansion, eine ICB, sowie assoziierte neurologische Verschlechterungen, die innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung auftraten, stellen erkrankungsbezogene Ereignisse dar und wurden nicht als UE oder SUE gewertet, sofern kein kausaler Zusammenhang zwischen der erhaltenen Therapie und dem Ereignis bestand. Eine Dokumentation dieser Ereignisse erfolgte in dem eCRF. Alle UE wurden der entsprechenden SOC und dem jeweiligen PT gemäß MedDRA zugewiesen und analysiert. Die Patient:innen wurden in jeder SOC und jedem PT nur einmal gezählt. Sofern Patient:innen mehrmals dasselbe UE aufwiesen, erfolgte die Zuordnung zu SOC und PT basierend auf dem höchsten Schweregrad, wobei für die Gesamtraten alle Ereignisse berücksichtigt wurden. Jegliche UE mit einer Häufigkeit von ≥5% pro PT wurden berichtet. Dargestellt wird der Anteil der Patient:innen mit UE an der Gesamtpopulation des jeweiligen Behandlungsarms. Spezifisch dargestellt werden: - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) o Jegliche UE o Schwerwiegende UE (SUE) o Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) o UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen o UE, die zum Tod führen - Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3) Häufige UE nach SOC und PT sind definiert als Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von mindestens 10% in einem der Behandlungsarme oder aber von mindestens 1% und bei mindestens 10% der Patient:innen in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind. Häufige schwerwiegende oder schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind definiert als Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einem der Behandlungsarme oder aber von mindestens 1% und bei mindestens 10% der Patient:innen in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind. Zusätzlich wurden alle TE jeglichen Schweregrads als UE von besonderem Interesse dokumentiert und als nicht-schwerwiegendes UE oder SUE (sofern angemessen) innerhalb von 24 Stunden berichtet. Dabei gaben die Prüfärzt:innen an, ob ein TE auf die Gabe der Intervention zurückführen war. Jegliche (potenzielle) TE bis Tag 30 nach Randomisierung wurden von dem unabhängigen EAC bewertet. Detaillierte Informationen zu den Definitionen

	von TE, die vom EAC bewertet wurden, einschließlich der weiteren Unterteilung in die Kategorien arterielle systemische Embolien, TVT, Myokardinfarkt, PE, Schlaganfälle und TIA standen den Prüfärzt:innen zur Verfügung. Sofern die Prüfärzt:innen ein TE vermuteten, wurden weitere Untersuchungen wie ein CT des Kopfes, ein Elektrokardiogramm, die Bestimmung von kardialen Enzymen, ein Ultraschall der unteren Extremitäten und/oder eine pulmonalvaskuläre Bildgebung durchgeführt. Dargestellt wird der Anteil an Patient:innen, bei denen bis Tag 30 nach Randomisierung ein TE aufgetreten ist. Spezifisch dargestellt werden: • Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) o Jegliche UESI o Schwerwiegende UESI (SUESI) o Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3) • Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie • Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mSAS-Population und basierten auf TEAEs. Es wurde das RR, die OR und die RD mit dem zugehörigen 95-%-KI und p-Werten unter Verwendung eines zweiseitigen CMH-Tests berechnet. Im Fall von Nullzellen wurde bei dem RR und dem OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, und ein logistisches Regressionsmodell verwendet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CT: Computertomographie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EAC: *Endpoint Adjunction Committee*; eCRF: Elektronisches Fallberichtformular; ETP: Endogenes Thrombinbildungspotenzial; ICB: Intrazerebrale Blutung; KI: Konfidenzintervall; LE: Lungenembolie; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; MW: Mittelwert; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SUESI: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; TE: Thrombotische Ereignisse; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*; TIA: Transitorische ischämische Attacke; TVT: Tiefe Venenthrombosen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkte zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkte erfasst und im vorliegenden Dossier basierend auf der mSAS-Population dargestellt. Da es sich bei der Studie ANNEXA-I um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber:innen gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet. Es ist anzunehmen, dass die Kenntnis der Zugehörigkeit zu einem der Behandlungsarme die Beurteilung von UE seitens der Prüfärzt:innen beeinflussen kann. Eine Verblindung der Endpunkterheber:innen ist für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und SUE nicht notwendig, da die Endpunkterhebung basierend auf eindeutigen und klar definierten Regeln/Kriterien und somit objektiv erfolgt. Ein unabhängiges DSMB überprüfte alle Verträglichkeitsdaten während der Studie. Zusätzlich wurden Tode und TEs durch ein verblindetes EAC adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.11.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	**Andexanet alfa**	**Standard-behandlung**	**Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**			
Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[a]**
Jegliche UE	205/239 (85,8)	190/232 (81,9)	1,05 [0,97; 1,13]	1,33 [0,81; 2,18]	3,88 [-2,77; 10,52]	0,2533
Schwerwiegende UE	111/239 (46,4)	86/232 (37,1)	**1,25 [1,01; 1,55]**	1,47 [1,02; 2,13]	9,37 [0,51; 18,24]	**0,0394**
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	101/239 (42,3)	82/232 (35,3)	1,20 [0,95; 1,50]	1,34 [0,92; 1,94]	6,91 [-1,86; 15,69]	0,1242
UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen	0/239 (0,0)	0/232 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE, die zum Tod führen	59/239 (24,7)	49/232 (21,1)	1,17 [0,84; 1,63]	1,22 [0,80; 1,88]	3.57 [-4,02; 11,15]	0,3579

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4 und 4.1.5

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf der Grundlage von TEAEs.

RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TEAE: *Treatment-emergent adverse eventTreatment-emergent adverse event*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse

Jegliche unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf: Bei 85,5% der Patient:innen des Interventionsarms und bei 81,9% der

Patient:innen des Vergleichsarms. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95-%-KI]: 1,05 [0,97; 1,13]; p=0,2533).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Andexanet alfa-Behandlungsarm (46,4%) häufiger als im Vergleichsarm (37,1%) auf. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,25 [1,01; 1,55]; p=0,0394).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 42,3% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm traten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Im Vergleichsarm traten diese Ereignisse bei 35,3% auf. Das RR beträgt 1,34 (95-%-KI: [0,92; 1,94]). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,1242).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

In beiden Behandlungsgruppen traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, traten bei 24,7% der Patient:innen des Andexanet alfa-Arms und bei 21,1% der Patient:innen mit Standardbehandlung auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,3579).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

4.3.1.3.1.11.2 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie SOC/PT	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
SOC Gesamt	41/239 (17,2)	33/232 (14,2)	1,21 [0,79; 1,84]	1,25 [0,76; 2,06]	2,93 [-3,63, 9,49]	0,3827
PT: Pyrexie	21/239 (8,8)	19/232 (8,2)	1,07 [0,59; 1,94]	1,08 [0,56; 2,07]	0,60 [-4,44, 5,63]	0,8165
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
SOC Gesamt	43/239 (18,0)	35/232 (15,1)	1,19 [0,79; 1,79]	1,23 [0,76; 2,01]	2,91 [-3,80, 9,61]	0,3969
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
SOC Gesamt	11/239 (4,6)	10/232 (4,3)	1,07 [0,46; 2,47]	1,07 [0,45; 2,57]	0,29 [-3,43; 4,02]	0,8781
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
SOC Gesamt	68/239 (28,5)	57/232 (24,6)	1,16 [0,86; 1,57]	1,22 [0,81; 1,84]	3,88 [-4,08; 11,85]	0,3405
PT: Erbrechen	9/239 (3,8)	14/232 (6,0)	0,62 [0,28; 1,41]	0,61 [0,26; 1,44]	-2,27 [-6,17; 1,63]	0,2539
PT: Schwindel	22/239 (9,2)	16/232 (6,9)	1,33 [0,72; 2,48]	1,37 [0,70; 2,68]	2,31 [-2,60; 7,21]	0,3582
PT: Verstopfung	37/239 (15,5)	23/232 (9,9)	1,56 [0,96; 2,54]	1,66 [0,96; 2,90]	5,57 [-0,42; 11,55]	0,0703
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
SOC Gesamt	12/239 (5,0)	11/232 (4,7)	1,06 [0,48; 2,35]	1,06 [0,46; 2,46]	0,28 [-3,61; 4,17]	0,8882
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
SOC Gesamt	88/239 (36,8)	80/232 (34,5)	1,07 [0,84; 1,36]	1,11 [0,76, 1,61]	2,34 [-6,31, 10,99]	0,5969
PT: Epilepsie	11/239 (4,6)	4/232 (1,7)	2,67 [0,86; 8,26]	2.75 [0.86, 8,76]	2,88 [-0,26, 6,02]	0,0756
PT: Hirnblutung	8/239 (3,3)	11/232 (4,7)	0,71 [0,29; 1,72]	0,70 [0,27, 1,76]	-1,39 [-4,95, 2,17]	0,4425
PT: Hydrozephalus	10/239 (4,2)	5/232 (2,2)	1,94 [0,67; 5,59]	1,98 [0,67, 5,89]	2,03 [-1,12, 5,18]	0,2104
PT: Intrakranielle Blutungen	7/239 (2,9)	10/232 (4,3)	0,68 [0,26; 1,75]	0,67 [0,25, 1,79]	-1,38 [-4,76, 1,99]	0,4221

ANNEXA-I-Studie SOC/PT	Andexanet alfa Pat. mit Ereignis n/N (%)	Standard-behandlung Pat. mit Ereignis n/N (%)	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
PT: Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	1/232 (0,4)	**13,59 [1,80; 102,52]**	14,37 [1,87, 110,21]	5,43 [2,33, 8,52]	**0,0008**
PT: Kopfschmerzen	22/239 (9,2)	18/232 (7,8)	1,19 [0,65; 2,15]	1,21 [0,63, 2,31]	1,45 [-3,58, 6,47]	0,5739
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
SOC Gesamt	30/239 (12,6)	17/232 (7,3)	1,71 [0,97; 3,02]	1,82 [0,97; 3,39]	5,22 [-0,15; 10,60]	0,0588
PT: Harnretention	10/239 (4,2)	2/232 (0,9)	4,85 [1,07; 21,91]	5,02 [1,09; 23,17)	3,32 [0,52, 6,13]	**0,0223**
SOC: Gefäßerkrankungen						
SOC Gesamt	35/239 (14,6)	25/232 (10,8)	1,36 [0,84; 2,20]	1,42 [0,82; 2,46]	3,87 [-2,13; 9,87]	0,2085
PT: Hypertonie	18/239 (7,5)	12/232 (5,2)	1,46 [0,72; 2,95]	1,49 [0,70; 3,17]	2,36 [-2,04; 6,75]	0,2951
SOC: Herzerkrankungen						
SOC Gesamt	45/239 (18,8)	28/232 (12,1)	1,56 [1,01; 2,41]	1,69 [1,01, 2,82]	6,76 [0,27, 13,25]	**0,0429**
PT: Vorhofflimmern	10/239 (4,2)	5/232 (2,2)	1,94 [0,67, 5,59]	1,98 [0,67, 5,89]	2,03 [-1,12, 5,18]	0,2104
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
SOC Gesamt	126/239 (52,7)	111/232 (47,8)	1,10 [0,92; 1,32]	1,22 [0,85, 1,75]	4,87 [-4,15, 13,90]	0,2906
PT: Aspirations-pneumonie	29/239 (12,1)	21/232 (9,1)	1,34 [0,79; 2,28]	1,39 [0,77, 2,51]	3,08 [-2,46, 8,63]	0,2782
PT: Harnwegs-infektion	48/239 (20,1)	40/232 (17,2)	1,16 [0,80, 1,70]	1,21 [0,76, 1,92]	2,84 [-4,19, 9,87]	0,4293
PT: Pneumonie	37/239 (15,5)	32/232 (13,8)	1,12 [0,72, 1,74]	1,14 [0,69, 1,91]	1,69 [-4,69, 8,07]	0,6049
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
SOC Gesamt	55/239 (23,0)	56/232 (24,1)	0,95 [0,69; 1,32]	0,94 [0,61; 1,44]	-1,13 [-8,79; 6,54]	0,7738
PT: Delirium	20/239 (8,4)	27/232 (11,6)	0,72 [0,42; 1,25]	0,69 [0,38; 1,27]	-3,27 [-8,69; 2,15]	0,2370
PT: Schlaflosigkeit	14/239 (5,9)	7/232 (3,0)	1,94 [0,80; 4,72]	2,00 [0,79; 5,05]	2,84 [-0,86; 6,54]	0,1358
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
SOC Gesamt	19/239 (7,9)	10/232 (4,3)	1,84 [0,88; 3,88]	1,92 [0,87; 4,22]	3,64 [-0,67; 7,95]	0,1008

ANNEXA-I-Studie SOC/PT	Andexanet alfa Pat. mit Ereignis n/N (%)	Standard-behandlung Pat. mit Ereignis n/N (%)	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung RR [95-%-KI]	 OR [95-%-KI]	 RD [95-%-KI]	 p-Wert[a]
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
SOC Gesamt	67/239 (28,0)	45/232 (19,4)	1,45 [1,04; 2,01]	1,62 [1,05; 2,49]	8,64 [1,00; 16,27]	**0,0279**
PT: Hypokalämie	38/239 (15,9)	23/232 (9,9)	1,60 [0,99, 2,61]	1,72 [0,99; 2,99]	5,99 [-0,04; 12,01]	0,0533
SOC: Untersuchungen						
SOC Gesamt	19/239 (7,9)	21/232 (9,1)	0,88 [0,49; 1,59]	0,87 [0,45; 1,66]	-1,10 [-6,14; 3,94]	0,6683
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
SOC Gesamt	13/239 (5,4)	12/232 (5,2)	1,05 [0,49; 2,26]	1,05 [0,47; 2,36]	0,27 [-3,78; 4,32]	0,8973

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.1

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. SOC und PT wurden mit MedDRA Version 25.1 kodiert. Es wurden alle SOC und PT für Ereignisse dargestellt, die zu mindestens 10% in einem der Behandlungsarme oder aber zu mindestens 1% und bei mindestens 10% der Patient:innen in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind. RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse von häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT, definiert nach einer Häufigkeit von ≥1% und mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis in mindestens einem der beiden Behandlungsarme, zeigte sich für die PT „Ischämischer Schlaganfall“ der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 13,59 [1,80; 102,52]; p=0,0008).

Für die PT „Harnretention“ der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa ohne klinisch relevantes Ausmaß (RR [95-%-KI]: 4,85 [1,07; 21,91]; p=0,0223).

Bei der SOC „Herzerkrankungen“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,56 [1,01; 2,41]; p=0,0429), welcher jedoch nicht klinisch relevant ist.

Auch für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ist ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Andexanet alfa zu sehen (RR [95-%-KI]: 1,45 [1,04; 2,01]; p=0,0279), ohne relevantes klinisches Ausmaß.

Für alle weiteren Analysen der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

4.3.1.3.1.11.3 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie SOC/PT	Andexanet alfa Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Standard-behandlung Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung RR [95-%-KI]	 OR [95-%-KI]	 RD [95-%-KI]	 p-Wert[a]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
SOC Gesamt	16/239 (6,7)	12/232 (5,2)	1,29 [0,63; 2,68]	1,32 [0,61; 2,84]	1,52 [-2,74; 5,78]	0,4854
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
SOC Gesamt	45/239 (18,8)	44/232 (19,0)	0,99 [0,68; 1,44]	0,99 [0,62; 1,57]	-0,14 [-7,21; 6,93]	0,9697
PT: Hirnblutung	7/239 (2,9)	11/232 (4,7)	0,62 [0,24; 1,57]	0,61 [0,23; 1,59]	-1,81 [-5,28, 1,66]	0,3055
PT: Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	1/232 (0,4)	**11,65 [1,53; 88,87]**	12,21 [1,57; 94,69]	4,59 [1,70; 7,48]	**0,0024**
SOC: Herzerkrankungen						
SOC Gesamt	21/239 (8,8)	4/232 (1,7)	**5,10 [1,78; 14,62]**	5,49 [1,85; 16,25]	7,06 [3,10; 11,02]	**0,0006**
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
SOC Gesamt	37/239 (15,5)	27/232 (11,6)	1,33 [0,84, 2,11]	1,39 [0,82; 2,37]	3,84 [-2,33; 10,01]	0,2241
PT: Aspirations-pneumonie	11/239 (4,6)	7/232 (3,0)	1,53 [0,60; 3,87]	1,55 [0,59; 4,07]	1,59 [-1,86; 5,04]	0,3701
PT: Pneumonie	11/239 (4,6)	15/232 (6,5)	0,71 [0,33; 1,52]	0,70 [0,31; 1,55]	-1,86 [-5,99; 2,27]	0,3766

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.2

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. SOC und PT wurden mit MedDRA Version 25.1 kodiert. Es wurden alle SOC und PT für Ereignisse dargestellt, die zu mindestens 5% in einem der Behandlungsarme oder aber zu mindestens 1% und bei mindestens 10% der Patient:innen in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind. RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse eines häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT, definiert nach einer Häufigkeit von ≥1% und mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis in mindestens einem der beiden Behandlungsarme, zeigte sich für die PT „Ischämischer Schlaganfall“ der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 11,65 [1,53; 88,87]; p=0,0024).

Für die SOC „Herzerkrankungen“ ist ebenso ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa zu beobachten (RR [95-%-KI]: 5,10 [1,78; 14,62]; p=0,0006).

Für alle weiteren Analysen der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

4.3.1.3.1.11.4 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
SOC/PT	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
SOC Gesamt	16/239 (6,7)	13/232 (5,6)	1,19 [0,59; 2,43]	1,21 [0,57; 2,57]	1,09 (-3,24, 5,43)	0,6227
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
SOC Gesamt	47/239 (19,7)	44/232 (19,0)	1,04 [0,72; 1.50]	1,05 [0.66; 1,65]	0,70 [-6,43; 7,83]	0,8477
PT: Hirnblutung	7/239 (2,9)	11/232 (4,7)	0,62 [0,24; 1,57]	0,61 [0,23; 1,59]	-1,81 [-5,28; 1,66]	0,3055
PT: Ischämischer Schlaganfall	10/239 (4,2)	1/232 (0,4)	**9,71 [1,25; 75,23]**	10,09 [1,28; 79,44]	3,75 [1,08; 6,43]	**0,0071**
SOC: Herzerkrankungen						
SOC Gesamt	18/239 (7,5)	5/232 (2,2)	**3,49 [1,32; 9,26]**	3,70 [1,35; 10,13]	5,38 [1,54; 9,21]	**0,0069**

ANNEXA-I-Studie SOC/PT	Andexanet alfa Pat. mit Ereignis n/N (%)	Standard-behandlung Pat. mit Ereignis n/N (%)	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung RR [95-%-KI]	 OR [95-%-KI]	 RD [95-%-KI]	 p-Wert[a]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
SOC Gesamt	33/239 (13,8)	28/232 (12,1)	1,14 [0,71; 1,83]	1,17 [0,68; 2,00]	1,74 [-4,32; 7,80]	0,5747
PT: Aspirationspneumonie	11/239 (4,6)	8/232 (3,4)	1,33 [0,55; 3,26]	1,35 [0,53; 3,42]	1,15 [-2,39, 4,70]	0,5249
PT: Pneumonie	11/239 (4,6)	15/232 (6,5)	0,71 [0,33; 1,52]	0,70 [0,31; 1,55]	-1,86 [-5,99; 2,27]	0,3766

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.2.3

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. SOC und PT wurden mit MedDRA Version 25.1 kodiert. Es wurden alle SOC und PT für Ereignisse dargestellt, die zu mindestens 5% in einem der Behandlungsarme oder aber zu mindestens 1% und bei mindestens 10% der Patient:innen in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind. RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)

Für die Analyse von häufigen schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, definiert nach einer Häufigkeit von ≥1% und mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis in mindestens einem der beiden Behandlungsarme, zeigt sich für die PT „Ischämischer Schlaganfall“ der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 9,71 [1,25; 75,23]; p=0,0071).

Für die SOC „Herzerkrankungen“ ist ebenso ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa festzustellen (RR [95-%-KI]: 3,49 [1,32; 9,26]; p=0,0069).

Für alle weiteren Analysen der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

4.3.1.3.1.11.5 Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führen nach SOC und PT

In der Studie ANNEXA-I sind keine unerwünschten Ereignisse vorgekommen, die zu einem Therapieabbruch geführt haben.

4.3.1.3.1.11.6 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	**Andexanet alfa**	**Standard-behandlung**	**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**			
Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[a]**
Jegliche UESI	26/239 (10,9)	13/232 (5,6)	1,94 [1,02; 3,68]	2,06 [1,03; 4,11]	5,28 [0,34; 10,21]	**0,0380**
Schwerwiegende UESI	24/239 (10,0)	12/232 (5,2)	1,94 [0,99; 3,79]	2,05 [1,00; 4,20]	4,87 [0,11; 9,63]	**0,0470**
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)	19/239 (7,9)	8/232 (3,4)	**2,31 [1,03; 5,16]**	2,42 [1,04; 5,64]	4,50 [0,35; 8,66]	**0,0358**

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.1.6, 4.1.13 und 4.1.20

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs.

RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

In der Studie ANNEXA-I waren ausschließlich thrombotische Ereignisse als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - thrombotische Ereignisse, traten verhältnismäßig häufiger bei Patient:innen des Andexanet alfa-Arms (10,9%) als bei der Patient:innen mit Standardbehandlung (5,6%) auf. Das RR beträgt 1,94 (95-%-KI: [1,02; 3,68];

p=0,0380), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant ist.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Schwerwiegende UESI traten verhältnismäßig häufiger im Andexanet alfa-Arm (10,0%) als im Vergleichsarm (5,2%) auf. Das RR beträgt 1,94 (95-%-KI: [0,99; 3,79]; p=0,0470), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant ist.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse

Im Andexanet alfa-Behandlungsarm traten bei 7,9% der Patient:innen schwere unerwünschte Ereignisse auf, während dies auf 3,4% der Patient:innen des Vergleichsarms zutraf. Das RR beträgt 2,42 (95-%-KI: [1,04; 5,64]). Die Ergebnisse zeigen somit einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt (p-Wert = 0,0358) zuungunten von Andexanet alfa gegenüber der Standardtherapie.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

4.3.1.3.1.11.7 Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
UESI Kategorie	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
Arterielle systemische Embolie	3/239 (1,3)	1/232 (0,4)	2,91 [0,31; 27,79]	2,94 [0,30; 28,44]	0,82 [-0,82; 2,47]	0,3303
Tiefe Venenthrombose	1/239 (0,4)	2/232 (0,9)	0,49 [0,04; 5,32]	0,48 [0,04; 5,37]	-0,44 [-1,89; 1,00]	0,5455
Ischämischer Schlaganfall	16/239 (6,7)	3/232 (1,3)	**5,18 [1,53; 17,53]**	5,48 [1,57; 19,06]	5,40 [1,92; 8,89]	**0,0029**
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	3/232 (1,3)	3,56 [1,01; 12,60]	3,68 [1,01; 13,37]	3,31 [0,28; 6,34]	**0,0347**
Lungenembolie	1/239 (0,4)	6/232 (2,6)	0,16 [0,02; 1,33]	0,16 [0,02; 1,32]	-2,17 [-4,37; 0,03]	0,0522
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	0/232 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.1.7, 4.1.8, 4.1.9, 4.1.10, 4.1.11 und 4.1.12

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs.

RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; n. b.: Nicht berechenbar; OR*:* *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie

Unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigt sich in der Kategorie „Ischämischer Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 5,18 [1,53; 17,53]; p=0,0029).

Auch für die Kategorie „Myokardinfarkt“ ist ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa zu sehen (RR [95-%-KI]: 3,56 [1,01; 12,60]; p=0,0347).

Für alle weiteren Kategorien der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

4.3.1.3.1.11.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach PT

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I Studie	**Andexanet alfa**	**Standard-behandlung**	**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**			
SUESI Kategorie	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[a]**
Arterielle systemische Embolie	2/239 (0,8)	1/232 (0,4)	1,94 [0,18, 21,27]	1,95 [0,18, 21,65]	0,41 [-1,02, 1,84]	0,5804
Tiefe Venenthrombose	1/239 (0,4)	2/232 (0,9)	0,49 [0,04, 5,32]	0,48 [0,04, 5,37]	-0,44 [-1,89, 1,00]	0,5455
Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	3/232 (1,3)	**4,53 [1,32, 15,56]**	4,75 [1,35, 16,75]	4,56 [1,25, 7,88]	**0,0080**
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	2/232 (0,9)	**5,34 [1,20, 23,83]**	5,55 [1,22, 25,31]	3,74 [0,83, 6,65]	**0,0133**
Lungenembolie	1/239 (0,4)	6/232 (2,6)	0,16 [0,02; 1,33]	0,16 [0,02; 1,32]	-2,17 [-4,37; 0,03]	0,0522
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	0/232 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.1.14, 4.1.15, 4.1.16, 4.1.17, 4.1.18 und 4.1.19
Analysepopulation: mSAS Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio; Pat*.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUESI: Schwerwiegendes UESI; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie

Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigt sich in der Kategorie „Ischämischer Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 4,53 [1,32, 15,56]; p=0,0080).

Auch für die Kategorie „Myokardinfarkt“ ist ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa zu sehen (RR [95-%-KI]: 5,34 [1,20, 23,83]; p=0,0133).

Für alle weiteren Kategorien der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

4.3.1.3.1.11.9 Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3) nach Kategorie

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3) nach Kategorie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I Studie	**Andexanet alfa**	**Standard-behandlung**	**Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung**			
Schwere UESI Kategorie	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[a]**
Arterielle systemische Embolie	1/239 (0,4)	0/232 (0,0)	2,91 [0,12; 71,13]	2,92 [0,12; 72,16]	0,42 [-0,40; 1,24]	0,3245
Tiefe Venenthrombose	0/239 (0,0)	1/232 (0,4)	0,32 [0,01; 7,90]	0,32 [0,01; 7,95]	-0,43 [-1,27; 0,41]	0,3101
Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	3/232 (1,3)	**3,88 [1,11; 13,58]**	4,04 [1,12; 14,49]	3,73 [0,60; 6,85]	**0,0214**
Myokardinfarkt	8/239 (3,3)	2/232 (0,9)	3,88 [0,83; 18,09]	3,98 [0,84; 18,96]	2,49 [-0,09; 5,06]	0,0617
Lungenembolie	1/239 (0,4)	3/232 (1,3)	0,32 [0,03; 3,09]	0,32 [0,03; 3,11]	-0,87 [-2,54; 0,79]	0,3015
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	0/232 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.1.21, 4.1.22, 4.1.23, 4.1.24, 4.1.25 und 4.1.26

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs.

RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach PT

Unter den schweren unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigt sich im PT „Ischämischer Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 3,88 [1,11; 13,58]; p=0,0214).

Für alle weiteren Kategorien der schweren unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.12 Mortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Der Endpunkt Mortalität wurde in der ANNEXA-I Studie definiert als: • 30-Tage Mortalität • Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus (*ergänzend dargestellt*) • Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (*ergänzend dargestellt*) und im Rahmen der Verträglichkeitsendpunkte erhoben. Der Überlebensstatus wurde unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts im Rahmen von Follow-Up-Visiten bis Tag 30 beobachtet. Todesfälle wurden, sofern verfügbar, unter Angabe der Todessursache und des Todeszeitpunkts durch das verblindete unabhängige EAC dokumentiert. Patient:innen, die nicht verstarben oder die Studie vor Tag 30 nach Randomisierung abbrachen sowie Patient:innen, die die Studie abschlossen (bis Tag 30), wurden am Tag der letzten Untersuchung zensiert. Als blutungsbedingte Mortalität wurde jeglicher Todesfall innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung, der nicht mit einem thrombotischen Ereignis assoziiert war, definiert. Dargestellt wird die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit dem Ereignis Tod zu Tag 30 nach Randomisierung getrennt für beide Behandlungsarme (30-Tage-Mortalität). Ergänzend werden Anzahl und Anteil an Patient:innen dargestellt, die vor der Entlassung aus dem Krankenhaus oder, die aufgrund eines blutungsbedingten Ereignisses innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung verstarben. Zu jeder Erhebung erfolgt sowohl eine zusammenfassende Darstellung (aufgrund jeglicher Todesursachen) sowie getrennt nach kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Todesursache. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mSAS-Population. Dargestellt werden das RR, die OR und die RD mit dem zugehörigen 95-%-KI und p-Werten unter Verwendung eines zweiseitigen CMH-Tests. Im Fall von Nullzellen ist bei RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, und ein logistisches Regressionsmodell verwendet.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EAC: *Endpoint Adjunction Committee*; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Mortalität“ setzte sich zusammen aus den Erhebungen zur 30-Tage-Mortalität, dem Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus und dem Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse. Der Überlebensstatus wurde unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts im Rahmen von Follow-Up-Visiten bis Tag 30 beobachtet. Obwohl die Gruppenzuteilung für die behandelnden Prüfärzt:innen und das behandelnde Studienpersonal ersichtlich und diese somit nicht verblindet waren, ergibt sich hieraus keine Verzerrung der Studie, da das Ereignis „Tod“ stets objektiv feststellbar ist. Die Endpunkte zur Erfassung der Mortalität wurden in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkte erfasst und sind basierend auf der mSAS-Population dargestellt. Die Bewertung erfolgte durch das verblindete EAC. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
30-Tage Mortalität						
Jeglicher Ursache	67/239 (28,0)	61/232 (26,3)	1,07 [0,79; 1,43]	1,09 [0,73; 1,64]	1,74 [-6,29; 9,77]	0,6716
Kardiovaskulärer Ursache	67/239 (28,0)	60/232 (25,9)	1,08 [0,80; 1,46]	1,12 [0,74; 1,68]	2,17 [-5,84; 10.18]	0,5959
Nicht-kardiovaskulärer Ursache	0/239 (0,0)	1/232 (0,4)	0,32 [0,01; 7,90]	0,32 [0,01; 7,95]	-0,43 [-1,27; 0,41]	0,3101
Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus (ergänzend dargestellt)						
Jeglicher Ursache	54/239 (22,6)	51/232 (22,0)	1,03 [0,73; 1,44]	1,04 [0,67; 1,60]	0,61 [-6,91; 8,13]	0,8735
Kardiovaskulärer Ursache	54/239 (22,6)	50/232 (21,6)	1,05 [0,75; 1,47]	1,06 [0,69; 1,64]	1,04 [-6,45; 8.53]	0,7853
Nicht-kardiovaskulärer Ursache	0/239 (0,0)	1/232 (0,4)	0,32 [0,01; 7,90]	0,32 [0,01; 7,95]	-0,43 [-1,27; 0,41]	0,3101
Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse (ergänzend dargestellt)						
Jeglicher Ursache	12/239 (5,0)	16/232 (6,9)	0,73 [0,35; 1,51]	0,71 [0,33, 1.54]	-1,88 [-6,15; 2.40]	0,3899
Kardiovaskulärer Ursache	12/239 (5,0)	15/232 (6,5)	0,78 [0,37; 1,62]	0,76 [0,35; 1,67]	-1,44 [-5,65; 2.76]	0,5006
Nicht-kardiovaskulärer Ursache	0/239 (0,0)	1/232 (0,4)	0,32 [0,01; 7,90]	0,32 [0,01; 7,95]	-0,43 [-1,27; 0,41]	0,3101

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 und 3.8, 3.9

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In der 30-Tage-Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Andexanet alfa und der Standardbehandlung. Für die 30-Tage-Mortalität jeglicher Ursache beträgt das RR 1,07 (95-%-KI: [0,79; 1,43]), das OR 1,09 (95-%-KI: [0,73; 1,64]), die RD 1,74 (95-%-KI: [-6,29; 9,77]). Der p-Wert des CMH-Tests liegt bei 0,6716.

Ebenso zeigen die Ergebnisse für den Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Tode jeglicher Ursache beträgt das RR 1,03 (95-%-KI: [0,73; 1,44]); der p-Wert liegt bei 0,8735.

Aufgrund blutungsbedingter Ereignisse verstarben im Andexanet alfa-Behandlungsarm 5,0% der Patient:innen und im Vergleichsarm 6,9%. Das RR beträgt 0,73 (95-%-KI: [0,35; 1,51]). Die Ergebnisse liegen zugunsten von Andexanet alfa, zeigen jedoch keine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von 0,3899.

Der Großteil der Todesfälle in der ANNEXA-I war in allen drei Kategorien auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen. So sind die entsprechenden Ergebnisse vergleichbar mit denen jeglicher Ursache, da es nur einen Todesfall im Vergleichsarm aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursachen gab.

Insgesamt zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität zwischen Andexanet alfa im Vergleich zur Standardbehandlung.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse in Abschnitt 4.4 in den entsprechenden Kontext gesetzt und interpretiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.13 Verträglichkeit: Hospitalisierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“

Studie	Operationalisierung
ANNEXA-I	Der Endpunkt „Hospitalisierung“ war definiert und zusammengesetzt aus den Erhebungen zur initialen Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses und die Zeit auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung bis Tag 30 nach Randomisierung sowie Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung und die Dauer der Re-Hospitalisierung. Bei der Erhebung der initialen Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses wurde zwischen (1) der Dauer in Stunden von der initialen Hospitalisierung bis zur Randomisierung, (2) der Dauer in Tagen von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Entlassung und (3) der Dauer von der initialen Hospitalisierung bis zum Datum der ersten Entlassung differenziert. Die Dokumentation der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Dauer der Re-Hospitalisierung erfolgte in Tagen. Sofern der Zeitraum zwischen der Beendigung der initialen Hospitalisierung und dem Beginn einer Re-Hospitalisierung weniger als 6 Stunden betrug und der Entlassungsort nach dem primären Blutungsereignis eine Intensivstation oder stationär außerhalb der Intensivstation war, wurde das Ereignis nicht als Re-Hospitalisierung gewertet, sondern der initialen Hospitalisierung zugeordnet. Sofern allerdings der Entlassungsort des primären Blutungsereignisses eine häusliche Pflege, ein häusliches Hospiz, eine Langzeitpflegeeinrichtung, eine Kurzzeitpflegeeinrichtung, außerhalb des Krankenhauses oder ein anderer Entlassungsort war, wurde das nachfolgende Ereignis als Re-Hospitalisierung, unabhängig des Zeitraums zwischen den beiden Hospitalisierungen, gewertet. Dargestellt wird die Dauer der initialen Hospitalisierung, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, die Dauer der Re-Hospitalisierung sowie Anzahl und Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung. Die Analysen erfolgten auf Grundlage der mSAS-Population. Für die Dauer der initialen Hospitalisierung, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Dauer der Re-Hospitalisierung wird die mittlere Veränderung zur Baseline mittels LS-MW und dem zugehörigen 95-%-KI anhand eines GLM dem Behandlungsarm und der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) als Kovariate. Zur Bewertung des Therapieeffektes wurden die LS-MWD, die SMD und Hedges‘g herangezogen. Für den Anteil an Patient:innen mit Re-Hospitalisierung wurde das RR, die OR und die RD mit dem zugehörigen 95-%-KI und p-Werten unter Verwendung eines zweiseitigen CMH-Tests berechnet. Im Fall von Nullzellen wurde bei dem RR und dem OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten, und ein logistisches Regressionsmodell verwendet.

CHM: Cochran-Mantel-Haenszel; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mSAS: *Safety Analysis Set* modifizert; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ANNEXA-I	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ war definiert und zusammengesetzt aus den Erhebungen zur initialen Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses, die Zeit auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung bis Tag 30 nach Randomisierung, die Rate der Re-Hospitalisierungen basierend auf der Anzahl an Re-Hospitalisierungen und die Dauer in Tagen der Re-Hospitalisierung bis Tag 30 nach Randomisierung. Der Endpunkt wurde in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkte erfasst und im Dossier basierend auf der mSAS-Population dargestellt. Die Endpunkterheber:innen waren gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet. Dennoch können die initiale Hospitalisierungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, der Anteil an Patient:innen mit Re-Hospitalisierung und die Dauer der Re-Hospitalisierung objektiv erhoben werden und sind nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Daten, die in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erhoben wurden, von einem unabhängigen DSMB überprüft, sodass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen wird. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor.

Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Zeitpunkt	Andexanet alfa (N=239)			Standardbehandlung (N=232)			Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mean (SD)	LS-MW (SE)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mean (SD)	LS-MW (SE)	LS-MWD [95% KI] p-Wert[a]	SMD[b] [95% KI]
Dauer der initialen Hospitalisierung bis zur Entlassung in Tagen	211/239 (88,3)	13,07 (8,917)	12,88 (0,593)	199/232 (85,8)	12,24 (8,058)	12,07 (0,608)	0,81 [-0,83; 2,46] 0,3323	0,09 [-0,10; 0,29]
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in Tagen	120/239 (50,2)	9,91 (7,062)	9,72 (0,665)	115/232 (49,6)	8,47 (7,624)	8,28 (0,679)	1,44 [-0,43; 3,30] 0,1302	0,20 [-0,06; 0,45]
Dauer der Re-Hospitalisierung in Tagen	14/239 (5,9)	7,79 (7,547)	8,03 (1,771)	7/232 (3,0)	3,14 (1,676)	3,50 (2,513)	4,52 [-1,75; 10,79] 0,1469	0,65 [-0,28; 1,59]

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.3.1, 4.3.2 und 4.3.4

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die GLM-Analyse umfasste den Behandlungsarm und die Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) als Kovariate.

a: gemäß ANCOVA.

b: gemäß Hedges’g.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; mSAS: *Safety Analysis Set* modifizert; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patient:innen mit Messwert; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm; $N_{Baseline}$: Anzahl an Patient:innen mit Messwert zur Baseline; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g.

Die Dauer der initialen Hospitalisierung war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich mit einem LS-MW von 12,88 Tagen im Andexanet alfa-Arm und einem LS-MW von 12,07 Tagen im Vergleichsarm. Die LS-MWD zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei 0,81 Tagen (95-%-KI: [-0,83; 2,46]; p=0,3323) und die SMD bei 0,09 (95-%-KI: [-0,10; 0,29]).

Für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung ergab sich im Andexanet alfa-Arm ein LS-MW von 9,72 Tage, im Vergleichsarm von 8,28 Tage. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt (LS-MWD [95-%-KI]: 1,44 Tage [-0,43; 3,30], p=0,1332; SMD [95-%-KI]: 0,20 [-0,06; 0,45]).

Mit einem LS-MW von 8,03 Tagen im Andexanet alfa-Arm und 3,50 Tagen im Vergleichsarm zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer der Re-Hospitalisierung (LS-MWD [95-%-KI]: 4,52 Tage [-1,75; 10,79], p=0,1693; SMD [95-%-KI]: 0,65 [-0,28; 1,59]).

Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung (Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Endpunkt	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	p-Wert[a]
Anteil an Patient:-innen mit einer Re-Hospitalisierung	17/239 (7,1)	7/232 (3,0)	2,36 [<1,00; 5,58]	2,46 [1,00; 6,05]	4,10 [0,16; 8,03]	**0,0435**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3.3						
Analysepopulation: mSAS Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 RR, OR und RD wurden gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen (betrifft nur RR und OR), gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. a: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test. b: 0.9961; p=0,0510.						
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; OR: *Odds Ratio*; Pat.: Patient:innen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.						

Das RR für den Anteil an Patient:innen mit Re-Hospitalisierung beträgt 2,36 (95-%-KI: [1,00; 5,58]) und zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt (p=0,0510).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-I sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [26]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patient:innen umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppen

Bei der Interpretation potenzieller Effektmodifikatoren und der Bewertung eines Subgruppeneffekts sind nicht nur die statistische Signifikanz des Interaktionstests, sondern auch der biologische Hintergrund sowie die klinische Plausibilität zu berücksichtigen.

In der ANNEXA-I-Studie waren Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt (Effektive Hämostase), die 30-Tage-Mortalität und die Gesamtrate jeglicher unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)/ Anteil an adjudizierten thrombotischen Ereignissen präspezifiziert (AstraZeneca 2023). Die präspezifizierten Subgruppenanalysen umfassen gemäß VerfO des G-BA die Merkmale Alter und Geschlecht sowie, anstelle der durch die VerfO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren, aufgrund der großen Anzahl an Studienzentren eine entsprechende Analyse abgebildet durch den Faktor Geographische Region. Zur Berücksichtigung der Krankheitsschwere werden die Subgruppen „Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 1“, „Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 2“, „ICH-Score zur Baseline“, „Hämatomvolumen zur Baseline 1“ und „Hämatomvolumen zur Baseline 2“ herangezogen. Zudem werden die weiteren in Hinblick auf das AWG relevanten Subgruppenanalysen durchgeführt: „Vorheriger FXa-Inhibitor“, „primäre Blutungslokalisation“, „Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor Dosis bis zur Randomisierung“ und „beabsichtigte Standardbehandlung“.

Damit umfassten die Subgruppenanalysen der ANNEXA-I-Studie folgende Merkmale:

- Alter (<65 / 65–74 / ≥75 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Ethnie (weiß / andere)
- Geographische Region (Europa / Nordamerika)
- Vorheriger FXa-Inhibitor (Apixaban / Rivaroxaban)
- FXa-Inhibitor-Indikation-1 (Vorhofflimmern/-flattern / venöse Thromboembolie / andere)
- FXa-Inhibitor-Indikation-2 (Vorhofflimmern/-flattern / andere, einschließlich venöser Thromboembolie)
- Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 1 (<30 / ≥30 ng/mL)
- Anti-FXa-Aktivitätswert zur Baseline 2 (<75 / ≥75 ng/mL)
- ICH-Score zur Baseline (<3 / ≥3)

- Hämatomvolumen zur Baseline 1(<30 / ≥30 mL)
- Hämatomvolumen zur Baseline 2 (<0,5 / ≥0,5 mL)
- Primäre Blutungslokalisation (ICB / intraventrikulär / ICH-Multikompartiment / subdural / subarachnoidal)
- Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor Dosis bis zur Randomisierung (<8 / ≥8 Stunden)
- Beabsichtigte Standardbehandlung (PCC / andere / unbekannt)

Es werden Subgruppenanalysen für sämtliche patientenrelevante Endpunkte bis auf ergänzend dargestellte Endpunkte zum Zwecke der Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren durchgeführt. Potenzielle Effektmodifikatoren sind definiert als klinische Faktoren, welche die Effekte beeinflussen. Dabei erfolgt eine Klassifikation des Effektmodifikators als fazitrelevant, wenn sich ein statistisch signifikanter Effekt in einer Subgruppe entgegengesetzt gerichtet zum Effekt auf Ebene der Gesamtmenge zeigt.

Eine Adjustierung der p-Werte für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests erfolgt nicht. Auch werden post hoc statistische Tests in der Regel unabhängig von der Anzahl der in der jeweiligen Analyse berücksichtigten Patient:innen bzw. Ereignisse durchgeführt, wodurch eine Vielzahl an zufällig signifikanten Interaktionstests zu erwarten ist.

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen wurde die im Studien-SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst wird in Tabelle 4-69 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-70 sind die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Interaktionsergebnisse zu den häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Andernfalls wird auf die Darstellung der Interaktionstests für diese unerwünschten Ereignisse verzichtet.

Die Ergebnisse eines Endpunktes sind nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt, da in diesem Fall von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den jeweiligen Subgruppen ausgegangen werden kann. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.11, gegliedert nach den Endpunkten.

Alle anderen Subgruppenanalysen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind, sind als Quelldaten in Anhang 4-G abgelegt.

Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Morbidität															
Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung															
Patient:in-nen mit effektiver Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sensitivitätsanalyse, konservativer Ansatz	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Keine Hämatomexpansion >35% zwölf Stunden nach Randomisierung															
Anteil an Patient:innen ohne Hämatomexpansion von >35%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung															
Anteil an Patient:innen ohne Rettungsmaßnahmen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungs-lokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung															
Invasive intrakranielle Eingriffe															
Anteil an Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung zur Behandlung des intrakraniellen Hämatoms und/oder dessen Komplikationen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Keine neurologische Verschlechterung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten															
Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung (NIHSS-Score	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungs-lokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
≥7) 12 Stunden nach Randomisierung															
Veränderungen des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores															
Veränderungen des NIHSS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderungen des Glasgow Coma Scale (GCS)-Scores															
Veränderungen des GCS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Neurologische Verschlechterung gemäß National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und Glasgow Coma Scale (GCS)															
Anteil an Patient:innen mit neurologischer Verschlechterung, definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder einen Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit															
Unerwünschte Ereignisse (UE)															
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)															
Jegliche UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungs-lokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Schwerwiegende UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE, die zum Tod führen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT															
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungs-lokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT															
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)															
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
signifikant war.															
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)															
Jegliche UESI	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Schwerwiegende UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie															
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie															

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3) nach Kategorie															
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit: Mortalität															
30-Tage-Mortalität	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungs-lokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Verträglichkeit: Hospitalisierung															
Dauer der initialen Hospitalisierung															
Dauer der initialen Hospitalisierung bis zur Entlassung in Tagen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation															
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in Tagen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung															
Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauer der Re-Hospitalisierung															
Gesamt-dauer der Re-Hospitalisierung in Tagen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse.

○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GCS: *Glasgow Coma Scale*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n. b.: Nicht berechenbar; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale;* PT: *Preferred Term* nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; SUESI: Schwerwiegendes UESI; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-70 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-70: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der ANNEXA-1-Studie

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Morbidität															
Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach Randomisierung															
Patient:innen mit effektiver Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung	0,9748	0,2539	0,4977	0,3279	0,3439	0,3373	0,6478	0,2228	0,8567	0,4118	0,6231	0,8386	n. b.	0,3352	0,1502
Sensitivitätsanalyse, konservativer Ansatz	0,9505	0,2586	0,5270	0,2306	0,4101	0,5195	0,5154	0,1003	0,9523	0,3773	0,5779	0,8942	n. b.	0,3112	0,1858
Keine Hämatomexpansion >35% zwölf Stunden nach Randomisierung															
Anteil an Patient:innen ohne Hämatomexpansion von >35%	0,8488	0,5720	0,9922	0,4201	0,5151	0,1285	0,5888	0,2255	0,6463	0,4135	0,5408	0,7712	n. b.	0,0866	0,1899

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung															
Anteil an Patient:innen ohne Rettungsmaßnahmen zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung	0,6940	0,4777	0,7600	0,4961	0,5971	0,9672	0,9074	0,1038	0,7671	0,5135	0,2982	0,4343	n. b.	0,2737	0,1159
Invasive intrakranielle Eingriffe															
Anteil an Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung zur Behandlung des intrakraniellen Hämatoms und/oder dessen Komplikationen	0,8687	0,4305	0,7681	0,7041	0,3871	0,6780	0,7825	0,4940	0,5128	0,2740	0,7959	n. b.	n. b.	0,8810	0,8384

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Keine neurologische Verschlechterung des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Scores von ≥7 Skalenpunkten															
Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung (NIHSS-Score ≥7) 12 Stunden nach Randomisierung	0,8793	0,2602	0,4023	0,7394	0,4373	0,6195	0,3817	0,0509	0,8149	0,2714	0,4801	n. b.	n. b.	0,7648	0,5791
Veränderungen des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores															
Veränderungen des NIHSS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung	0,9221	**0,0449**	0,2081	0,8576	0,1349	0,8796	0,7581	0,1326	0,3760	0,1867	0,2822	0,8922	n. b.	0,1387	0,0585
Veränderungen des Glasgow Coma Scale (GCS)-Scores															
Veränderungen des GCS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden	0,0749	0,1049	0,8229	0,6016	0,8602	0,4735	0,6783	0,4225	0,4083	0,4275	0,6818	n. b.	n. b.	0,2361	n. b.

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
nach Randomisierung															
Neurologische Verschlechterung gemäß National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und Glasgow Coma Scale (GCS)															
Anteil an Patient:innen mit neurologischer Verschlechterung, definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder einen Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline	0,3109	0,2836	0,8583	0,0889	0,0853	0,0553	**0,0177**	0,9655	0,3864	0,3608	0,2844	0,7781	n. b.	0,1950	0,7109

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Verträglichkeit															
Unerwünschte Ereignisse															
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse															
Jegliche UE	0,8614	0,6748	0,6345	0,7700	0,3717	0,2121	0,7747	0,8847	0,3830	0,4510	0,7435	0,6147	n. b.	0,8721	0,0567
Schwerwiegende UE	0,3420	0,7785	0,8821	0,7331	0,8859	0,9199	0,9112	0,5811	0,4648	0,2555	0,9193	0,6526	n. b.	0,2190	**0,0326**
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,1371	0,6624	0,9449	0,4624	0,7288	0,7397	0,6384	0,5650	0,7588	0,7374	0,3866	0,7396	n. b.	0,7179	**0,0103**
UE, die zum vorzeitigen Therapieabbruch führen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE, die zum Tod führen	0,7526	0,9085	0,3147	0,7799	0,3419	0,6923	0,7811	0,6514	0,7793	0,0922	0,9103	0,3380	n. b.	0,8885	0,1465
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT [a]															
SOC: Herzerkrankungen	**0,0401**	0,8583	**0,0417**	0,2363	0,4440	0,2106	0,0847	0,3918	0,0606	0,9740	0,3191	n. b.	n. b.	**0,0263**	0,8900
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,3777	0,6061	0,0896	0,5637	0,4331	0,2128	0,0717	0,5337	0,3241	0,5870	0,8249	0,4119	n. b.	0,1630	0,4819
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT:	0,9281	n. b.	n. b.	n. b.	0,4479	0,3254	0,4970	0,4176	0,7819	0,5345	0,7088	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Ischämischer Schlaganfall															
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege, PT: Harnretention	n. b.	n. b.	0,9355	0,2226	n. b.	n. b.	n. b.	0,7661	n. b.	0,0561	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT [a]															
SOC: Herzerkrankungen	0,3249	0,7134	0,2581	0,4222	0,6559	0,3036	0,4647	0,6075	0,5612	0,8917	0,8101	n. b.	n. b.	0,1218	0,9365
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Ischämischer Schlaganfall	0,8271	n. b.	n. b.	n. b.	0,5023	0,3719	0,5545	0,4821	n. b.	0,6022	0,7929	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3)[a]															
SOC: Herzerkrankungen	0,3012	0,7685	**0,0496**	0,6383	0,2846	0,2085	0,3925	0,7539	0,5065	0,7152	0,8709	n. b.	n. b.	0,2502	0,9680
SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Ischämischer Schlaganfall	0,6743	n. b.	n. b.	n. b.	0,5718	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)															
Jegliche UESI	0,3221	0,1851	0,5200	0,0580	0,4726	0,4861	0,6028	0,1514	0,6107	0,3035	0,6347	0,2162	n. b.	0,7138	0,7774
Schwerwiegende UESI	0,1531	0,2608	0,8397	0,0750	0,4617	0,4861	0,6020	0,1512	0,8215	0,8228	0,8545	0,2137	n. b.	0,6314	0,6012
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)	0,4344	0,5424	0,4984	0,3659	0,3602	0,2504	0,9827	n. b.	0,7954	0,7103	0,9749	0,3545	n. b.	0,7065	0,5256
Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie[b]															
Arterielle systemische Embolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Tiefe Venenthrombose	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Ischämischer Schlaganfall	0,4945	0,5236	0,8227	0,9312	0,5744	0,8869	0,8884	0,7582	0,1904	0,1463	0,8774	n. b.	n. b.	0,3573	0,4295
Myokardinfarkt	0,1964	n. b.	0,9335	0,0656	n. b.	0,0684	0,1396	n. b.	n. b.	0,4450	0,2479	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Lungenembolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Transitorische ischämische Attacke	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie[b]															
Arterielle systemische Embolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Tiefe Venenthrombose	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Ischämischer Schlaganfall	0,7587	n. b.	0,9332	0,8651	0,6616	0,9178	0,8158	0,8409	n. b.	0,1740	0,9973	n. b.	n. b.	0,3214	n. b.
Myokardinfarkt	0,1178	n. b.	0,8827	0,1997	n. b.	**0,0397**	0,0829	n. b.	n. b.	0,9225	0,1461	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Lungenembolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Transitorische ischämische Attacke	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3) nach Kategorie[b]															
Arterielle systemische Embolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Tiefe Venenthrombose	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Ischämischer Schlaganfall	0,9602	n. b.	0,9736	0,9416	0,7718	0,9093	0,9829	n. b.	n. b.	0,2112	0,9156	n. b.	n. b.	0,4517	n. b.
Myokardinfarkt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Lungenembolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Transitorische ischämische Attacke	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
Mortalität															
30-Tage-Mortalität	0,7568	0,3710	0,9273	0,4829	0,1377	0,6068	0,6582	0,3499	0,5809	0,1911	0,8477	0,3081	n. b.	0,5668	0,1493
Verträglichkeit: Hospitalisierung															
Dauer der initialen Hospitalisierung															
Dauer der initialen Hospitalisierung bis zur Entlassung in Tagen	0,5560	0,7023	**0,0007**	0,7993	**0,0083**	0,9479	0,7197	0,7746	0,7873	0,6974	0,9598	0,1057	n. b.	0,1080	0,3101
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation															
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in Tagen	0,8683	0,1228	**0,0290**	0,6512	**0,0173**	0,8416	0,6437	0,8645	0,1617	0,3370	0,7506	0,1765	n. b.	0,0951	0,7691
Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung															
Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung	0,9092	0,7371	0,5662	0,9081	0,6083	0,3824	0,5142	n. b.	0,2177	0,9998	0,2261	0,3436	n. b.	0,2022	0,9303
Dauer der Re-Hospitalisierung															
Gesamtdauer der Re-Hospi-	n. b.	0,9816	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt ANNEXA-I-Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Geographische Region**	**Vorheriger FXa-Inhibitor**	**FXa-Inhibitor-Indikation-1**	**FXa-Inhibitor-Indikation-2**	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 30 ng/mL)	**Anti-FXa-Aktivität zur Baseline** (Schwellenwert 75 ng/mL)	**ICH-Score zu Baseline**	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 30 mL)	**Hämatomvolumen zur Baseline** (Schwellenwert 0,5 mL)	**Primäre Blutungslokalisation**	**Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung**	**Beabsichtigte Standardbehandlung**
talisierung in Tagen															
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 2.1.1.1, 2.1.2.1.1, 2.1.2.3.1, 2.1.3.1, 2.4.1.1, 2.5.4.1, 2.5.5.1, 2.6.4.1, 3.1.1, 4.1.1.1, 4.1.2.1, 4.1.3.1, 4.1.5.1, 4.1.6.1, 4.1.7.1, 4.1.8.1, 4.1.9.1, 4.1.10.1, 4.1.11.1, 4.1.12.1, 4.1.13.1, 4.1.14.1, 4.1.15.1, 4.1.16.1, 4.1.17.1, 4.1.18.1, 4.1.19.1, 4.1.20.1, 4.1.21.1, 4.1.22.1, 4.1.23.1, 4.1.24.1, 4.1.25.1, 4.1.26.1, 4.1.27.1, 4.1.28, 4.1.29.1, 4.1.30.1, 4.1.31.1, 4.1.32.1, 4.1.33.1, 4.1.14.1, 4.2.1.1, 4.2.2.1, 4.2.3.1, 4.3.1.1, 4.3.2.1, 4.3.3.1, 4.3.4.1 und 4.4.1.1															
Datenschnitt vom 18.09.2023 Statistisch signifikante Interaktionstests wurden in Fettdruck dargestellt. a: Gemäß Dossiervorlage wurden Ergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation der gepoolten Analyse statistisch signifikant war. b: Für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden nur die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.															
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; GCS: *Glasgow Coma Scale*; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n. b.: Nicht berechenbar; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale;* PT: *Preferred Term* nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; SUESI: Schwerwiegendes UESI; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.															

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Morbidität: Effektive Hämostase – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für das Erreichen einer effektiven Hämostase zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Keine Hämatomexpansion >35% – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für den Anteil an Patient:innen ohne Hämatomexpansion von >35% 12 Stunden nach Randomisierung zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für den Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.4 Morbidität: Invasive intrakranielle Eingriffe – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für den Anteil an Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung zur Behandlung des Hämatoms und/oder seiner Komplikationen zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5 Morbidität: Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten - RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für den Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung des NIHSS-Score von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.6 Morbidität: Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores – RCT

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für Endpunkt „Veränderungen des NIHSS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Mess-instrument	Andexanet alfa (N=241)			Standardbehandlung (N=233)			Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Patient:innen mit Messwert $n/N_{Baseline}$	Baseline - MW (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	Patient:innen mit Messwert $n/N_{Baseline}$	Baseline - MW (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	LS-MWD [95% KI] p-Wert[b]	SMD[c] [95% KI]
Durchschnittliche Veränderung des NIHSS-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung)								
Geschlecht (p=0,0449[a])								
Männlich	124/128	10,6 (7,27)	1,02 (0,52)	115/116	10,8 (7,22)	2,97 (0,54)	**-1,95 [-3,41; -0,50] 0,0087**	-0,34 [-0,59; -0,08]
Weiblich	107/111	10,9 (6,92)	0,69 (0,45)	114/115	9,2 (7,13)	0,70 (0,44)	-0,01 [-1,25; 1,23] 0,9873	-0,00 [-0,27; 0,26]

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.5.4.1

Analysepopulation: mITT

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.

Die MMRM-Analyse umfasste jegliche Messwerte nach Randomisierung als Veränderung zur Baseline mit den festen Faktoren Baseline, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, Behandlung und Zeitpunkt bzw. Visite sowie Behandlungs-Zeitpunkt-Interaktion berechnet. Die Patient:innen wurden als zufällige Effekte behandelt und die Baseline-Werte als Kovariaten. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewendet.

a: p-Wert des Interaktionstests für die Mittelwertsdifferenzen der jeweiligen Subgruppe gemäß Cochrane’s-Q-Test

b: gemäß ANCOVA

c: gemäß Hedges’g

ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; $N_{Baseline}$: Anzahl an Patient:innen mit Messwert zur Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘g

Für die durchschnittliche Veränderung des NIHSS-Scores (von Baseline über 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung) ergibt sich in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Subgruppe „männlich“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Andexanet alfa (LS-MWD [95-%-KI]: -1,95 Skalenpunkte [-3,41; -0,50]), der jedoch nicht klinisch relevant ist (SMD [95-%-KI]: -0,34 [-0,59; -0,08]). Bei Patientinnen in der Subgruppe „weiblich“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (LS-MWD [95-%-KI]: -0,01 Skalenpunkte [-1,25; -1,23]). Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppe „männlich“ gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der Subgruppe „weiblich“ und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Morbidität: Veränderungen des Glasgow Coma Scale (GCS)-Scores – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die durchschnittliche Veränderung des Glasgow Coma Scale (GCS)-Scores (von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung) zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.8 Morbidität: Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS) – RCT

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet-I-Studie Mess-instrument	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	p-Wert[b]
FXa-Inhibitor Indikation 2 (p=0,0177[a])				
Vorhof-flimmern/ -flattern	35/208 (16,8)	40/194 (20,6)	0,83 [0,56; 1,25]	0,3728
Andere	12/33 (36,4)	5/39 (12,8)	**2,86 [1,12; 7,29]**	**0,0279**
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.4.1.1				
Analysepopulation: mITT Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt. Das RR wurde gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen, gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten. a: p-Wert des Interaktionstests für das RR der jeweiligen Subgruppe gemäß Cochrane’s-Q-Test b: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test				
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); KI: Konfidenzintervall; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen; n. b.: Nicht berechenbar; Pat.: Patient:innen; RR: Relatives Risiko				

Für die neurologische Verschlechterung (Anstieg des NIHSS-Scores ≥4 oder Abfall des GCS-Scores ≥2) ergibt sich in der Subgruppenanalyse zur FXa-Inhibitor-Indikation 2 für die Subgruppe „andere“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 2,86 [1,12; 7,29]); p=0,0279). Bei Patient:innen mit der FXa-Inhibitor-Indikation „Vorhofflimmern/-flattern“ ist hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (RR [95-%-KI]: 0,83 [0,56; 1,25]); p=0,3728). Da der Endpunkt aufgrund der niedrigen Erhebungsraten als nicht bewertbar einzuschätzen ist, liegt hier kein klinisch relevanter Effekt vor.

4.3.1.3.2.9 Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

4.3.1.3.2.9.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet-I-Studie Mess-instrument	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	p-Wert[b]
Schwerwiegende UE				
Beabsichtigte Standardbehandlung (p=0,0326[a])				
PCC	78/158 (49,4)	54/156 (34,6)	**1,43 [1,09; 1,86]**	**0,0092**
Andere	8/18 (44,4)	1/11 (9,1)	4,89 [0,70; 33,98]	0,1087
Unbekannt	25/63 (39,7)	31/65 (47,7)	0,83 [0,56;1,24]	0,3639
Schwere UE (CTCAE ≥3)				
Beabsichtigte Standardbehandlung (p=0,0103[a])				
PCC	74/158 (46,8)	52/156 (33,3)	**1,41 [1,06; 1,85]**	**0,0162**
Andere	8/18 (44,4)	1/11 (9,1)	4,89 [0,70; 33,98]	0,1087
Unbekannt	19/ 63 (30,2)	29/ 65 (44,6)	0,68 [0,43; 1,07]	0,0975

Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.1.2.1 und 4.1.3.1

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.

Das RR wurde gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen, gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert des Interaktionstests für das RR der jeweiligen Subgruppe gemäß Cochrane’s-Q-Test

b: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen; n. b.: Nicht berechenbar; Pat.: Patient:innen; PCC: *Prothrombin complex concentrates*; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigen sich hinsichtlich der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen in der Subgruppenanalyse für die beabsichtigte Standardbehandlung: Für die Subgruppe der beabsichtigten Standardbehandlung „PCC“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa festzustellen (RR [95-%-KI]: 1,43 [1,09; 1,86]; p=0,0092). Bei Patient:innen mit beabsichtigter Standardbehandlung „unbekannt“ konnte ein numerischer,

statistisch jedoch nicht signifikanter Vorteil beobachtet werden (RR [95-%-KI]: 0,83 [0,56;1,24]; p=0,3639). Die Subgruppe „andere“ weist aufgrund des geringen Patient:innenumfangs ein breites 95-%-Konfidenzintervall auf. Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppe „PCC“ gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der Subgruppe „unbekannt“ und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Ähnlich zeigt sich für die Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE ≥3) ein Hinweis auf potenzielle Effektmodifikationen in der Subgruppenanalyse für die beabsichtigte Standardbehandlung, die wiederum keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte im Vergleich zum Effekt auf Ebene der Gesamtmenge beinhaltet, weshalb diese ebenfalls als nicht fazitrelevant eingestuft wird. Für die Subgruppe der PCC-beabsichtigten Standardbehandlung ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa zu beobachten (RR [95-%-KI]: 1,41 [1,06; 1,85]; p=0,0162). Bei Patient:innen mit unbekannten Standardbehandlungen konnte ein numerischer, statistisch jedoch nicht signifikanter Vorteil beobachtet werden (RR [95-%-KI]: 0,68 [0,43; 1,07]; p=0,0975).

4.3.1.3.2.9.2 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet-I-Studie Mess-instrument	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	p-Wert[b]
SOC: Herzerkrankungen				
Alter (p=0,0401[a])				
<65 Jahren	1/11 (9,1)	2/17 (11,8)	0,77 [0,08; 7,54]	0,8244
65 – 74 Jahren	3/43 (7,0)	9/51 (17,6)	0,40 [0,11; 1,37]	0,1431
≥75 Jahren	41/185 (22,2)	17/164 (10,4)	**2,14 [1,26; 3,61]**	**0,0045**
Ethnie (p=0,0471[a])				
Weiß	41/216 (19,0)	22/212 (10,4)	**1,83 [1,13; 2,96]**	**0,0141**
Andere	2/14 (14,3)	6/16 (37,5)	0,38 [0,09; 1,59]	0,1861
Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung (p=0,0263[a])				
<8 Stunden	16/102 (15,7)	17/102 (16,7)	0,94 [0,50; 1,76]	0,8492
≥8 Stunden	29/131 (22,1)	11/130 (8,5)	**2,62 [1,37; 5,01]**	**0,0037**

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.1.1.1

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. SOC und PT sind gemäß MedDRA v25.1 kodiert. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.

Das RR wurde gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen, gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert des Interaktionstests für das RR der jeweiligen Subgruppe gemäß Cochrane’s-Q-Test

b: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen; n. b.: Nicht berechenbar; Pat.: Patient:innen; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*

Bei den häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zeigen sich in der SOC Herzerkrankungen Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppenanalysen nach Alter, Ethnie und Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung.

Für die Subgruppe der ≥75 Jahre alten Patient:innen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 2,14 [1,26; 3,61]; p= 0,0045). Bei den Patient:innen im Alter von <65 Jahren (RR [95-%-KI]: 0,77 [0,08; 7,54]; p=0,8244) und bei den Patient:innen im Alter von 65–74 Jahren (RR [95-%-KI]: 0,40 [0,11; 1,37]; p=0,1431) ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen.

In der Subgruppenanalyse nach Ethnie ist für die Subgruppe „weiß“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa zu beobachten (RR [95-%-KI] 1,83 [1,13; 2,96]; p=0,0141). In der Subgruppe „andere“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (RR [95-%-KI] 0,38 [0,09; 1,59]; p=0,1861).

In der Subgruppenanalyse nach Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung ist für die Patient:innen der Subgruppe „≥8 Stunden“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa festzustellen (RR [95-%-KI] 2,62 [1,37; 5,01]; p=0,0037). Für die Patient:innen in der Subgruppe „<8 Stunden“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (RR [95-%-KI] 0,94 [0,50; 1,76]; p=0,8492).

Da die Effekte der einzig statistisch signifikanten Subgruppen „≥75 Jahren“, „weiß“ und „≥8 Stunden“ jeweils gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge sind, wird in den jeweils anderen Subgruppen von zufälligen Abweichungen und nicht von fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

4.3.1.3.2.9.3 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für schwerwiegende Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.9.4 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥3)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet-I-Studie Mess-instrument	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	p-Wert[b]
SOC: Herzerkrankungen				
Ethnie-1 (p=0,0496[a])				
Weiß	17/216 (7,9)	3/212 (1,4)	**5,56 [1,65; 18,70]**	**0,0055**
Andere	0/14 (0,0)	2/16 (12,5)	0,23 [0,01; 4,36]	0,3250

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.1.3.1

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. SOC und PT sind gemäß MedDRA v25.1 kodiert. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.

Das RR wurde gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen, gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert des Interaktionstests für das RR der jeweiligen Subgruppe gemäß Cochrane’s-Q-Test

b: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen; n. b.: Nicht berechenbar; Pat.: Patient:innen; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*

Bei den häufigen schweren unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der SOC Herzerkrankungen zeigen sich Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen in der Subgruppenanalyse nach Ethnie. Für Patient:innen in der Subgruppe „weiß“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa zu beobachten (RR [95-%-KI]: 5,56 [1,65; 18,70]; p=0,0055). Für Patient:innen in der Subgruppe „andere“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten (RR [95-%-KI]: 0,23 [0,01; 4,36]; p=0,3250). Für beide Subgruppen ergibt sich aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ein verhältnismäßig breites 95-%-Konfidenzintervall. Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppe „weiß“ gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der Subgruppe „andere“ und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.9.5 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.9.6 Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.9.7 Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SUESI) nach Kategorie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Andexanet-I-Studie Mess-instrument	Andexanet alfa	Standard-behandlung	Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95-%-KI]	p-Wert[b]
Kategorie: Akuter Myokardinfarkt				
FXa-Inhibitor Indikation 1 (p=0,0397[a])				
Vorhof-flimmern/ -flattern	11/205 (5,4)	1/194 (0,5)	**10,41 [1,36; 79,87]**	**0,0242**
Venöse Thrombo-embolie	0/21 (0,0)	0/30 (0,0)	n. b.	n. b.
Andere	0/13 (0,0)	1/8 (12,5)	0,21 [0,01; 4,71]	0,3284

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.1.17.1

Analysepopulation: mSAS

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Die Analyse erfolgte auf Grundlage von TEAEs. Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste und mind. 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt.

Das RR wurde gemäß der Mantel-Haenszel-Methode beurteilt, oder, im Fall von Nullzellen, gemäß der Logit-Methode ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit in der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert, um die Schätzbarkeit zu gewährleisten.

a: p-Wert des Interaktionstests für das RR der jeweiligen Subgruppe gemäß Cochrane’s-Q-Test

b: p-Wert gemäß zweiseitigem CMH-Test

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen; n. b.: Nicht berechenbar; Pat.: Patient:innen; RR: Relatives Risiko; TEAE: *Treatment-emergent adverse event*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen sich in der Subgruppenanalyse der Kategorie „akuter Myokardinfarkt“ für die FXa-Inhibitor-Indikation 1 Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen: Für die Patient:innen in der Subgruppe „Vorhofflimmern/-flattern“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa zu beobachten (RR [95-%-KI]: 10,41 [1,36; 79,87]; p=0,0242). Für die Patient:innen in der Subgruppe „andere“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (RR [95-%-KI]: 0,21 [0,01; 4,71]; p=0,3284). Für die Ergebnisse beider Subgruppen ergibt sich aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ein verhältnismäßig breites 95-%-Konfidenzintervall. Da der Effekt der einzig statistisch signifikanten Subgruppe „Vorhofflimmern/-flattern“ gleichgerichtet mit dem Effekt auf Ebene der Gesamtmenge ist, wird von einer zufälligen Abweichung in der Subgruppe „andere“ und nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für Patient:innen mit venösen Thromboembolien lagen keine Ereignisse vor.

4.3.1.3.2.9.8 Schwere unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.10 Mortalität – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Mortalität zeigen sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.11 Verträglichkeit: Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ANNEXA-I-Studie Mess-instrument	Andexanet alfa (N=239)			Standardbehandlung (N=232)			Behandlungseffekt Andexanet alfa vs. Standardbehandlung	
	Patient:innen mit Messwert n	MW (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	Patient:innen mit Messwert n	MW (SD)	Abweichung von Baseline - LS-MW (SE)	LS-MWD [95-%-KI] p-Wert[b]	SMD[c] [95-%-KI]
Dauer der initialen Hospitalisierung								
Ethnie (p=0,0007[a])								
Weiß	195		13,30 (0,62)	184		11,80 (0,64)	1,50 [-0,22; 3,22] 0,0876	0,17 [-0,03; 0,38]
Andere	11		7,41 (2,18)	13		16,42 (2,03)	**-9,01 [-15,18; -2,85] 0,0062**	**-1,19 [-2,08; -0,31]**
Vorheriger FXa-Inhibitor (p=0,0083[a])								
Apixaban	143		13,40 (0,72)	133		11,05 (0,74)	**2,34 [0,32; 4,36] 0,0234**	0,27 [0,04; 0,51]
Rivaroxaban	68		11,83 (1,04)	66		14,13 (1,06)	-2,30 [-5,12; 0,53] 0,1100	-0,27 [-0,61; 0,08]
Dauer des Aufenthalts auf einer Intensivstation								
Ethnie (p=0,0290[a])								
Weiß	104		10,29 (0,72)	104		8,19 (0,71)	**2,10 [0,12; 4,08] 0,0376**	0,29 [0,01; 0,56]
Andere	10		4,80 (2,36)	8		11,12 (2,76)	-6,32 [-14,26; 1,62] 0,1104	-0,79 [-1,77; 0,18]
Vorheriger FXa-Inhibitor (p=0,0173[a])								
Apixaban	80		10,32 (0,74)	74		7,14 (0,77)	**3,18 [1,07; 5,28] 0,0034**	0,48 [0,16; 0,80]

Rivaroxaban	40		8,41 (1,33)	41		10,24 (1,31)	-1,83 [-5,45; 1,78] 0,3154	-0,22 [-0,65; 0,22]
Quelle: Anhang 4-G Tabellen 4.3.1.1 und 4.3.2.1								
Analysepopulation: mSAS Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023 Effektgrößen sind berechnet worden, falls die entsprechende Subgruppenkategorie mind. 10 Patient:innen umfasste. Die Darstellung der Subgruppenanalyse erfolgt, wenn basierend auf dem Interaktionstest ein p-Wert <0,05 vorliegt. Die GLM-Analyse umfasste den Behandlungsarm und die Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) als Kovariate. a: p-Wert des Interaktionstests für die Mittelwertsdifferenzen der jeweiligen Subgruppe gemäß Cochrane's-Q-Test b: gemäß ANCOVA b: gemäß Hedges'g								
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mSAS: *Safety Analysis Set* modifiziert; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; $N_{Baseline}$: Anzahl an Patient:innen mit Messwert zur Baseline; n. b.n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g								

Hinsichtlich der Dauer der initialen Hospitalisierung zeigen sich Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppenanalysen nach Ethnie und vorherigem FXa-Inhibitor. In der Subgruppenanalyse nach Ethnie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa für Patient:innen in der Subgruppe „andere“ (LS-MWD [95-%-KI]: -9,01 Tage [-15,18; -2,85]; SMD [95-%-KI]: -1,19 [-2,08; -0,31]). Da dieser entgegengesetzt gerichtete Effekt im Vergleich zum Effekt der Gesamtmenge auf eine verhältnismäßig geringe Patient:innenanzahl beruht (Andexanet alfa-Arm: 11 von 211 Patient:innen mit Ereignis; Vergleichsarm: 13 von 199 Patient:innen mit Ereignis) wird nicht von einem fazitrelevanten Effekt ausgegangen. Bei Patient:innen in der Subgruppe „weiß“ ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (LS-MWD [95-%-KI]: 1,50 Tage [-0,22; 3,22]; SMD [95-%-KI]: 0,17 [-0,03; 0,38]). In der Subgruppenanalyse nach vorherigem FXa-Inhibitor zeigt sich ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa in der Subgruppe der Apixaban-behandelten Patient:innen (LS-MWD [95-%-KI]: 2,34 Tage [0,32; 4,36]; SMD [95-%-KI]: 0,27 [0,04; 0,51]). Bei Patient:innen, die zuvor mit Rivaroxaban behandelt wurden, ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen (LS-MWD [95-%-KI]: -2,30 Tage [-5,12; 0,53]; SMD [95-%-KI]: -0,27 [-0,61; 0,08]). Da kein klinisch relevanter Effekt vorliegt, wird nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In Hinblick auf die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation zeigen sich ebenfalls Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppenanalysen nach Ethnie und vorherigem FXa-Inhibitor. In der Subgruppenanalyse nach Ethnie zeigt sich ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa für Patient:innen in der Subgruppe „weiß“ (LS-MWD [95-%-KI]: 2,10 Tage [0,12; 4,08]; SMD [95-%-KI]: 0,29 Tage [0,01; 0,56]). Für Patient:innen in der Subgruppe „andere“ ist kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten (LS-MWD [95-%-KI]: -6,32 [-14,26; 1,62]; SMD [95-%-KI]: -0,79 Tage [-1,77; 0,18]). In der Subgruppenanalyse nach vorherigem FXa-Inhibitor zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil, jedoch nicht von klinischer Relevanz, zuungunsten von Andexanet alfa in der Subgruppe der Apixaban-behandelten Patient:innen (LS-MWD [95-%-KI]: 3,18 Tage [1,07; 5,28]; SMD [95-%-KI]: 0,48 [0,16; 0,80]). In der Subgruppe der Rivaroxaban-behandelten Patient:innen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten (LS-MWD [95-%-KI]: -1,83 Tage [-5,45; 1,78]; SMD [95-%-KI]: -0,22 [-0,65; -0,22]). Da keine klinisch relevaneten Effekte vorliegen, wird nicht von fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

Re-Hospitalisierung

Weder hinsichtlich der Subgruppenanalysen für den Anteil der Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung noch für die Analysen der Dauer der Re-Hospitalisierung zeigen sich Effektmodifikationen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

ANNEXA-I-Studie (Andexanet Alfa-18-513)

A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor

Quellen:

Klinischer CSR (AstraZeneca 2023) und Addendum zum klinischen CSR (AstraZeneca 2024)

Studienregistereinträge (Clinicaltrials.gov 2018a, EU-CTR 2019, WHO-ICTRP 2018)

Studienpublikation (Connolly et al. 2024b)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023). Damit handelt es sich bei der Anwendung von Andexanet alfa um eine Akutbehandlung.

Studienqualität und Evidenzstufe

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ANNEXA-I ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene, multizentrische Phase-IV-Studie, in der ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung bei Patient:innen nach Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors erbracht wurde. Die Einschlusskriterien umfassten ursprünglich Patient:innen mit akuten ICH gemäß CSP-Version 1. Mit dem ersten Protokoll-Amendment vom 15. April 2020 wurde der Einschluss auf Patient:innen mit ICB als Hauptdiagnose beschränkt. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Andexanet alfa wurden die Analyseergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Label-Population herangezogen (mITT-Population bzw. mSAS). Dazu wurden alle Patient:innen, die mit Edoxaban oder Enoxaparin behandelt wurden, exkludiert. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie basiert die daraus vorliegende Evidenz vornehmlich auf Patient:innen mit akuten Blutungen im Hirngewebe (ICB).

Die Studie ANNEXA-I wurde nach einer präspezifizierten Interimsanalyse aufgrund der überlegenen Effektivität von Andexanet alfa im primären Endpunkt am 31. Mai 2023 gestoppt. Die vorliegenden Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 18. September 2023 und damit auf der *Extended Population* (alle Patient:innen, die bis zur Beendigung der Studie nach Auslesen der Interimsanalyse eingeschlossen wurden).
Diese, gemäß GCP des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* der EMA durchgeführte RCT der Phase-IV entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine einzelne Studie. Die Studienpopulation wurde in einem 1:1 Verhältnis in Interventions- und Vergleichsarm randomisiert, stratifiziert nach der beabsichtigten Standardbehandlung und der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten). Der Vergleichsarm war eine Standardbehandlung („Usual Care“), die repräsentativ für die festgelegte zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) im Anwendungsgebiet nicht zugelassene unspezifische Behandlungsmaßnahmen, wie Prothrombinkomplex-Konzentrate bzw. PCC, umfasste. Aufgrund der Vielzahl an

Therapieoptionen, die im Vergleichsarm zur Verfügung standen, war eine Verblindung der behandelnden Prüfärzt:innen und dem in der Behandlung involvierten Studienpersonal technisch nicht möglich; dennoch wurden die Endpunkte zu den relevanten Zeitpunkten entweder verblindet erhoben oder verblindet ausgewertet, sodass sich hieraus kein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergibt. Von einer hohen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen, da ein relevanter Anteil der Studienpopulation in deutschen Studienzentren behandelt wurde und die Baseline-Charakteristika, insbesondere in Hinblick auf die Altersverteilung, Krankheitscharakteristika und den erfolgten Behandlungen, im Vergleichsarm repräsentativ für die Versorgungsrealität in Deutschland sind. Qualitätsmaßnahmen wie kontinuierliches Monitoring der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen stellten eine hohe Qualität und Validität der Studiendaten sicher. Daher ist die Studienqualität als hoch zu bewerten und damit das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig einzustufen. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliografische Literaturrecherche bestätigt.

Patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das Erreichen einer effektiven Hämostase, wobei es sich um ein Bewertungssystem bestehend aus drei individuellen Endpunkten handelt: (1) keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung **und** (2) keine Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung **und** (3) keine Notfalltherapie zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Der Endpunkt „Effektive Hämostase“ ist patientenrelevant und das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Die weiteren für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogenen Morbiditätsendpunkte „Keine Hämatomexpansion >35%“ (einschließlich „Keine Hämatomexpansion >20%“), „Keine Notfalltherapie zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ und „Invasive intrakranielle Eingriffe“ sind ebenfalls valide und patientenrelevant und konnten verlässlich erhoben werden. Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte ist daher als niedrig zu bewerten. Bei den, aufgrund ihrer Relevanz im AWG, ergänzend dargestellten Endpunkten „Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität“ und „Thrombinbildung“ handelt es sich um Surrogatparameter, welche die Effektivität einer Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung von FXa-Inhibitoren bzw. die Funktionalität der Gerinnungskaskade zum Erreichen einer effektiven Hämostase widerspiegeln. Weitere patientenrelevante Endpunkte („Keine Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten“, „Veränderungen des NIHSS-Scores“) basierten auf der validierten Skala NIHSS, deren Auswertungen teilweise jedoch Unsicherheiten aufgrund von geringen Erhebungsraten aufweisen. Dies könnte durch die erschwerte Behandlungssituation von Patient:innen, die sich aufgrund der ICB in einer akut lebensbedrohlichen Notfallsituation befinden, begründet werden. Daher liegt für bestimmte Erhebungszeiträume ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die patientenrelevanten Endpunkte „Veränderungen des GCS-Scores“ und „Neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS oder GCS“ basieren auf der validierten GCS-Skala. Die Auswertungen zum GCS sind jedoch aufgrund zu geringer

Erhebungsraten als nicht bewertbar einzuschätzen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwar ebenfalls erhoben, es fehlten jedoch adäquate Baseline-Werte um patientenrelevante Veränderungen darstellen zu können. Die Erfassung der UE erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig anzusehen sind. Für die Einteilung der UE in schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der UE möglich ist. Als einzige UESI wurden in der Studie thrombotische Ereignisse erfasst. Im Rahmen der Verträglichkeit in der Studie ANNEXA-I wurden zusätzlich die Mortalität und Daten zur Hospitalisierung erhoben, welche als patientenrelevant einzustufen sind und für die das Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist.

Die Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ANNEXA-I sind dezidiert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die meisten patientenrelevanten Endpunkte als niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Effektmodifikationen durch Subgruppen

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenmerkmale waren keine eindeutigen Muster zu erkennen, die auf eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale hindeuten. Daher sind die für die gesamte dargestellte Studienpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig.

Aussagesicherheit des Zusatznutzens

Aufgrund der hohen Studienqualität der Studie ANNEXA-I und des niedrigen Verzerrungspotenzials für einen Großteil der relevanten Endpunkte, können bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte für diese Endpunkte Aussagen zum Zusatznutzen mit der **Aussagesicherheit eines Hinweises** im Vergleich zur zVT abgeleitet werden. Die Gesamtbewertung des Zusatznutzens für die ICB-Population wird unter Abwägung des Zusatznutzens auf Ebene der einzelnen Endpunkte und im Kontext der besonderen Therapiesituation vorgenommen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs für Andexanet alfa

Die Zielpopulation von Andexanet alfa umfasst erwachsene Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023).

Die orale Antikoagulation ist u. a. indiziert zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, sofern weitere Risikofaktoren vorliegen, sowie zur Behandlung und Prävention von TVT und Lungenembolie (LE) (DeWald et al. 2018, Myers 2015, Otsuka et al. 2016). Das von diesen Grunderkrankungen betroffene Patient:innenkollektiv weist zumeist ein fortgeschrittenes Lebensalter (>60 Jahre) und eine Vielzahl an Komorbiditäten auf (Donkin et al. 2023), wie beispielsweise Hyperlipidämie, Hypertonie, Adipositas, endokrine Stoffwechselstörungen und Niereninsuffizienz (Nabauer et al. 2009).

Die Antikoagulation dieses älteren und komorbiden Patientenkollektivs mit Vorhofflimmern oder TVT ist essenziell, da eine unbehandelte Thrombusbildung in einem Gefäßverschluss enden und, je nach Lokalisation, schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen kann. Für die orale Antikoagulation ist gemäß diversen Leitlinien die Einnahme von DOAKs, und damit von direkten FXa-Inhibitoren wie Apixaban und Rivaroxaban, präferiert empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK) 2020, Knuuti et al. 2020, Steffel et al. 2021, Van Gelder et al. 2024).

Eine Therapie mit Antikoagulantien ist jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (Bayer AG 2024c, Boehringer Ingelheim International GmbH 2023, Bristol-Myers

Squibb/Pfizer EEIG 2025b, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2023, Viatris Healthcare GmbH 2024). Diese Blutungen können in unterschiedlichen Körperregionen auftreten. Besonders kritisch sind Blutungen innerhalb des Schädels (ICH) bzw. Blutungen innerhalb des Hirngewebes (ICB), da sie das betroffene Hirngewebe zerstören, mit langfristigen irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden einhergehen und zum Tode führen können (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012, Purrucker et al. 2016, Tomaselli et al. 2020). Patient:innen mit Hirnblutungen befinden sich demnach in einer akuten Notfallsituation, in der jegliche Blutungsprogression unmittelbar unterbunden werden sollte („time is brain“[27]). Dementsprechend ist eine schnelle, spezifische und verlässliche Aufhebung der Antikoagulation essenziell.

Andexanet alfa ist seit 2019 als einziges spezifisches Antidot bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen für die Aufhebung der Antikoagulation durch Apixaban und Rivaroxaban in Europa zugelassen. Die Substanz antagonisiert die FXa-Inhibitor-Aktivität innerhalb von wenigen Minuten und deckt damit den therapeutischen Bedarf nach einer geeigneten Notfallbehandlung kritischer intrazerebraler Blutungen, um weitere Folgeschäden zu reduzieren. Deutsche, europäische und internationale Fachgesellschaften empfehlen Andexanet alfa zur Behandlung von schweren bzw. lebensbedrohlichen Anti FXa-assoziierten Blutungen (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, National Comprehensive Cancer Network 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). Die Entscheidung zur Gabe spezifischer Antidota wie Andexanet alfa sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, wobei sowohl das Risiko einer Hämatomprogression als auch das Potenzial für thrombotische Ereignisse abzuwägen sind (Kuramatsu et al. 2024, Steiner et al. 2024). Sofern Andexanet alfa nicht verfügbar sein sollte, kann lediglich auf *off-label* Substanzen mit begrenzter Evidenzlage, insbesondere PCC, zurückgegriffen werden (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Lip et al. 2018, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). Jedoch ergeben sich hinsichtlich des Wirkprofils von PCC mehrere Limitationen für die Aufhebung der FXa-Inhibition von Apixaban und Rivaroxaban: In PCC sind die Gerinnungsfaktoren FII, FIX und FX (bei 3F-PCC) bzw. FII, FVII, FIX und FX (bei PPSB) enthalten und zudem wird PCC auf den Gehalt an FIX standardisiert (CSL Behring GmbH 2024, OCTAPHARMA GmbH 2024). So wird den Patient:innen bei der Behandlung mit PCC nicht der benötigte Gerinnungsfaktor FXa zugeführt, sondern nur ein variabler Gehalt seiner inaktiven Vorstufe. Darüber hinaus werden auch weitere Gerinnungsfaktoren verabreicht, die nicht benötigt werden. Daher handelt es sich um eine nicht-spezifische alternative Therapieoption, die zudem im AWG nicht zugelassen ist.

[27] „*Time is brain*“ („Zeit ist Hirn“) ist ein etabliertes Motto bei der Schlaganfallbehandlung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b). Es weist auf die Dringlichkeit einer zeitnahen Behandlung des Schlaganfalls hin, um langfristige Folgeschäden zu minimieren.

Ziel der Nutzenbewertung ist es, den Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT zu zeigen. Bei der zVT handelt es sich um eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die insbesondere Prothrombinkomplex-Konzentrate, aber auch Flüssigkeitssubstitution, Blutprodukte oder Plasmaexpander umfassen kann (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Aus Mangel an Alternativen beinhaltet die festgelegte zVT ausschließlich im Anwendungsgebiet nicht zugelassene unspezifische Behandlungsmaßnahmen. Die AstraZeneca GmbH folgt dieser Festlegung und weist darauf hin, dass Andexanet alfa zum aktuellen Zeitpunkt das einzig zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist (AstraZeneca AB 2023). Hingegen umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für Andexanet alfa im zu bewertenden Anwendungsgebiet ausschließlich nicht zugelassene Behandlungsmaßnahmen. Zudem ist laut Fachinformation von Andexanet alfa eine gleichzeitige Anwendung mit anderen prokoagulatorischen Maßnahmen, wie der Anwendung von PCC, zu vermeiden, da bisher keine verlässlichen Daten zu potenziellen Interaktionen oder deren Auswirkungen vorliegen (AstraZeneca AB 2023). Somit ist Andexanet alfa keine *Add-on*-Therapie.

Mit ANNEXA-I liegt nun eine RCT vor, die Andexanet alfa und die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter optimal intensivmedizinischer Behandlung im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit direkt miteinander vergleicht.

Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens anhand der Studie ANNEXA-I

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT erfolgt im Hinblick auf die Bewertungsdimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit auf Basis der randomisierten, multizentrischen, internationalen, offenen, aktivkontrollierten Phase-IV-Studie ANNEXA-I.[28] Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwar ebenfalls erhoben, es fehlten jedoch adäquate Baseline-Werte um patientenrelevante Veränderungen darstellen zu können. Aus der Studie ANNEXA-I wird für die Ableitung des Zusatznutzens von Andexanet alfa ausschließlich die für die zur Nutzenbewertung relevante Label-Population herangezogen: Patient:innen mit lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren ICB als Hauptdiagnose[29] nach Einnahme der FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban zur Antikoagulation. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden in Tabelle 4-89 dargestellt.

[28] Da es sich nicht um eine RCT handelt, werden Ergebnisse der pivotalen einarmigen Studie ANNEXA-4 im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund ihrer Relevanz wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie jedoch zur Einordnung der im Dossier dargestellten Ergebnisse der ANNEXA-I-Studie weiter unten ergänzend dargestellt.

[29] In die ANNEXA-I-Studie wurden vorrangig Patient:innen mit intrazerebraler Blutung (91,7%) eingeschlossen. Weitere intrakranielle Blutungen betrafen einen geringen Anteil an Studienteilnehmer:innen (8,2%). Bei 0,1% der Patient:innen war die primäre Blutungsstelle zum Einschluss „unbekannt".

Tabelle 4-89: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Andexanet alfa gegenüber einer Standardbehandlung

ANNEXA-I-Studie **Endpunkte**	**Andexanet alfa**		**Standard-behandlung**		**Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung**	**Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	n/N (%)	**LS-MW (SE)**	**n/N (%)**	**LS-MW (SE)**	**Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]**	
Morbidität (statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse)						
Effektive Hämostase	151/241 (62,7)	-	122/233 (52,4)	-	**RR: 1,19 [1,02; 1,39] 0,0244**	**Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Keine Hämatom-expansion >35%	171/241 (71,0)	-	135/233 (57,9)	-	**RR: 1,22 [1,07; 1,39] 0,0031**	**Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Keine Hämatom-expansion >20% *(ergänzend dargestellt)*	151/241 (62,7)	-	115/223 (49,4)	-	**RR: 1,27 [1,08; 1,49] 0,0037**	
Keine Notfalltherapie zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung	235/241 (97,5)	-	218/233 (93,6)	-	**RR: 1,04 [>1,00[c]; 1,08] 0,0384**	**Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**
Verträglichkeit (statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse)						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Schwerwiegende UE	111/239 (46,4)	-	86/232 (37,1)	-	**RR: 1,25 [1,01; 1,55] 0,0394**	**Hinweis** auf einen **Nachteil**
Thrombotische Ereignisse						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)						
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)	19/239 (7,9)	-	8/232 (3,4)	-	**RR: 2,31 [1,03; 5,16] 0,0358**	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						
PT: Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	-	1/232 (0,4)	-	**RR: 13,59 [1,80; 102,52] 0,0008**	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						**Hinweis** auf einen **Nachteil**
PT: Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	-	1/232 (0,4)	-	**RR: 11,65 [1,53; 88,87] 0,0024**	
SOC: Herz-erkrankungen	21/239 (8,8)	-	4/232 (1,7)	-	**RR: 5,10 [1,78; 14,62] 0,0006**	
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						
PT: Ischämischer Schlaganfall	10/239 (4,2)	-	1/232 (0,4)	-	**RR: 9,71 [1,25; 75,23] 0,0071**	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Ischämischer Schlaganfall	16/239 (6,7)	-	3/232 (1,3)	-	**RR: 5,18 [1,53; 17,53] 0,0029**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Ischämischer Schlaganfall	14/239 (5,9)	-	3/232 (1,3)	-	**RR: 4,53 [1,32, 15,56] 0,0080**	
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	-	2/232 (0,9)	-	**RR: 5,34 [1,20, 23,83] 0,0133**	
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Ischämischer Schlaganfall	12/239 (5,0)	-	3/232 (1,3)	-	**RR: 3,88 [1,11; 13,58] 0,0214**	
Weitere Morbiditätsendpunkte (nicht statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Ergebnisse)						
Invasive intrakranielle Eingriffe	16/239 (6,7)	-	20/232 (8,6)	-	RR: 0,78 [0,41; 1,46] 0,4320	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Neurologische Verschlecht-erung des NIHSS-Scores ≥7 Skalen-punkten	211/241 (87,6)	-	201/233 (86,3)	-	RR: 1,01 [0,95; 1,09] 0,6938	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Veränderungen des NIHSS-Scores im Durchschnitt über die Zeit	-	0,85 (0,35)	-	1,84 (0,35)	LS-MWD: -0,98 [-1,95; -0,02] 0,0450 SMD: -0,19 [-0,37; -0,00]	
Weitere Verträglichkeitsendpunkte (nicht statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Ergebnisse)						
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse						
Jegliche UE	205/239 (85,8)	-	190/232 (81,9)	-	RR: 1,05 [0,97; 1,13] 0,2533	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	101/239 (42,3)	-	82/232 (35,3)	-	RR: 1,20 [0,95; 1,50] 0,1242	
UE, die zum vorzeitigen Therapie-abbruch führen	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
UE, die zum Tod führen	59/239 (24,7)	-	49/232 (21,1)	-	RR: 1,17 [0,84; 1,63] 0,3579	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)						
Jegliche UESI	26/239 (10,9)	-	13/232 (5,6)	-	RR: 1,94 [1,02; 3,68] 0,0380	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende UESI	24/239 (10,0)	-	12/232 (5,2)	-	RR: 1,94 [0,99; 3,79] 0,0470	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT[d]						
SOC: Herz-erkrankungen	45/239 (18,8)	-	28/232 (12,1)	-	RR: 1,56 [1,01; 2,41] 0,0429	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
PT: Harnretention	10/239 (4,2)	-	2/232 (0,9)	-	RR. 4,85 [1,07; 21,91] 0,0223	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	67/239 (28,0)	-	45/232 (19,4)	-	RR: 1,45 [1,04; 2,01] 0,0279	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	3/239 (1,3)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 2,91 [0,31; 27,79] 0,3303	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Tiefe Venenthrombose	1/239 (0,4)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 0,49 [0,04; 5,32] 0,5455	
Myokardinfarkt	11/239 (4,6)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 3,56 [1,01; 12,60] 0,0347	
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	6/232 (2,6)	-	RR: 0,16 [0,02; 1,33] 0,0522	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	2/239 (0,8)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 1,94 [0,18, 21,27] 0,5804	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Tiefe Venen-thrombose	1/239 (0,4)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 0,49 [0,04, 5,32] 0,5455	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	6/232 (2,6)	-	RR: 0,16 [0,02; 1,33] 0,0522	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) nach Kategorie						
Arterielle systemische Embolie	1/239 (0,4)	-	0/232 (0,0)	-	RR: 2,91 [0,12; 71,13] 0,3245	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Tiefe Venenthrombose	0/239 (0,0)	-	1/232 (0,4)	-	RR: 0,32 [0,01; 7,90] 0,3101	
Myokardinfarkt	8/239 (3,3)	-	2/232 (0,9)	-	RR: 3,88 [0,83; 18,09] 0,0617	
Lungenembolie	1/239 (0,4)	-	3/232 (1,3)	-	RR: 0,32 [0,03; 3,09] 0,3015	
Transitorische ischämische Attacke	0/239 (0,0)	-	0/232 (0,0)	-	n. b.	
Weitere Verträglichkeitsendpunkte						
30-Tage-Mortalität	67/239 (28,0)	-	61/232 (26,3)	-	RR: 1,07 [0,79; 1,43] 0,6716	
Initiale Hospitali-sierungsdauer	-	12,88 (0,593)	-	12,07 (0,608)	LS-MWD: 0,81 [-0,83; 2,46] 0,3323 SMD: 0,09 [-0,10; 0,29]	

ANNEXA-I-Studie Endpunkte	Andexanet alfa		Standard-behandlung		Behandlungs-effekt Andexanet alfa vs. Standard-behandlung	Wahrschein-lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Effektschätzer[a] [95-%-KI] p-Wert[b]	
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in Tagen	-	9,72 (0,665)	-	8,28 (0,679)	LS-MWD: 1,44 [-0,43; 3,30] 0,1302 SMD: 0,20 [-0,06; 0,45]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Re-Hospitalisie-rungsrate	17/239 (7,1)	-	7/232 (3,0)	-	RR: 2,36 [<1,00[e]; 5,58] 0,0435	
Re-Hospitalisie-rungsdauer	-	8,03 (1,771)	-	3,50 (2,513)	LS-MWD: 4,52 [-1,75; 10,79] 0,1469 SMD: 0,65 [-0,28; 1,59]	

Datenschnitt der *Extended Population* vom 18.09.2023

Aufgrund der niedrigen Erhebungsraten (<70% der ITT-Population) für den GCS-Score, werden die darauf basierenden Endpunkte „Veränderungen des GCS-Scores“ und „Neurologische Verschlechterung gemäß NIHSS und GCS“ nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

a: Fett gedruckt sind ausschließlich statistisch signifikante UND klinisch relevante Ergebnisse.

b: gemäß CMH-Test

c: 1.0018; p=0,0403

d: Nur signifikante Ergebnisse dargestellt

e: 0.9961; p=0,0510

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* GCS: *Glasgow Coma Scale*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: *Least-Squares*-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; mITT: *Intention-to-treat* modifiziert; n: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im jeweiligen Behandlungsarm, die in die Analyse einbezogen wurden; n. b.: Nicht berechenbar; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’g; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Morbidität

Effektive Hämostase

Eine effektive Hämostase erreichten 12 Stunden nach Randomisierung 62,7% der Patient:innen im Andexanet alfa-Behandlungsarm und 52,4% der Patient:innen im Vergleichsarm. Demnach ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa mit einem RR von 1,19 (95-%-KI: [1,02; 1,39]; p=0,0244). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 10,3% und einer NNT von 10.

Dieser positive und signifikante Effekt bestätigt sich auch in einer Sensitivitätsanalyse. Mit einem konservativen Ansatz wurden fehlende Werte hinsichtlich des Erreichens einer effektiven Hämostase zuungunsten von Andexanet alfa und zugunsten der Standardbehandlung imputiert. Hierbei erreichten weiterhin 62,7% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm eine effektive Hämostase, während dies im Vergleichsarm 53,2% der Patient:innen erreichten (RR [95-%-KI]: 1,17 ([1,01; 1,37]; p=0,0392). Daher sind die Ergebnisse des Endpunkts als robust anzusehen.

Die Subgruppenanalysen zeigten keine Effektmodifikation für den Endpunkt „Effektive Hämostase“.

Bei intrazerebralen Blutungen, die unter Therapie mit Apixaban bzw. Rivaroxaban auftreten, handelt es sich um eine lebensbedrohliche Notfallsituation. Nach der Diagnosestellung gilt es den akuten Notfallzustand der Patient:innen zu stabilisieren und die Blutung schnell und wirksam zu stoppen. Somit stehen in der akuten Phase zunächst die Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung der effektiven Hämostase und die Eingrenzung der Hämatomexpansion im Vordergrund. Das zügige Erreichen einer effektiven Hämostase ist grundlegend, um den Zustand der Patient:in zu stabilisieren, Folgeschäden zu begrenzen bzw. das Versterben der Patient:innen zu verhindern. Gemäß der Niederschrift der G-BA-Beratung wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet das Stillen von Blutungen bzw. die Wiederherstellung einer normalen Hämostase als grundsätzlich patientenrelevant erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b). Um diesen Zustand hinreichend genau erfassen und objektiv beurteilen zu können, wurde gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgruppe für hämostatische Studienergebnisse (*Hemostasis Trials Outcomes*) des *National Heart, Lung, and Blood Institutes* ein Bewertungssystem aus klinischen und radiologischen Endpunkten angewendet (Mayer et al. 2021). Zum Erreichen einer effektiven Hämostase mussten in der ANNEXA-I Studie drei Endpunkte additiv erreicht werden: keine Hämatomexpansion von mehr als 35% zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung, keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten und kein Einsatz von medikamentösen bzw. operativen Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Das Bewertungssystem wurde auf Grundlage der Studie von Sarode et al. entwickelt (Sarode et al. 2013) und orientiert sich an den Leitlinien der ISTH zu hämostatischen Endpunkten (Khorsand et al. 2016). Somit handelt es sich bei dem in der ANNEXA-I-Studie angewandten Bewertungssystem um ein etabliertes und validiertes Erhebungsinstrument. Die Expansion des Hämatomvolumens sowie eine Verschlechterung des neurologischen Zustands gelten als wichtige Prädiktoren eines schlechten klinischen Outcomes bis hin zur Mortalität bei Patient:innen mit ICB (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012). Die Notwendigkeit einer Notfalltherapie lag in der ANNEXA-I-Studie im Ermessen der Prüfärzt:innen und impliziert eine Zustandsverschlechterung der Patient:innen, welche sich in der akut lebensbedrohlichen Therapiesituation mit fatalen Folgen auf die langfristige klinische Prognose für Patient:inen auswirken kann. Damit dient auch der Endpunkt „Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“ als indirektes Messinstrument einer effektiven Hämostase. Zur objektiven Beurteilung einer erfolgreichen Stabilisierung in der akuten Situation einer

intrazerebralen Blutung und der hämostatischen Wirksamkeit, stellt der Endpunkt „Effektive Hämostase“ der Studie ANNEXA-I einen unmittelbar patientenrelevanten dar. In der Studie ANNEXA-I wurde eine effektive Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung bei einem signifikanten und klinisch relevant höheren Anteil an Patient:innen im Andexanet alfa-Behandlungsarm gegenüber dem Vergleichsarm erreicht. Durch Andexanet alfa wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Reduktion des Risikos schwerwiegender kognitiver und körperlicher Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB erreicht. Somit ist anhand des statistisch signifikanten Vorteils von Andexanet alfa in der ANNEXA-I-Studie für diesen Endpunkt mindestens ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Keine Hämatomexpansion >35%

Bei 71,0% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm expandierte das Hämatomvolumen 12 Stunden nach Randomisierung um maximal 35%, während im Vergleichsarm nur 57,9% der Patient:innen dieses Outcome erreichten. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,22 [1,07; 1,39]; p=0,0031). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 13,1% und einer NNT von 8.

Dieser positive und signifikante Effekt bestätigte sich auch in einer Sensitivitätsanalyse: So ergab sich auch für die Hämatomexpansion von maximal 20% 12 Stunden nach Randomisierung ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,27 [1,08; 1,49]; p=0,0037). Demnach war dieser Schwellenwert bei 62,7% der Patient:innen des Andexanet alfa-Behandlungsarms und 49,4% der Patient:innen des Vergleichsarms unterschritten.

Für die Hämatomexpansion zeigten sich keine Effektmodifikationen in der Subgruppenanalyse.

Für intrazerebrale Blutungen ist die Prävention bzw. die Hemmung jeglichen Hämatomwachstums von zentraler Bedeutung, um langfristige kognitive und körperliche Einschränkungen zu vermeiden. Gemäß der ISTH ist eine Ausdehnung des Hämatomvolumens um weniger als 35% innerhalb der ersten 12 Stunden nach Auftreten einer ICH eine wichtige Grundvoraussetzung für das Erreichen einer effektiven Hämostase (Khorsand et al. 2016). In einer Studie von Davis et al. konnte beobachtet werden, dass eine Hämatomexpansion infolge einer intrazerebralen Blutung zu einer schlechteren klinischen Prognose von betroffenen Patient:innen führt und sogar mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Davis et al. 2006). Zudem wurde in der Studie INTERACT1 festgestellt, dass jede Vergrößerung des Hämatomvolumens um 1 mL mit einer um 5% höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, nach 90 Tagen pflegebedürftig zu sein oder zu versterben (Delcourt et al. 2012). So gilt die Ausdehnung des Hämatomvolumens als wichtigster Prädiktor für die Verschlechterung des neurologischen Status, für ein schlechtes klinisches Outcome sowie für Mortalität bei Patient:innen mit intrazerebralen Blutungen (Abou Karam et al. 2024, Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Lord et al. 2015, Nag et al. 2012). Vor dem Hintergrund dieser gravierenden unmittelbaren und schwerwiegenden zum Teil irreversiblen Folgen für Patient:innen, ist der Endpunkt „Hämatomexpansion“ als per se patientenrelevant

einzustufen. Eine Expansion des Hämatoms führt bei ICB zu direkter Schädigung des Hirngewebes und damit zu langfristigen irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Nag et al. 2012). Anhand des statistisch signifikanten Vorteils, der sich unter Behandlung mit Andexanet alfa in Hinblick auf einen höheren Anteil an Patient:innen mit einer Hämatomexpansion von maximal 35% sowie von maximal 20% zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Randomisierung zeigt, wird durch Andexanet alfa eine bisher nicht erreichte deutliche Reduktion des Risikos schwerwiegender kognitiver und körperlicher Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB erreicht. Somit ist ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung

Im Andexanet alfa-Behandlungsarm erhielten 97,5% der Patient:innen (235 von 241) keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Im Vergleichsarm lag dieser Anteil bei 93,6% (218 von 233). Es zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,04 [>1,00; 1,08]; p=0,0384). Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 3,9% und einer NNT von 26.

Es zeigten sich in der Subgruppenanalyse keine Effektmodifikationen für den Endpunkt „Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung“.

Von den 6 Patient:innen im Andexanet alfa-Arm, bei denen gemäß ärztlicher Einschätzung eine Notfalltherapie indiziert war, erhielt 1 Patient:in eine medikamentöse Therapie als Notfalltherapie (0,4% der mITT-Population im Interventionsarm). Von den 15 Patient:innen mit Notfalltherapien im Vergleichsarm traf dies auf 8 Patient:innen zu (3,4% der mITT-Population im Vergleichsarm). Folglich sind mindestens fünf der sechs erfolgten Notfalltherapien im Andexanet alfa-Arm auf einen operativen Eingriff zurückzuführen, während dies auf mindestens sieben der 15 erfolgten Notfalltherapien im Vergleichsarm zutrifft.

Notfalltherapien waren in der ANNEXA-I-Studie bei anhaltenden oder wieder auftretenden Blutungen in Form von weiteren hämostatischen Maßnahmen, einschließlich ungeplanter chirurgischer Eingriffe, neben der Prüfbehandlung angezeigt und anhand des Zeitfensters zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung definiert. Die Notwendigkeit von Notfalltherapien in der akut lebensbedrohlichen Therapiesituation weist auf ein ungenügendes Ansprechen von Patient:innen auf ihre jeweilige Prüfbehandlung hin, welches sich mit fatalen Folgen auf die langfristige klinische Prognose der Patient:innen auswirken kann. Gemäß der ISTH ist in der Akutphase nach einer intrakraniellen Blutung, und somit auch nach ICB, die fehlende Notwendigkeit von zusätzlichen hämostatischen Maßnahmen eine Grundvoraussetzung für das Erreichen einer effektiven Hämostase (Khorsand et al. 2016). Daher zählen notwendige Notfalltherapien ebenfalls indirekt zu den wichtigsten Prädiktoren eines schlechten klinischen Outcomes und Mortalität bei Patient:innen mit ICB (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006). Der Einsatz von Notfalltherapien in der akuten lebensbedrohlichen Behandlungssituation folgt einer ärztlichen Indikationsstellung, um das Risiko für

schwerwiegende und irreversible Folgeschäden bzw. Tod zu reduzieren und ist damit eine medizinisch zwingend notwendige Intervention. Die Patientenrelevanz ist somit sichergestellt. Auf Grundlage des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds wird durch Andexanet alfa eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Folgeschäden bei Patient:innen mit ICB erreicht. Somit ist ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Invasive intrakranielle Eingriffe

Zur Behandlung des intrakraniellen Hämatoms und/oder dessen Komplikationen erfolgte bei 16 von 239 Patient:innen (6,7%) im Andexanet alfa-Arm und bei 20 von 232 Patient:innen (8,6%) im Vergleichsarm ein invasiver intrakranieller Eingriff. Der Behandlungsunterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95-%-KI]: 0,78 ([0,41; 1,46]; p=0,4320).

Effektmodifikationen waren in den Subgruppenanalysen nicht zu verzeichnen.

Neurologische Verschlechterungen und Veränderungen gemäß NIHSS -Score

Keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung

Für den Anteil an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung, definiert durch einen Anstieg des NIHSS-Scores ab 7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu verzeichnen (RR [95-%-KI]: 1,01 [0,95; 1,09]; p=0,6938). Bei 88,0% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm und 86,3% der Patient:innen im Vergleichsarm zeigte sich keine neurologische Verschlechterung.

Effektmodifikationen waren nicht zu verzeichnen.

Veränderungen des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Scores

Zumindest numerisch war ein durchgehend positiver Trend in Hinblick auf die Veränderungen des NIHSS-Scores bis zu 72 Stunden nach Randomisierung für Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung festzustellen: Es war ein geringerer Anstieg des NIHSS-Scores im Interventionsarm für alle Erhebungszeitpunkte und auch im Durchschnitt zu beobachten. Für die Erhebungszeitpunkte 2 Stunden (LS-MWD [95-%-KI]: -1,09 Skalenpunkte [-1,95; -0,24]; p=0,0126; SMD [95-%-KI]: -0,23 [-0,41; -0,05]) und 3 Stunden nach Randomisierung (LS-MWD [95-%-KI]: -1,20 Skalenpunkte [-2,11; -0,29]; p=0,0099; SMD [95-%-KI]: -0,24 [-0,42; -0,06]) ergaben sich auch statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Andexanet alfa. Zudem war die Veränderung des NIHSS-Scores gegenüber Baseline im Durchschnitt über die Zeit (LS-MWD [95-%-KI]: -0,98 Skalenpunkte [-1,95; -0,02]; p=0,0450; SMD [95-%-KI]: -0,19 [-0,37; -0,00]) statistisch signifikant geringer im Andexanet alfa- als im Vergleichsarm. Der Effekt zeigte sich nicht klinisch relevant, da das 95-%-KI der SMD nach Hedges‘g jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 und 0,2 lag.

Fazitrelevante Effektmodifikationen waren gemäß Subgruppenanalysen nicht zu verzeichnen.

Auswirkungen auf den neurologischen Zustand der Patient:innen gemäß NIHSS

In der Gesamtschau zeigt sich für den NIHSS-Score hinsichtlich des Anteils an Patient:innen ohne neurologische Verschlechterung (konservativer Ansatz, Anstieg des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber sind für die Veränderungen über alle Erhebungszeitpunkte bis zu 72 Stunden nach Randomisierung für einzelne Erhebungszeitpunkte (2 und 3 Stunden nach Randomisierung sowie im Durchschnitt über die Zeit) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Andexanet alfa festzustellen, die jedoch nicht klinisch relevant sind. Ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen lässt sich für den Endpunkt NIHSS-Score demnach nicht ableiten.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In den Gesamtraten jeglicher UE und schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Tod führten, zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Gesamtraten zeigte sich für schwerwiegende UE ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Andexanet alfa (RR [95-%-KI]: 1,25 [1,01; 1,55]; p=0,0394). Dies entspricht einer absoluten Risikozunahme von 9,3% und einer NNH von 11. In beiden Behandlungsgruppen traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Thrombotische Ereignisse

In Hinblick auf die thrombotischen Ereignisse, die einzigen UESI in der Studie ANNEXA-I, ergab sich für die Gesamtraten jeglicher UESI (RR [95-%-KI]: 1,94 [1,02; 3,68]; p=0,0380) ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für schwere UESI (RR [95-%-KI]: 2,42 [1,04; 5,64]; p=0,0358) lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa vor. Für schwerwiegende UESI war dieser Effekt nicht statistisch signifikant (RR [95-%-KI]: 1,94 [0,99; 3,79]; p=0,0470).

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Bei der Analyse der UESI nach Kategorie ergab sich für das thrombotische Ereignis „Ischämischer Schlaganfall“ für jegliche UESI (RR [95-%-KI]: 5,18 [1,53; 17,53]; p=0,0029), SUESI (RR [95-%-KI]: 4,53 [1,32, 15,56]; p=0,0080) und schwere UESI (RR [95-%-KI]: 3,88 [1,11; 13,58]; p=0,0214) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Andexanet alfa. Dieser Effekt zeigte sich

auch in der Analyse häufiger UE nach SOC und PT: Im PT „Ischämischer Schlaganfall“ der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ war für Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil in den häufigen UE jeglichen Schweregrads (RR [95-%-KI]: 13,59 [1,80; 102,52]; p=0,0008) und den häufigen SUE (RR [95-%-KI]: 11,65 [1,53; 88,87]; p=0,0024) sowie in den häufigen schweren UE (RR [95-%-KI]: 9,71 [1,25; 75,23]; p=0,0071) festzustellen.

Für die Kategorie „Myokardinfarkt“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa bei den UESI jeglichen Schweregrads (RR [95-%-KI]: 3,56 [1,01; 12,60]; p=0,0347) und den SUESI (RR [95-%-KI]: 5,34 [1,20, 23,83]; p=0,0133), wobei Ersteres nicht klinisch relevant war. Für die SOC „Herzerkrankungen“ war ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Andexanet alfa für die häufigen UE jeglichen Schweregrads (RR [95-%-KI]: 1,56 [1,01; 2,41]; p=0,0429), die häufigen SUE (RR [95-%-KI]: 5,10 [1,78; 14,62]; p=0,0006) und die häufigen schweren UE (RR [95-%-KI]: 3,49 [1,32; 9,26]; p=0,0069) zu verzeichnen, wobei sich Ersteres nicht klinisch relevant zeigte.

Für alle weiteren häufigen UE und UESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In den entsprechenden Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

In der Gesamtschau ist ein erhöhtes Auftreten von TE im Interventionsarm beobachtet worden, basierend auf den UESI „Ischämischer Schlaganfall“ und „Akuter Myokardinfarkt“. Hier zeigten sich klinisch relevante Effekte zuungunsten von Andexanet alfa, welche sich auch schwerwiegend äußerten und sich gleichzeitig in der Gesamtrate für schwere UE sowie letzteres auch innerhalb der SOC „Herzerkrankungen“ in einem klinisch relevanten Nachteil für Andexanet alfa widerspiegelten.

TE repräsentieren das Leitsymptom der Grunderkrankungen, die eine Antikoagulation mit den FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban indizieren. Insbesondere Patient:innen mit Vorhofflimmern weisen ein mehr als 5-fach erhöhtes Risiko dafür auf, einen Schlaganfall zu erleiden (Elsheikh et al. 2024). Patient:innen, bei denen der vorherige FXa-Inhibitor zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern indiziert war, waren im Andexanet alfa-Arm häufiger vertreten als im Vergleichsarm. Im Interventionsarm waren die Patient:innen aufgrund von Risikofaktoren der Grunderkrankungen (bspw. Alter und arterielle Komorbiditäten), die eine Antikoagulation erforderlich machen, stärker für thromboembolische Ereignisse prädisponiert.

Zur Einordnung der thrombotischen Ereignisse ist auf die akute und lebensbedrohliche Notfallsituation bei ICB unter Apixaban- oder Rivaroxaban-Therapie einzugehen. In der akuten Phase einer ICB nach Apixaban- oder Rivaroxaban-Einnahme ist zunächst das primäre Ziel der Behandlung eine möglichst schnelle und spezifische Aufhebung der Antikoagulation zur Wiederherstellung einer effektiven Hämostase, da Blutungen im Hirngewebe häufig zu direkter Beschädigung von Hirngewebe und damit zu langfristigen irreversiblen kognitiven und

körperlichen Folgeschäden führen (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Nag et al. 2012). Die notwendige effektive Antikoagulation wird standardmäßig mit Messungen der Thrombinbildung sowie der Anti-FXa-Aktivität überprüft (Heubner et al. 2023). Aufgrund ihrer begründeten Relevanz im Anwendungsgebiet wurden die entsprechenden Endpunkte der ANNEXA-I-Studie in diesem Dossier ergänzend dargestellt (Tripodi et al. 2015). Hierbei zeigte sich über die Zeit von 2 Stunden nach Randomisierung ein signifikant höherer prozentualer Abfall der Anti-FXa-Aktivität im Andexanet alfa-Arm gegenüber dem Vergleichsarm. Folglich war die Thrombinbildung im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant erhöht. Somit unterstreichen die Surrogatparameter die schnelle und gezielte Wirksamkeit von Andexanet alfa und damit die in der Blutungssituation notwendige effektive Aufhebung der Antikoagulation.

Nach Therapieerfolg in der akuten Blutungssituation sollte eine angemessene Kontrolle des thrombotischen Risikos erfolgen, da die Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes von Apixaban und Rivaroxaban die Patient:innen wieder dem Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen aussetzt. Das häufigere Auftreten von TE im Interventionsarm der Studie ANNEXA-I, insbesondere von Schlaganfällen und Myokardinfarkten, ist daher auch unter Berücksichtigung der spezifischen Wirksamkeit von Andexanet alfa und der damit einhergehenden Wiederherstellung des thrombotischen Grundrisikos der Patient:innen zu betrachten.

Als Leitsymptom der ursprünglichen Grunderkrankung ist das vermehrte Auftreten von TE ein bekanntes Signal bei spezifischer Aufhebung der Antikoagulation. Nach Aufhebung von VKA-vermittelter Antikoagulation mittels PPSB wurde in klinischen Studien TE-Raten von 3–26% beobachtet (Altorjay et al. 2015, Goldstein et al. 2015, Pabinger et al. 2008, Sarode et al. 2013, Steiner et al. 2016). Daher wird in den Fachinformationen von PPSB-Präparaten, welche für die Aufhebung der VKA-vermittelten Antikoagulation zugelassen sind, ebenfalls auf das Risiko von thrombotischen Ereignissen hingewiesen (CSL Behring GmbH 2024, OCTAPHARMA GmbH 2024).

Zudem ist auf die von der Wiederherstellung des thrombotischen Grundrisikos unabhängigen Hemmung des TFPI von Andexanet alfa hinzuweisen, welches ein Risiko für das Auftreten einer Thrombose darstellen kann. Allerdings wurde in den einarmigen Phase-III-Studien ANNEXA-A und ANNEXA-R bei gesunden Proband:innen nach Apixaban- bzw. Rivaroxaban-Einnahme unter Andexanet alfa kein thrombotisches Ereignis beobachtet (Milling et al. 2023, Siegal et al. 2015). In der einarmigen Phase-IIIb/IV-Studie ANNEXA-4 bei Patient:innen mit Blutungen nach Apixaban- oder Rivaroxaban-Einnahme zeigte sich unter der Behandlung mit Andexanet alfa eine TE-Rate von 10,4% (siehe Tabelle 4-90). Entsprechend wird in der Fachinformation von Andexanet alfa die Exponierung der behandelten Patient:innen „gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung“ durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung sowie die prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa durch Hemmung des TFPI erwähnt. Eine „Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen" (AstraZeneca AB 2023). Das individuelle thrombotische Risiko sollte deshalb für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend entspricht das beobachtete thrombotische Risiko unter Andexanet alfa-Therapie dem bekannten Profil eines spezifisch wirkenden Antidots und unterstreicht die Relevanz der Wiederaufnahme der Antikoagulation zur Reduktion des thrombotischen Risikos (Connolly et al. 2024a, Milling et al. 2023). Eine Re-Initiierung der Antikoagulation wird nicht nur in der Fachinformation von Andexanet alfa, sondern auch von PPSB explizit empfohlen, sobald dies ärztlich angemessen ist (AstraZeneca AB 2023, CSL Behring GmbH 2024, OCTAPHARMA GmbH 2024).

Da alle statistisch signifikant und klinisch relevant aufgetretenen UE in der Gesamtbetrachtung im Zusammenhang mit einem signifikant häufigeren Auftreten von TE im Interventionsarm stehen, ist somit insgesamt ein Hinweis auf einen Nachteil abzuleiten.

Mortalität

Für die 30-Tage-Mortalität zeigte sich in der Studie ANNEXA-I kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Hinblick auf die Mortalität jeglicher Ursache lag das RR bei 1,07 (95-%-KI: [0,79; 1,43]; p=0,6716).

Die Subgruppenanalysen zeigten keine Effektmodifikationen.

Auch für die ergänzend dargestellten Erhebungen „Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ (RR [95-%-KI]: 1,03 [0,73; 1,44]; p=0,8735) und „Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse“ (RR [95-%-KI]: 0,73 [0,35; 1,51]; p=0,3899) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bis auf einen Todesfall im Vergleichsarm, waren alle Todesfälle in der ANNEXA-I-Studie auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen.

Jedoch weisen Analysen retrospektiver Studien, die die Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer:innen hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika durch die Verwendung der Methode des *propensity score matching* (PSM) (Austin 2011) gewährleisten, auf eine Überlegenheit von Andexanet alfa gegenüber PPSB in Hinblick auf die Mortalitätsraten hin: In einem indirekten Vergleich von Datensets der Studie ANNEXA-4 mit denen der ORANGE-Studie konnte gezeigt werden, dass Andexanet alfa hinsichtlich der 30-Tage-Mortalitätsrate gegenüber PPSB bei Patient:innen mit schweren FXa-Inhibitor-assoziierten ICH-Blutungen überlegen ist (Andexanet alfa: 15,3%; PPSB: 48,9%) (Cohen et al. 2022). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit Gesundheitsdaten aus 354 US-amerikanischen Krankenhäusern zwischen Mai 2018 und September 2022 ergab die Analyse von 1.328 hospitalisierten Patient:innen mit ICH infolge einer Apixaban- oder Rivaroxaban-Anwendung, eine nahezu 50% niedrigere Mortalitätsrate bei Behandlung mit Andexandet alfa gegenüber der Behandlung mit PPSB (Andexanet alfa: 12,6%; PPSB: 23,3%) (Dobesh et al. 2023). Diese Ergebnisse zur Mortalität decken sich ebenfalls mit dem Zwei-Kohorten-Vergleich der ICH-Subgruppe der Studie ANNEXA-4 und den Daten von PPSB-behandelten Patient:innen, die von Dezember 2016 bis August 2020 im US-amerikanischen Gesundheitssystem erfasst wurden, wobei nach Verwendung des PSM eine gewichtete Mortalitätsrate von 7,9% für Andexanet alfa-behandelte Patient:innen und von 19,6% für PPSB-behandelte Patient:innen ermittelt wurde (Costa et al. 2022). Damit einhergehend zeigt

eine weitere Meta-Analyse eine geringere Mortalität nach Andexanet alfa- als nach PPSB-Behandlung bei FXa-Inhibitor-behandelten Patient:innen mit ICH (Shrestha et al. 2021).

Vor dem Hintergrund der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse der ANNEXA-I Studie und der heterogenen Studienlage (RCT vs. RWE) ist der Zusatznutzen beim Endpunkt „Mortalität" nicht abschließend bewertbar. Für die Mortalität lässt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Hospitalisierung

Die Dauer der initialen Hospitalisierung war vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsgruppen (LS-MWD [95-%-KI]: 0,81 Tage [-0,83; 2,46], p=0,3323; SMD [95-%-KI]: 0,09 [-0,10; 0,29]), mit einem LS-MW von 12,88 Tagen im Andexanet alfa-Arm und einem LS-MW von 12,07 Tagen im Vergleichsarm. Für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (LS-MWD [95-%-KI]: 1,44 Tage [-0,43; 3,30], p=0,1332; SMD [95-%-KI]: 0,20 [-0,06; 0,45]), der LS-MW lag bei 9,72 Tagen im Andexanet alfa-Arm und bei 8,28 Tagen im Vergleichsarm. Das RR für den Anteil an Patient:innen mit Re-Hospitalisierung (Andexanet alfa-Arm: 17 von 239 Patient:innen, 7,1%; Vergleichsarm: 7 von 232 Patient:innen, 3,0%) betrug 2,36 (95-%-KI: [1,00; 5,58]) und zeigte gemäß CMH-Test zwar einen statistisch signifikanten Effekt (p=0,0435), das untere 95-%-KI lag jedoch unter 1 und der p-Wert des RR zeigte keine Signifikanz (p-Wert=0,0510). Mit einem LS-MW von 8,03 Tagen im Andexanet alfa-Arm und 3,50 Tagen im Vergleichsarm zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Gesamtdauer der Re-Hospitalisierung (LS-MWD [95-%-KI]: 4,52 Tage [-1,75; 10,79], p=0,1693; SMD [95-%-KI]: 0,65 [-0,28; 1,59]).

Die Subgruppenanalysen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Für die Hospitalisierung lässt sich anhand der Studie ANNEXA-I kein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ANNEXA-4

Zur erstmaligen Nutzenbewertung von Andexanet alfa wurden Analyseergebnisse der Studie ANNEXA-4 vorgelegt, da es sich um die, zum damaligen Zeitpunkt der Zulassung (2019), bestverfügbare Evidenz handelte. Im vorliegenden Dossier zur erneuten Nutzenbewertung wurden die Daten aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Zur Einordnung der Ergebnisse der Studie ANNEXA-I, anhand derer der Zusatznutzen abgeleitet wird, ist im Folgenden jedoch eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse für die ICH-Subgruppe aus der Zulassungsstudie ANNEXA-4 ergänzend dargestellt.

Die pivotale Studie ANNEXA-4 ist eine multizentrische, unverblindete, prospektive, einarmige Phase-IIIb/IV-Studie, deren Ziel die Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Andexanet alfa war. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patient:innen mit akuten schweren Blutungen, die innerhalb der letzten 18 Stunden Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Enoxaparin erhalten hatten und bei denen aufgrund dieser akuten schweren Blutung eine dringende Aufhebung der Antikoagulation erforderlich war. Eine akute schwere Blutung, die eine dringende Aufhebung der Antikoagulation erfordert, war definiert als eine manifestierte akute Blutung, die potenziell lebensbedrohlich ist oder die mit einem Abfall des Hb-Werts um ≥2 g/dL oder einem Hb-Wert von ≤8 g/dL verbunden ist oder in einem kritischen Bereich oder Organ auftritt. Die Studienteilnehmer:innen erhielten in Abhängigkeit von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors eine Hoch-/Niedrigdosis von Andexanet alfa, wobei zu Beginn eine Bolusinjektion und im Anschluss eine zweistündige Infusion erfolgte.

Im Zeitraum von April 2015 bis März 2020 wurden gemäß des Datenschnitts vom 30. Juni 2020 insgesamt 477 Patient:innen[30] in die Studie eingeschlossen. Die Blutungen waren zu 69% (329/477) intrakraniellen Ursprungs. Alle Patient:innen waren kardiovaskulär vorerkrankt und hatten eine Vorgeschichte mit thrombotischen Ereignissen.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität vom Baseline-Wert zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa sowie den Anteil der Patient:innen mit sehr guter oder guter Hämostase 12 Stunden nach Beendigung der Infusion. Eine sehr gute bzw. gute Hämostase war Patient:innen mit ICH definiert durch eine Vergrößerung des Hämatomvolumens um ≤20% bzw. ≤35% im Vergleich zur Baseline. Weitere patientenrelevante Morbiditätsendpunkte umfassten Analysen hinsichtlich der

[30] In einem Addendum zum CSR vom 15. Juni 2021 wurden die Daten von zwei weiteren Patient:innen aus Japan mit Datenschnitt vom 19. April 2021 ausgewertet (Alexion Pharmaceuticals Inc. 2021). Mit dem CSR-Addendum wurden jedoch keine Auswertungen der Gesamtpopulation aller 479 Patient:innen dargestellt, sodass für die vorliegende Ergebnisdarstellung der ICH-Subgruppe in diesem Dossierabschnitt auf die entsprechenden Teilergebnisse der Gesamtpopulation aus 477 Patient:innen mit Datenschnitt vom 30. Juni 2020 zurückgegriffen wurde, welche sich auch im CSR-Addendum, separat zu den ergänzenden Analysen der beiden zusätzlichen Patient:innen, wiederfindet.

Veränderung über die Zeit basierend auf der NIHSS und GCS für die ICH-Subpopulation, sowie die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und dem Auftreten von erneuten Blutungen.

Die Analyse der Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität erfolgte anhand der *Efficacy*- bzw. *Efficacy-Evaluable*-Population. Die *Efficacy*-Population umfasste alle Studienteilnehmer:innen der Safety-Population, die sowohl die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllten (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), als auch zur Baseline eine Anti-FXa-Aktivität von mindestens 75 ng/mL (bei Enoxaparin-behandelten Studienteilnehmer:innen 0,25 IE/mL) aufwiesen. In Abgrenzung dazu umfasste die *Efficacy-Evaluable*-Population alle Studienteilnehmer:innen der *Efficacy*-Population, bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte. Für diese Endpunkte waren, auch gemäß des CSR, Daten der ICH-Subgruppe verfügbar. Verträglichkeitsdaten waren ausschließlich für die gesamte *Safety*-Population verfügbar, die alle Studienteilnehmer:innen umfasste, die in jeglicher Art und Weise Andexanet alfa erhalten hatten.

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der relevanten Studienergebnisse der einarmigen pivotalen Studie ANNEXA-4

Endpunkt	**Ergebnisse ANNEXA-4**
Morbidität (ICH-Subgruppe der *Efficacy*[a]- bzw. *Efficacy-Evaluable*[b]-Population)	
Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline im Vergleich zu Nadir während der Behandlung mit Andexanet alfa (*Efficacy*-Population[a]), *Median (Min; Max)*	**Apixaban (N=133)**
	-93,7 (-97,4; -67,4)
	Rivaroxaban (N=81)
	-94,7 (-98,6; 4,5)
Erreichen einer effektiven Hämostase 12 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa (*Efficacy-Evaluable*-Population[b]), *n/N (%)*	193/244 (79,1)
Veränderungen der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) nach 12 Stunden im Vergleich zu Baseline (*Efficacy*-Population[a]), *n/N*, *Mittelwert (SD)*	138/247 1,0 (3,58)
Veränderungen der *Glasgow-Coma-Scale* (GCS) nach 12 Stunden im Vergleich zu Baseline (*Efficacy*-Population[a]), *n/N*, *Mittelwert (SD)*	140/247 -0,6 (2,06)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Nicht erhoben	

Endpunkt	Ergebnisse ANNEXA-4
Verträglichkeit (*Safety*-Population[d])	
Jegliche UE, *n/N (%)*	346/477 (72,5)
SUE, *n/N (%)*	200/477 (41,9)
Schwere UE, *n/N (%)*	79/477 (16,6)
UE, die zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen, *n/N (%)*	4/477 (0,8)
UE, die zum Tod führen, *n/N (%)*	81/477 (17,0)
Thrombotische Ereignisse, *n/N (%)*	50/477 (10,5)
Mortalität (ICH-Subgruppe der *Safety*-Population)	
Mortalität, *n/N (%)*	60/329 (18,2)

Quelle: Portola Pharmaceuticals (2020)

Datenschnitt vom 30. Juni 2020

a: Die *Efficacy*-Population (N=247 in der ICH-Subgruppe) umfasste alle Studienteilnehmer:innen der *Safety*-Population, die die Einschlusskriterien für schwere Blutungen erfüllten (basierend auf den ISTH-Kriterien, beurteilt durch ein unabhängiges EAC), bei denen eine Baseline Anti-FXa-Aktivität vorlag und diese mindestens einen Wert von 75 ng/mL aufwies (0,25 IU/mL bei Patienten unter Therapie von Enoxaparin).

b: Die *Efficacy-Evaluable*-Population (N=244 in der ICH-Subgruppe) umfasste alle Studienteilnehmer:innen der *Efficacy*-Population, bei denen die Hämostase beurteilt werden konnte.

c: Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der gesamten *Safety*-Population (N=477). Daten zu unerwünschten Ereignissen allein in der ICH-Subgruppe lagen nicht vor.

CSR: Klinischer Studienbericht; EAC: *Endpoint Adjunction Committee*; FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); GCS: *Glasgow Coma Scale;* ICH: Intrakranielle Blutungen; ISTH: Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase; n: Anzahl Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl an Patient:innen im Behandlungsarm; NIHSS: *Nationale Institutes of Health Stroke Scale*; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Behandlung mit Andexanet alfa führte zu einer Verringerung der Anti-FXa-Aktivität um 93,7% bei Apixaban-behandelten Patient:innen und 94,7% bei Rivaroxaban-behandelten Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen in der *Efficacy*-Population. Eine ausgezeichnete oder gute Hämostase erreichten in der ANNEXA-4 Studie 12 Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa 79,1% der Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen in der *Efficacy-Evaluable*-Population. Die Mortalität nach intrakraniellen Blutungen lag in der *Safety*-Population bei 18,2%. Unerwünschte Ereignisse traten bei 72,5% der *Safety*-Population auf, bei 41,9% waren diese schwerwiegend, bei 16,6% schwer. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen traten bei 10,5% der Patient:innen thrombotische Ereignisse auf.

Insgesamt wurde in der Studie ANNEXA-4 bei der Subgruppe der Patient:innen mit akuten schweren intrakraniellen Blutungen, die mit der Einnahme eines FXa-Inhibitors in Verbindung gebracht wurden, eine deutliche Reduktion der Anti-FXa-Aktivität bereits während der Behandlung mit Andexanet alfa beobachtet. Ähnlich den Ergebnissen der ANNEXA-I-Studie zeigte sich in ANNEXA-4, dass unter der Behandlung mit Andexanet alfa mehr als drei Viertel der Patient:innen nach 12 Stunden eine effektive Hämostase erreichten (79,1%), auch wenn dieser Endpunkt anhand von leicht unterschiedlichen Kriterien definiert war. Zudem konnte ebenfalls eine effiziente Reduktion der Anti-FXa-Aktivität innerhalb der Behandlungszeit von rund 2 Stunden beobachtet werden. Der Anteil an aufgetretenen TE unter Andexanet alfa in der Gesamtpopulation der ANNEXA-4 Studie ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie ANNEXA-I. Dies zeigt, dass es sich bei dem Risiko für TE um ein bekanntes und in seiner Inzidenz konsistentes Risiko des spezifischen Antidots Andexanet alfa handelt.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird angewendet bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023).

Apixaban und Rivaroxaban sind u. a. indiziert zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patient:innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, sofern weitere Risikofaktoren vorliegen, sowie zur Behandlung und Prävention von TVT und LE (Bayer AG 2024a, Bayer AG 2024b, Bayer AG 2024c, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025a, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2025b, DeWald et al. 2018, Myers 2015, Otsuka et al. 2016). Das von diesen Grunderkrankungen betroffene Patient:innenkollektiv weist zumeist ein fortgeschrittenes Lebensalter (>60 Jahre) und eine Vielzahl an Komorbiditäten auf (Donkin et al. 2023), wie beispielsweise Hyperlipidämie, Hypertonie, Adipositas, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Niereninsuffizienz und Kardiomyopathien (Nabauer et al. 2009, Van Gelder et al. 2024). Insbesondere die atherosklerotische Gefäßveränderung aufgrund von Risikofaktoren wie Hyperlipidämie und Hypertonie können zu Schädigungen des Gefäßsystems und damit zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (Van Gelder et al. 2024). Zudem ist die Intensität der Blutung durch die Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban auf die Gerinnungskaskade erhöht.

Therapeutische Ziele in der akuten und sub-akuten Blutungssituation

Insbesondere ICB können aufgrund der direkten Schädigung von Hirngewebe bereits vor der Diagnose des Blutungsereignisses zu langfristigen, irreversiblen kognitiven und körperlichen Folgeschäden führen (Primärschaden) (Broderick et al. 1993, Davis et al. 2006, Dowlatshahi et al. 2011, Nag et al. 2012, Purrucker et al. 2016, Tomaselli et al. 2020). Nach der Diagnosestellung gilt es den kritischen Zustand der Patient:innen zu stabilisieren: In der akuten Phase besteht zunächst der Bedarf an einer schnellen Aufhebung der Antikoagulation für eine effektive Hämostase und eine Eingrenzung der Hämatomexpansion. Im Anschluss gewinnen weitere Therapieziele, wie die Vermeidung von erneuten Blutungen und die Eindämmung des thrombotischen Risikos in der „sub-akuten“ Phase an Bedeutung. Die Therapieentscheidung sollte individuell unter Berücksichtigung des Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder thrombotischer Ereignisse erfolgen.

Die akute Phase der Blutung stellt eine komplexe Therapiesituation dar, die ein *Care Bundle* aus diversen Maßnahmen erfordert. Neben Blutdruckmanagement und ggf. chirurgischen Eingriffen bedarf es zunächst einer Therapie, welche die Anforderungen an einer schnellen, spezifischen und wirksamen Wiederherstellung der Hämostase und der Eingrenzung der Hämatomexpansion erfüllt. Als spezifisches Antidot adressiert die Einmalgabe von Andexanet alfa diese Therapieanforderungen zur Stillung von lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban in der zuvor beschriebenen akuten Phase.

Nach Therapieerfolg in der akuten Blutungssituation sollte eine angemessene Kontrolle des thrombotischen Risikos durchgeführt werden, da die Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes von Apixaban und Rivaroxaban für die Patient:innen bedeutet, dass sie wieder dem thromboembolischen Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen ausgesetzt sind. Nach umfassender ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung, sollte daher eine Wiederaufnahme der antikoagulatorischen Therapie erwogen werden, um thrombotischen Ereignissen vorzubeugen (AstraZeneca AB 2023).

Studienpopulation der ANNEXA-I

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Andexanet alfa wurde die randomisierte, aktivkontrollierte, offene, multizentrische Phase-IV-Studie ANNEXA-I herangezogen. Die Studienpopulation umfasste Patient:innen mit akuten ICB, die während einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban aufgetreten sind.

Die Studienpopulation der ANNEXA-I wies ein hohes Alter sowie einen stark erhöhten Blutdruck auf. Zudem litten über die Hälfte der Patient:innen an Übergewicht (BMI ≥25 kg/m²). Die Grunderkrankungen implizieren ein erhöhtes TE-Risiko (Burnett et al. 2016, Camm et al. 2010, Steffel et al. 2021, Summers and Sterling 2016, Van Gelder et al. 2024). Bei einer genaueren Betrachtung der ANNEXA-I-Studienpopulation fällt eine Tendenz für eine stärkere Vorbelastung im Andexanet alfa-Arm auf. Beispielsweise wurden mehr Patient:innen mit Vorhofflimmern als Indikation für die FXa-Inhibitor-Therapie im Andexanet alfa-Arm eingeschlossen. Im Zusammenhang mit dem prävalenten Bluthochdruck in der Studienpopulation deutet dies auf ein deutlich höheres Risiko für Schlaganfälle hin (Elsheikh et al. 2024).

Studienergebnisse der ANNEXA-I

Im Andexanet alfa-Arm erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patient:innen eine effektive Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung. In der zuvor beschriebenen Akut-Phase der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren ICB stellt die effektive Hämostase das primäre Therapieziel dar. Insbesondere die Hämatomexpansion, der wichtigste Prädiktor für ein langfristig schlechtes klinisches Outcome und Mortalität bei ICB, konnte mit Andexanet alfa reduziert werden – ein bedeutsamer Vorteil für die untersuchte Intervention Andexanet alfa. Zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung waren zudem medikamentöse und operative Notfalltherapien signifikant seltener im Interventionsarm erforderlich.

Diese patientenrelevanten Effekte resultieren aus der schnellen Wirkung von Andexanet alfa auf die im Indikationsgebiet etablierten Laborparameter „Anti-FXa-Aktivität“ und „Thrombinbildung“ (beide ergänzend dargestellt). Sowohl die Anti-FXa-Aktivität als auch die Thrombinbildung waren bei Patient:innen im Interventionsarm signifikant erhöht. Insbesondere zu frühen Erhebungszeitpunkten während der Behandlung zeigte sich Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung in einem relevanten Maß überlegen: Andexanet alfa führte zu einer schnellen, spezifischen und zuverlässigen Aufhebung der Antikoagulation von Apixaban bzw. Rivaroxaban und ermöglichte in der akuten Therapiesituation das Erreichen des primären Therapieziels, die schnellstmögliche Wiederherstellung einer effektiven Hämostase.

In der Gesamtschau ist ein erhöhtes Auftreten von TE im Andexanet alfa-Arm beobachtet worden, basierend auf den UESI „Ischämischer Schlaganfall“ und „Akuter Myokardinfarkt“. Hier zeigten sich klinisch relevante Effekte zuungunsten von Andexanet alfa, welche sich auch schwerwiegend äußerten und gleichzeitig in der Gesamtrate für schwere UE sowie letzteres auch innerhalb der SOC „Herzerkrankungen“ in einem klinisch relevanten Nachteil für Andexanet alfa widerspiegelten. Neben der Bewertung des individuellen thrombotischen Risikos für die Therapieentscheidung, bedarf es somit nach Therapieerfolg in der akuten Blutungssituation einer angemessenen Kontrolle des thrombotischen Risikos, da die Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes von Apixaban und Rivaroxaban die Patient:innen insbesondere erneut dem Risiko ihrer zugrundeliegenden prothrombotischen Erkrankungen aussetzt.

Aus der Studie ANNEXA-I ließen sich anhand der Mortalitätsdaten weder eindeutige Vor- noch Nachteile der Behandlung mit Andexanet alfa ableiten.

Unter Berücksichtigung der Schwere des akuten Blutungsereignisses im Hirngewebe und der lebensbedrohlichen Notfallsituation ergibt sich der patientenrelevante Vorteil einer spezifischen, schnellen und verlässlichen Aufhebung der Antikoagulation von Andexanet alfa gegenüber der zVT (als Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt). Durch Wiederherstellung der effektiven Hämostase und Eingrenzung der Hämatomexpansion erfüllt Andexanet alfa die Anforderungen an eine Therapie in der akuten Phase der Hirnblutung und reduziert das Risiko schwerwiegender Folgeschäden. Aufgrund des thrombotischen Risikos bedarf es einer individuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Risikos für das Auftreten einer Hämatomprogression oder thrombotischer Ereignisse. Vor dem Hintergrund dieser Therapiesituation hat sich Andexanet alfa seit 2019 in der Versorgung etabliert – Ärzt:innen sind mit der Therapie vertraut.

In der Gesamtschau lässt sich für Andexanet alfa im Teil-Anwendungsgebiet der durch Antikoagulation mit Apixaban- oder Rivaroxaban-assoziierten ICB ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer intrazerebraler Blutungen (ICB) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist[a]	**Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**
Anwendung bei erwachsenen Patient:innen, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen (andere als ICB) eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist[a]	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
a: Dabei handelt es sich um ein Teilanwendungsgebiet von Andexanet alfa.	
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor); ICB: Intrazerebrale Blutungen	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[31], Molenberghs 2010[32]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[33]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[34]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[31] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[32] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[33] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[34] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Abou Karam, G., Chen, M.-C., Zeevi, D., Harms, B. C., Torres-Lopez, V. M., Rivier, C. A., Malhotra, A., de Havenon, A., Falcone, G. J., Sheth, K. N. & Payabvash, S. 2024. Time-Dependent Changes in Hematoma Expansion Rate after Supratentorial Intracerebral Hemorrhage and Its Relationship with Neurological Deterioration and Functional Outcome. *Diagnostics,* 14(3).
2. Alexion Pharmaceuticals Inc. 2021. Addendum to the clinical study report: Andexanet Alfa (ALXN2070). Study 14-505. A prospective, open-label study of Andexanet alfa in patients receiving a factor Xa inhibitor who have acute major bleeding (ANNEXA-4).
3. Alexion Pharmaceuticals Inc. 2022a. Andexanet alfa (ALXN2070). Study 14-518 (ANNEXA-I). Statistical Analysis Plan. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor.
4. Alexion Pharmaceuticals Inc. 2022b. Andexanet alfa (ALXN2070). Study 14-518 (ANNEXA-I). Study Protocol Amendment 3. A Randomized Clinical Trial of Andexanet alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients receiving an oral Factor Xa Inhibitor.
5. Allison, T. A., Lin, P. J., Gass, J. A., Chong, K., Prater, S. J., Escobar, M. A. & Hartman, H. D. 2020. Evaluation of the Use of Low-Dose 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Bleeding Patients. *J Intensive Care Med,* 35(9)**,** 903-908.
6. Altorjay, A., Szabo, E., Boda, Z., Kramer, L., Ngo, L. Y., Engl, W., Firth, C. L., Ahlstrom, E. R., Gelmont, D. M. & Pabinger, I. 2015. An international, multicenter, prospective study of a prothrombin complex concentrate, Prothromplex Total(R), in anticoagulant reversal. *Thromb Res,* 135(3)**,** 485-91.
7. Andrade, J. G., Aguilar, M., Atzema, C., Bell, A., Cairns, J. A., Cheung, C. C., Cox, J. L., Dorian, P., Gladstone, D. J. & Healey, J. S. 2020. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology,* 36(12)**,** 1847-1948.
8. aQua – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (aQua). 2015. Qualitätsreport 2014 [Online]. Verfügbar unter: https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/404_Qualitaetsreport/Qualitaetsreport_2014.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
9. AstraZeneca 2023. Clinical Study Report. Study Code 18-513. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I).
10. AstraZeneca 2024. Clinical Study Report Addendum: Study Code 18-513. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I).

11. AstraZeneca AB. 2023. Fachinformation Ondexxya® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014 [Zugriff am: 19.05.2025].
12. AstraZeneca GmbH 2025. Berechnungen der Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.
13. Austin, P. C. 2011. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res,* 46(3)**,** 399-424.
14. Baugh, C. W., Levine, M., Cornutt, D., Wilson, J. W., Kwun, R., Mahan, C. E., Pollack, C. V., Jr., Marcolini, E. G., Milling, T. J., Jr., Peacock, W. F., Rosovsky, R. P., Wu, F., Sarode, R., Spyropoulos, A. C., Villines, T. C., Woods, T. D., McManus, J. & Williams, J. 2020. Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting: Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel. *Ann Emerg Med,* 76(4)**,** 470-485.
15. Bayer AG. 2024a. Fachinformation Xarelto® 2,5 mg Filmtabetten [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014747 [Zugriff am: 17.04.2025].
16. Bayer AG. 2024b. Fachinformation Xarelto® 10 mg Filmtabetten [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011277 [Zugriff am: 17.04.2025].
17. Bayer AG. 2024c. Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabetten [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013452 [Zugriff am: 17.04.2025].
18. Beyer-Westendorf, J., Förster, K., Pannach, S., Ebertz, F., Gelbricht, V., Thieme, C., Michalski, F., Köhler, C., Werth, S., Sahin, K., Tittl, L., Hänsel, U. & Weiss, N. 2014. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood,* 124(6)**,** 955-62.
19. Beynon, C., Sakowitz, O. W., Storzinger, D., Orakcioglu, B., Radbruch, A., Potzy, A. & Unterberg, A. W. 2015. Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res,* 136(3)**,** 560-5.
20. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2023. Fachinformation Pradaxa® 75 mg Hartkapseln [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/010963 [Zugriff am: 17.04.2025].
21. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. 2025a. Fachinformation Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten [Stand: März 2025] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013064 [Zugriff am: 17.04.2025].
22. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. 2025b. Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten [Stand: März 2025] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/014392 [Zugriff am: 17.04.2025].
23. Broderick, J. P., Brott, T. G., Duldner, J. E., Tomsick, T. & Huster, G. 1993. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke,* 24(7)**,** 987-93.
24. Brott, T., Broderick, J., Kothari, R., Barsan, W., Tomsick, T., Sauerbeck, L., Spilker, J., Duldner, J. & Khoury, J. 1997. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke,* 28(1)**,** 1-5.
25. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2023. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe. Apixaban [Online]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ri

sikoinformationen/EducationMaterial/apixaban-hcp-leitfaden-harmonisiert.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 27.05.2025].
26. Burnett, A. E., Mahan, C. E., Vazquez, S. R., Oertel, L. B., Garcia, D. A. & Ansell, J. 2016. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis,* 41(1)**,** 206-32.
27. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S. H., Kolh, P., Le Heuzey, J. Y., Ponikowski, P., Rutten, F. H. & Guidelines, E. S. C. C. f. P. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace,* 12(10)**,** 1360-420.
28. Carballo, F., Albillos, A., Llamas, P., Orive, A., Redondo-Cerezo, E., Rodriguez de Santiago, E. & Crespo, J. 2022. Consensus document of the Spanish Society of Digestives Diseases and the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis on massive nonvariceal gastrointestinal bleeding and direct-acting oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig,* 114(7)**,** 375-389.
29. Chaisinanunkul, N., Adeoye, O., Lewis, R. J., Grotta, J. C., Broderick, J., Jovin, T. G., Nogueira, R. G., Elm, J. J., Graves, T., Berry, S., Lees, K. R., Barreto, A. D. & Saver, J. L. 2015. Adopting a Patient-Centered Approach to Primary Outcome Analysis of Acute Stroke Trials Using a Utility-Weighted Modified Rankin Scale. *Stroke,* 46(8)**,** 2238-43.
30. Christensen, H., Cordonnier, C., Kõrv, J., Lal, A., Ovesen, C., Purrucker, J. C., Toni, D. & Steiner, T. 2019. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J,* 4(4)**,** 294-306.
31. Clinicaltrials.gov. 2018a. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor [Official Title; Mittels Informationsbeschaffung identifizierte Referenz, Datenbank: clinicaltrials.gov; inkl. "Results posted"] [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03661528 [Zugriff am: 14.04.2025].
32. Clinicaltrials.gov. 2018b. Trial of Andexanet Alfa in ICrH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03661528 [Zugriff am: 14.04.2025].
33. Cohen, A. T., Lewis, M., Connor, A., Connolly, S. J., Yue, P., Curnutte, J., Alikhan, R., MacCallum, P., Tan, J. & Green, L. 2022. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *J Am Coll Emerg Physicians Open,* 3(2)**,** e12655.
34. Connolly, S. J., Sharma, M., Cohen, A. T., Demchuk, A. M., Czlonkowska, A., Lindgren, A. G., Molina, C. A., Bereczki, D., Toni, D., Seiffge, D. J., Tanne, D., Sandset, E. C., Tsivgoulis, G., Christensen, H., Beyer-Westendorf, J., Coutinho, J. M., Crowther, M., Verhamme, P., Amarenco, P., Roine, R. O., Mikulik, R., Lemmens, R., Veltkamp, R., Middeldorp, S., Robinson, T. G., Milling, T. J., Jr., Tedim-Cruz, V., Lang, W., Himmelmann, A., Ladenvall, P., Knutsson, M., Ekholm, E., Law, A., Taylor, A., Karyakina, T., Xu, L., Tsiplova, K., Poli, S., Kallmunzer, B., Gumbinger, C. & Shoamanesh, A. 2024a. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med,* 390(19)**,** 1745-1755.
35. Connolly, S. J., Sharma, M., Cohen, A. T., Demchuk, A. M., Członkowska, A., Lindgren, A. G., Molina, C. A., Bereczki, D., Toni, D., Seiffge, D. J., Tanne, D., Sandset, E. C.,

Tsivgoulis, G., Christensen, H., Beyer-Westendorf, J., Coutinho, J. M., Crowther, M., Verhamme, P., Amarenco, P., Roine, R. O., Mikulik, R., Lemmens, R., Veltkamp, R., Middeldorp, S., Robinson, T. G., Milling, T. J., Jr., Tedim-Cruz, V., Lang, W., Himmelmann, A., Ladenvall, P., Knutsson, M., Ekholm, E., Law, A., Taylor, A., Karyakina, T., Xu, L., Tsiplova, K., Poli, S., Kallmünzer, B., Gumbinger, C. & Shoamanesh, A. 2024b. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage [Mittels Informationsbeschaffung identifizierte Referenz, Datenbanken: CENTRAL, EMBASE, MEDLINE]. *N Engl J Med,* 390(19)**,** 1745-1755.

36. Costa, O. S., Connolly, S. J., Sharma, M., Beyer-Westendorf, J., Christoph, M. J., Lovelace, B. & Coleman, C. I. 2022. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban-or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Critical Care,* 26(1)**,** 1-13.
37. CSL Behring GmbH. 2024. Fachinformation Beriplex® P/N 250/500/1000 [Stand: März 2024] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/007703 [Zugriff am: 19.05.2025].
38. Cuker, A., Burnett, A., Triller, D., Crowther, M., Ansell, J., Van Cott, E. M., Wirth, D. & Kaatz, S. 2019. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol,* 94(6)**,** 697-709.
39. Daiichi Sankyo Europe GmbH. 2023. Fachinformation Lixiana Filmtabletten [Stand: November 2023] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024344 [Zugriff am: 17.04.2025].
40. Davis, S., Broderick, J., Hennerici, M., Brun, N., Diringer, M., Mayer, S., Begtrup, K. & Steiner, T. 2006. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology,* 66(8)**,** 1175-1181.
41. Delcourt, C., Huang, Y., Arima, H., Chalmers, J., Davis, S. M., Heeley, E. L., Wang, J., Parsons, M. W., Liu, G., Anderson, C. S. & Investigators, I. 2012. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology,* 79(4)**,** 314-9.
42. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK). 2020. ESC Pocket Guidelines. Management der akuten Lungenembolie, Version 2019. [Online]. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/06_2019_pocket_leitlinien_lungenembolie.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
43. DeWald, T. A., Washam, J. B. & Becker, R. C. 2018. Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications. *Neurosurg Clin N Am,* 29(4)**,** 503-515.
44. Dijkland, S. A., Voormolen, D. C., Venema, E., Roozenbeek, B., Polinder, S., Haagsma, J. A., Nieboer, D., Chalos, V., Yoo, A. J. & Schreuders, J. 2018. Utility-weighted modified Rankin scale as primary outcome in stroke trials: a simulation study. *Stroke,* 49(4)**,** 965-971.
45. Dobesh, P. P., Fermann, G. J., Christoph, M. J., Koch, B., Lesén, E., Chen, H., Lovelace, B., Dettling, T., Danese, M., Ulloa, J., Danese, S. & Coleman, C. I. 2023. Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study. *Res Pract Thromb Haemost,* 7(6)**,** 102192.
46. Donkin, R., Fung, Y. L. & Singh, I. 2023. Fibrinogen, Coagulation, and Ageing. *Subcell Biochem,* 102**,** 313-342.

47. Dowlatshahi, D., Demchuk, A., Flaherty, M., Ali, M., Lyden, P. & Smith, E. 2011. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology,* 76(14)**,** 1238-1244.
48. Elsheikh, S., Hill, A., Irving, G., Lip, G. Y. & Abdul-Rahim, A. H. 2024. Atrial Fibrillation and Stroke: State-of-the-art and future directions. *Current problems in cardiology***,** 102181.
49. EU-CTR. 2019. 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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002620-17 [Zugriff am: 14.04.2025].
50. European Medicines Agency (EMA). 1996. ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996 [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-and-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].
51. European Medicines Agency (EMA). 2016. ICH Topic E6 (R2) – Guideline for Good Clinical Practice [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].
52. Fitzgerald, J., McMonnies, R., Sharkey, A., Gross, P. L. & Karkouti, K. 2020. Thrombin generation and bleeding in cardiac surgery: a clinical narrative review. *Can J Anaesth,* 67(6)**,** 746-753.
53. Frost, C., Song, Y., Barrett, Y. C., Wang, J., Pursley, J., Boyd, R. A. & LaCreta, F. 2014. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol,* 6**,** 179-87.
54. Gartlehner, G. & Moore, C. G. 2008. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *International Journal of Technology Assessment in Health Care,* 24(2)**,** 170-177.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Brentuximab Vedotin [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Andexanet alfa (BAnz AT 27.03.2020 B4) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4176/2020-02-20_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020b. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Andexanet alfa (06.01.2020) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-489/2020-01-06_Wortprotokoll_Andexanet%20alfa_D-487.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V – Andexanet alfa [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6367/2020-02-20_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_TrG.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation (durch Apixaban oder Rivaroxaban) bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen) (BAnz AT 16.10.2023 B3) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6178/2023-09-21_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 24.02.2023 – Beratungsanforderung 2022-B-337 – Andexanet alfa zur Aufhebung der Antikoagulation durch einen Faktor-Xa-Inhibitor.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation (durch Apixaban oder Rivaroxaban) bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9787/2023-09-21_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_TrG.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2024a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation nach einer Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen) (BAnz AT 14.08.2024 B5) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6704/2024-07-04_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_BAnz.pdf [Zugriff am: 12.05.2025].
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2024b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Andexanet alfa (Aufhebung der Antikoagulation nach einer Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10617/2024-07-04_AM-RL-XII_Andexanet-alfa_D-487_TrG.pdf [Zugriff am: 13.05.2025].
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2025a. Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemach § 35a SGB V [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2025-03-20_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2025b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Fassung vom 18.12.2008 BAnz. Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009. Zuletzt geändert am 05.12.2024. Veröffentlicht im BAnz AT 19.03.2025 B3. In Kraft getreten am 20.03.2025. [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf [Zugriff am: 23.04.2025].
66. Gerner, S. T., Kuramatsu, J. B., Sembill, J. A., Sprugel, M. I., Endres, M., Haeusler, K. G., Vajkoczy, P., Ringleb, P. A., Purrucker, J., Rizos, T., Erbguth, F., Schellinger, P. D., Fink, G. R., Stetefeld, H., Schneider, H., Neugebauer, H., Röther, J., Classen, J., Michalski, D., Dörfler, A., Schwab, S., Huttner, H. B. & Investigators, R. I. 2018. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol,* 83(1)**,** 186-196.
67. Ghadimi, K., Dombrowski, K. E., Levy, J. H. & Welsby, I. J. 2016. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol,* 9(2)**,** 115-22.
68. Goldstein, J. N., Refaai, M. A., Milling, T. J., Jr., Lewis, B., Goldberg-Alberts, R., Hug, B. A. & Sarode, R. 2015. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet,* 385(9982)**,** 2077-87.
69. Harrison, J. K., McArthur, K. S. & Quinn, T. J. 2013. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging,* 8**,** 201-11.
70. Harrison, S. K., Garrett, J. S., Kohman, K. N. & Kline, J. A. 2018. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. *Proc (Bayl Univ Med Cent),* 31(2)**,** 153-156.
71. Heeringa, J., van der Kuip, D. A., Hofman, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Stricker, B. H., Stijnen, T., Lip, G. Y. & Witteman, J. C. 2006. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J,* 27(8)**,** 949-53.
72. Heubner, L., Vicent, O., Beyer-Westendorf, J. & Spieth, P. M. 2023. Bleeding management in patients with direct oral anticoagulants. *Minerva Anestesiol*.
73. Ignjatovic, V. 2013a. Activated partial thromboplastin time. *Methods Mol Biol,* 992**,** 111-20.
74. Ignjatovic, V. 2013b. Prothrombin time/international normalized ratio. *Methods Mol Biol,* 992**,** 121-9.
75. Ikeda, K. & Tachibana, H. 2016. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm,* 32(1)**,** 42-50.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023 [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].
77. Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde (NHSGGC). 2015. Glasgow Coma Scale: Anleitung [Online]. Verfügbar unter: https://www.glasgowcomascale.org/downloads/GCS-Assessment-Aid-German.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].

78. Iwasaki, Y. K., Noda, T., Akao, M., Fujino, T., Hirano, T., Inoue, K., Kusano, K., Nagai, T., Satomi, K., Shinohara, T., Soejima, K., Sotomi, Y., Suzuki, S., Yamane, T., Kamakura, T., Kato, H., Katsume, A., Kondo, Y., Kuroki, K., Makimoto, H., Murata, H., Oka, T., Tanaka, N., Ueda, N., Yamasaki, H., Yamashita, S., Yasuoka, R., Yodogawa, K., Aonuma, K., Ikeda, T., Minamino, T., Mitamura, H., Nogami, A., Okumura, K., Tada, H., Kurita, T. & Shimizu, W. 2025. JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias. *Circ J*.
79. Joanna Briggs Institute (JBI). 2020. CHECKLIST FOR COHORT STUDIES. Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews [Online]. Verfügbar unter: https://jbi.global/sites/default/files/2021-10/Checklist_for_Cohort_Studies.docx [Zugriff am: 19.05.2025].
80. Khorsand, N., Majeed, A., Sarode, R., Beyer-Westendorf, J., Schulman, S., Meijer, K. & Anticoagulation, S. o. C. o. 2016. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis,* 14(1)**,** 211-214.
81. Kitchen, S., Gray, E., Mackie, I., Baglin, T. & Makris, M. 2014. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol,* 166(6)**,** 830-41.
82. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J. J. & Group, E. S. C. S. D. 2020. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J,* 41(3)**,** 407-477.
83. Kubitza, D., Becka, M., Voith, B., Zuehlsdorf, M. & Wensing, G. 2005. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther,* 78(4)**,** 412-21.
84. Kuramatsu, J., Beynon, C. & Schäbitz, W.-R. 2024. Stellungnahme der DSG zur Strategie der Aufhebung einer Gerinnungshemmung bei Antiioagulanzien-assoziierten intrazerebralen Blutungen [Online]. Verfügbar unter: https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/11/Stellungnahme-der-DSG-Aufhebung-einer-Gerinnungshemmung-bei-Antikoagulanzien-assoziierten-intrazerebralen-Blutungen.pdf [Zugriff am: 12.05.2025].
85. Linnemann, B., Blank, W., Doenst, T., Erbel, C., Isfort, P., Janssens, U., Kalka, C., Klamroth, R., Kotzerke, J., Ley, S., Meyer, J., Mühlberg, K., Müller, O. J., Noppeney, T., Opitz, C., Riess, H., Solomayer, E.-F., Volk, T. & Beyer-Westendorf, J. 2023. Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. Stand: 11.01.2023. [Online]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-002l_S2k_Venenthrombose-Lungenembolie_2023-09.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].
86. Lip, G. Y. H., Banerjee, A., Boriani, G., Chiang, C. E., Fargo, R., Freedman, B., Lane, D. A., Ruff, C. T., Turakhia, M., Werring, D., Patel, S. & Moores, L. 2018. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest,* 154(5)**,** 1121-1201.
87. Lord, A. S., Gilmore, E., Choi, H. A. & Mayer, S. A. 2015. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke,* 46(3)**,** 647-52.
88. Lu, G., Conley, P. B., Leeds, J. M., Karbarz, M. J., Levy, G. G., Mathur, V. S., Castillo, J., Crowther, M. & Curnutte, J. T. 2020. A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for

reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. *Blood Adv,* 4(4)**,** 728-739.
89. Lyden, P. 2017. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke,* 48(2)**,** 513-519.
90. Mann, K. G., Brummel, K. & Butenas, S. 2003. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost,* 1(7)**,** 1504-14.
91. Mayer, S. A., Frontera, J. A., Jankowitz, B., Kellner, C. P., Kuppermann, N., Naik, B. I., Nishijima, D. K., Steiner, T., Goldstein, J. N. & Group, C. N. S. B. N. S. o. t. N. H. T. O. W. 2021. Recommended Primary Outcomes for Clinical Trials Evaluating Hemostatic Agents in Patients With Intracranial Hemorrhage: A Consensus Statement. *JAMA Network Open,* 4(9)**,** e2123629-e2123629.
92. Milling, T. J., Jr., Middeldorp, S., Xu, L., Koch, B., Demchuk, A., Eikelboom, J. W., Verhamme, P., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Gibson, C. M., Lopez-Sendon, J., Crowther, M., Shoamanesh, A., Coppens, M., Schmidt, J., Albaladejo, P., Connolly, S. J. & Annexa- Investigators 2023. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation,* 147(13)**,** 1026-1038.
93. Mueck, W., Becka, M., Kubitza, D., Voith, B. & Zuehlsdorf, M. 2007. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor xa inhibitor--in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther,* 45(6)**,** 335-44.
94. Mueck, W., Schwers, S. & Stampfuss, J. 2013. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thromb J,* 11(1)**,** 10.
95. Munn, Z., Barker, T. H., Moola, S., Tufanaru, C., Stern, C., McArthur, A., Stephenson, M. & Aromataris, E. 2020. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evidence Synthesis,* 18(10).
96. Myers, D. D., Jr. 2015. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology,* 30(1 Suppl)**,** 7-13.
97. Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., Breithardt, G. & Steinbeck, G. 2009. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace,* 11(4)**,** 423-34.
98. Nag, C., Das, K., Ghosh, M. & Khandakar, M. 2012. Prediction of clinical outcome in acute hemorrhagic stroke from a single CT scan on admission. *North American Journal of medical sciences,* 4(10)**,** 463.
99. National Comprehensive Cancer Network. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2025 [Online]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf [Zugriff am: 14.05.2025].
100. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2024. NIH Stroke Scale [Online]. Verfügbar unter: https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/documents/NIH-Stroke-Scale_updatedFeb2024_508.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].
101. Oakland, K., Chadwick, G., East, J. E., Guy, R., Humphries, A., Jairath, V., McPherson, S., Metzner, M., Morris, A. J., Murphy, M. F., Tham, T., Uberoi, R., Veitch, A. M., Wheeler, J., Regan, C. & Hoare, J. 2019. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut,* 68(5)**,** 776-789.

102. OCTAPHARMA GmbH. 2024. Fachinformation Octaplex 500/1000 [Stand: Juni 2024] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003437 [Zugriff am: 19.05.2025].
103. Orfeo, T., Butenas, S., Brummel-Ziedins, K. E., Gissel, M. & Mann, K. G. 2010. Anticoagulation by factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost,* 8(8)**,** 1745-53.
104. Otsuka, F., Yasuda, S., Noguchi, T. & Ishibashi-Ueda, H. 2016. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther,* 6(4)**,** 396-408.
105. Pabinger, I., Brenner, B., Kalina, U., Knaub, S., Nagy, A., Ostermann, H. & Beriplex, P. N. A. R. S. G. 2008. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost,* 6(4)**,** 622-31.
106. Portola Pharmaceuticals, Inc. 2020. Clinical Study Report. Study Number 14-505. Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4).
107. Purrucker, J. C., Haas, K., Rizos, T., Khan, S., Wolf, M., Hennerici, M. G., Poli, S., Kleinschnitz, C., Steiner, T., Heuschmann, P. U. & Veltkamp, R. 2016. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol,* 73(2)**,** 169-77.
108. Ringleb, P., Hametner, C., Köhrmann, M., Frank, B., Jansen, O., Berlis, A., Fischer, U., Laufs, U., Mordasini, P., Neumann-Haefelin, T., Schellinger, P., Schubert, G., Sonnberger, M., Sykora, M., Urbach, H., Wachter, R., Wagner, M., Weiller, C., Harloff, A. & Langguth, P. 2022. S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. AWMF-Registernummer 030-046. Version 5.1 inkl. Amendment Okt. 2022. Langfassung [Online]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-046l_S2e_Akuttherapie-des-ischaemischen-Schlaganfalls_2022-11-verlaengert.pdf [Zugriff am: 27.05.2025].
109. Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B., Cerny, V., Cimpoesu, D., Curry, N., Duranteau, J., Filipescu, D., Grottke, O., Grønlykke, L., Harrois, A., Hunt, B. J., Kaserer, A., Komadina, R., Madsen, M. H., Maegele, M., Mora, L., Riddez, L., Romero, C. S., Samama, C. M., Vincent, J. L., Wiberg, S. & Spahn, D. R. 2023. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care,* 27(1)**,** 80.
110. Salanti, G., Marinho, V. & Higgins, J. P. T. 2009. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of Clinical Epidemiology,* 62(8)**,** 857-864.
111. Salman, A.-S. R., Frantzias, J., Lee, R. J., Lyden, P. D., Battey, T. W. K., Ayres, A. M., Goldstein, J. N., Mayer, S. A., Steiner, T., Wang, X., Arima, H., Hasegawa, H., Oishi, M., Godoy, D. A., Masotti, L., Dowlatshahi, D., Rodriguez-Luna, D., Molina, C. A., Jang, D. K., Davalos, A., Castillo, J., Yao, X., Claassen, J., Volbers, B., Kazui, S., Okada, Y., Fujimoto, S., Toyoda, K., Li, Q., Khoury, J., Delgado, P., Sabin, J. A., Hernandez-Guillamon, M., Prats-Sanchez, L., Cai, C., Kate, M. P., McCourt, R., Venkatasubramanian, C., Diringer, M. N., Ikeda, Y., Worthmann, H., Ziai, W. C., d'Esterre, C. D., Aviv, R. I., Raab, P., Murai, Y., Zazulia, A. R., Butcher, K. S., Seyedsaadat, S. M., Grotta, J. C., Marti-Fabregas, J., Montaner, J., Broderick, J., Yamamoto, H., Staykov, D., Connolly, E. S., Selim, M., Leira, R., Moon, B. H., Demchuk, A. M., Di Napoli, M., Fujii, Y., Anderson, C. S., Rosand, J., Collaboration, V.-I. & Collaborators, I. C. H. G. I. P. D. M.-a. 2018. Absolute risk and predictors of

the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol,* 17(10)**,** 885-894.

112. Sarode, R., Milling, T. J., Jr., Refaai, M. A., Mangione, A., Schneider, A., Durn, B. L. & Goldstein, J. N. 2013. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation,* 128(11)**,** 1234-43.
113. Schulman, S., Gross, P. L., Ritchie, B., Nahirniak, S., Lin, Y., Lieberman, L., Carrier, M., Crowther, M. A., Ghosh, I., Lazo-Langner, A., Zondag, M. & Study, I. 2018. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost,* 118(5)**,** 842-851.
114. Schulman, S., Kearon, C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the, S., Standardization Committee of the International Society on, T. & Haemostasis 2005. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost,* 3(4)**,** 692-4.
115. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. & Group, C. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ,* 340**,** c332.
116. Shrestha, D. B., Budhathoki, P., Adhikari, A., Shrestha, S., Khati, N., Mir, W. A. Y., Joshi, T. & Shrestha, A. 2021. Efficacy and Safety of Andexanet Alfa for Bleeding Caused by Factor Xa Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus,* 13(12).
117. Siegal, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V. S., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A. & Crowther, M. A. 2015. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med,* 373(25)**,** 2413-24.
118. Smith, M. N., Deloney, L., Carter, C., Weant, K. A. & Eriksson, E. A. 2019. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis,* 48(2)**,** 250-255.
119. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. & Altman, D. G. 2009. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal,* 338**,** b1147.
120. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2023. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html [Zugriff am: 27.05.2025].
121. Steffel, J., Collins, R., Antz, M., Cornu, P., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Vanassche, T., Potpara, T., Camm, A. J., Heidbüchel, H. & External, r. 2021. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace,* 23(10)**,** 1612-1676.
122. Steiner, T., Huttner, H. & Köhrmann, M. 2024. Stellungnahme der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie [Online]. Verfügbar unter: https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/07/Stellungnahme-DSG-Annexa-I-FINAL.pdf [Zugriff am: 12.05.2025].
123. Steiner, T., Poli, S., Griebe, M., Husing, J., Hajda, J., Freiberger, A., Bendszus, M., Bosel, J., Christensen, H., Dohmen, C., Hennerici, M., Kollmer, J., Stetefeld, H., Wartenberg,

K. E., Weimar, C., Hacke, W. & Veltkamp, R. 2016. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol,* 15(6)**,** 566-73.

124. Steiner, T., Unterberg, A. & et al. 2021. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021 [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-002l_S2k_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen_2025-01_verlaengert.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
125. Summers, R. L. & Sterling, S. A. 2016. Emergent Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. *Air Med J,* 35(3)**,** 148-55.
126. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N. & Abrams, K. 2008. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics,* 26(9)**,** 753-767.
127. Teasdale, G. & Jennett, B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet,* 2(7872)**,** 81-4.
128. Teasdale, G. & Jennett, B. 1976. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien),* 34(1-4)**,** 45-55.
129. Teasdale, G., Maas, A., Lecky, F., Manley, G., Stocchetti, N. & Murray, G. 2014. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol,* 13(8)**,** 844-54.
130. Testa, S., Ageno, W., Antonucci, E., Morandini, R., Beyer-Westendorf, J., Paciaroni, M., Righini, M., Sivera, P., Verhamme, P., Pengo, V., Poli, D. & Palareti, G. 2018. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med,* 13(7)**,** 1051-1058.
131. Tomaselli, G. F., Mahaffey, K. W., Cuker, A., Dobesh, P. P., Doherty, J. U., Eikelboom, J. W., Florido, R., Gluckman, T. J., Hucker, W. J., Mehran, R., Messe, S. R., Perino, A. C., Rodriguez, F., Sarode, R., Siegal, D. M. & Wiggins, B. S. 2020. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol,* 76(5)**,** 594-622.
132. Tripodi, A. 2016. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem,* 62(5)**,** 699-707.
133. Tripodi, A. 2020. Usefulness of Thrombin Generation. *Hamostaseologie,* 40(4)**,** 509-514.
134. Tripodi, A., Padovan, L., Veena, C., Scalambrino, E., Testa, S. & Peyvandi, F. 2015. How the direct oral anticoagulant apixaban affects thrombin generation parameters. *Thromb Res,* 135(6)**,** 1186-90.
135. Van Gelder, I., Rienstra, M., Bunting, K., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H., De Potter, T., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M., Lumbers, R., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G., Sanders, P., Schnabel, R., Suwalski, P., Svennberg, E., Tamargo, J., Tica, O., Traykov, V., Tzeis, S. & Kotecha, D. 2024. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J,* 45(36)**,** 3314-3414.
136. van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. & van Gijn, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke,* 19(5)**,** 604-7.

137. Viatris Healthcare GmbH. 2024. Fachinformation Marcumar [Stand: Januar 2024] [Online]. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003056 [Zugriff am: 19.05.2025].
138. WHO-ICTRP. 2018. Trial of Andexanet Alfa in ICrH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528 [Zugriff am: 14.04.2025].
139. WIG2 GmbH 2025a. Studienbericht – Epidemiologie von Patient:innen unter Behandlung mit direkten Faktor-Xa-Hemmern und Ableitung der Zielpopulation für Andexanet alfa aus lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungsereignissen in Deutschland: Eine Real-World-Evidence-Studie zur Unterstützung der AMNOG-Dossiererstellung für Andexanet alfa.
140. WIG2 GmbH 2025b. Studienbericht – Epidemiologie von Patient:innen unter Behandlung mit direkten Faktor-Xa-Hemmern und Ableitung der Zielpopulation für Andexanet alfa aus lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungsereignissen in Deutschland: Eine Real-World-Evidence-Studie zur Unterstützung der AMNOG-Dossiererstellung für Andexanet alfa. Appendix – Ergebnisse.
141. Wong, P. C., Pinto, D. J. & Zhang, D. 2011. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis,* 31(4)**,** 478-92.
142. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc,* 94(4)**,** 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[35]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[35] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-92: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	14.04.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	"Andexanet alfa"[mh]	0
2	Ondexxya[tiab] OR Andexxa[tiab] OR Andexanet*[tiab] OR Indexxa[tiab] OR rfXa-inhibitor-antidote[tiab] OR r-antidote[tiab] OR "inactivated zhzo"[tiab]	503
3	PRT064445[tiab] OR "PRT 064445"[tiab] OR PRT-064445[tiab] OR PRT4445[tiab] OR "PRT 4445"[tiab] OR PRT-4445[tiab] OR PRT44545[tiab]OR "PRT 44545"[tiab] OR PRT-44545 [tiab] OR 1262449-58-0[tiab] OR "1262449 58 0"[tiab]	16
4	PRT064445[Supplementary Concept]	242
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	532
6	"Randomized controlled trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo*[tiab]	1.186.992
7	#5 AND #6	**45**

Tabelle 4-93: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier EMBASE	
Datum der Suche	14.04.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'Andexanet alfa'/exp	1.104
2	'Andexanet*':de,ti,ab OR 'Ondexxya':de,ti,ab OR 'Indexxa':de,ti,ab OR 'Andexxa':de,ti,ab OR 'Andexanet alfa':de,ti,ab OR 'rfXa-inhibitor-antidote':de,ti,ab OR 'r-antidote':de,ti,ab OR 'inactivated zhzo':de,ti,ab	1.216
3	'PRT 064445':de,ti,ab OR 'PRT064445':de,ti,ab OR 'PRT-064445':de,ti,ab OR 'PRT 4445':de,ti,ab OR 'PRT4445':de,ti,ab OR 'PRT-4445':de,ti,ab OR 'PRT 44545':de,ti,ab OR 'PRT44545':de,ti,ab OR 'PRT-44545':de,ti,ab	25
4	'1262449-58-0':rn OR '1262449 58 0':rn	1.036
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1.221
6	random*:ti,ab OR placebo*:de,ti,ab OR (double NEXT/1 blind*):ti,ab	2.491.913
7	#5 AND #6	**185**

Tabelle 4-94: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library https://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	14.04.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Andexanet*):ti,ab,kw	48
2	(Ondexxya):ti,ab,kw OR (Indexxa):ti,ab,kw OR (Andexxa):ti,ab,kw OR ("Andexanet alfa"):ti,ab,kw OR (rfXa-inhibitor-antidote):ti,ab,kw OR (r-antidote):ti,ab,kw OR ("inactivated zhzo"):ti,ab,kw	47
3	("PRT 064445"):ti,ab,kw OR (PRT064445):ti,ab,kw OR ("PRT-064445"):ti,ab,kw OR ("PRT 4445"):ti,ab,kw OR (PRT4445):ti,ab,kw OR ("PRT-4445"):ti,ab,kw OR ("PRT 44545"):ti,ab,kw OR (PRT44545):ti,ab,kw OR ("PRT-44545"):ti,ab,kw	10
4	("1262449-58-0"):ti,ab,kw OR ("1262449 58 0"):ti,ab,kw	1
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 [Limits: in trials]	56

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-95: Suche in clinicaltrials.gov – RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov, Eingabeoberfläche: Standard
Datum der Suche	14.04.2025
Suchstrategie*	"Andexanet alfa" OR "Andexanet" OR "Andexxa" OR "Ondexxya" OR "Indexxa" OR "rfXa-inhibitor-antidote" OR "r-antidote" OR "inactivated zhzo" OR "PRT 064445" OR "PRT064445" OR "PRT-064445" OR "PRT 4445" OR "PRT4445" OR "PRT-4445" [Other Terms]
Treffer	23
*Zusätzlich wurden die folgenden Suchterme getestet, die jedoch keine Treffer erzielten und deswegen nicht in die finale Suchstrategie aufgenommen wurden: "PRT 44545", "PRT44545", "PRT-44545", "1262449 58 0", "1262449-58-0"	

Tabelle 4-96: Suche in EU-CTR– RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	14.04.2025
Suchstrategie*	(Andexanet alfa) OR Andexanet OR Andexxa OR Ondexxya OR Indexxa OR rfXa-inhibitor-antidote OR (r-antidote) OR (inactivated zhzo) OR (PRT 064445) OR PRT064445 OR PRT-064445 OR (PRT 4445) OR PRT4445 OR PRT-4445
Treffer	4
*Zusätzlich wurden die folgenden Suchterme getestet, die jedoch keine weiteren Treffer erzielten und deswegen nicht in die finale Suchstrategie aufgenommen wurden: (PRT 44545), PRT44545, PRT-44545, (1262449 58 0), 1262449-58-0	

Tabelle 4-97: Suche in WHO ICTRP – RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int; Eingabeoberfläche: Standard
Datum der Suche	14.04.2025
Suchstrategie*	(Andexanet alfa) OR Andexanet OR Andexxa OR Ondexxya OR Indexxa OR rfXa-inhibitor-antidote OR (r-antidote) OR (inactivated zhzo) OR (PRT 064445) OR PRT064445 OR PRT-064445 OR (PRT 4445) OR PRT4445 OR PRT-4445
Treffer	58 Einträge für 27 Studien
*Zusätzlich wurden die folgenden Suchterme getestet, die jedoch keine weiteren Treffer erzielten und deswegen nicht in die finale Suchstrategie aufgenommen wurden: (PRT 44545), PRT44545, PRT-44545, (1262449 58 0), 1262449-58-0	

Tabelle 4-98: Suche in CTIS – RCT

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	14.04.2025
Suchstrategie*	(Andexanet alfa) OR Andexanet OR Andexxa OR Ondexxya OR Indexxa OR rfXa-inhibitor-antidote OR (r-antidote) OR (inactivated zhzo) OR (PRT 064445) OR PRT064445 OR PRT-064445 OR (PRT 4445) OR PRT4445 OR PRT-4445 [Contain any of these terms]
Treffer	0
*Zusätzlich wurden die folgenden Suchterme getestet, die jedoch ebenfalls keine weiteren Treffer erzielten: (PRT 44545), PRT44545, PRT-44545, (1262449 58 0), 1262449-58-0	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Abramowicz, M., Zuccotti, G. & Pflomm, J. M. 2018. Andexxa-an antidote for apixaban and rivaroxaban. *JAMA - Journal of the American Medical Association,* 320(4)**,** 399-400.	A5: Studientyp
2	Burnett, A., Siegal, D. & Crowther, M. 2017. Specific antidotes for bleeding associated with direct oral anticoagulants. *BMJ (Online),* 357**,** j2216.	A5: Studientyp
3	Chaudhary, R., Singh, A., Chaudhary, R., Bashline, M., Houghton, D. E., Rabinstein, A., Adamski, J., Arndt, R., Ou, N. N., Rudis, M. I., Brown, C. S., Wieruszewski, E. D., Wanek, M., Brinkman, N. J., Linderbaum, J. A., Sorenson, M. A., Atkinson, J. L., Thompson, K. M., Aiyer, A. N. & McBane, R. D. 2022. Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open,* 5(11)**,** E2240145.	A5: Studientyp
4	Clinicaltrials.gov. 2014. A Study in Older Subject to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Rivaroxaban [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220725 [Zugriff am: 14.04.2025].	A1: Patient:innenpopulation
5	Clinicaltrials.gov. 2014. A Study in Older Subjects to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Apixaban [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207725 [Zugriff am: 14.04.2025].	A1: Patient:innenpopulation
6	Clinicaltrials.gov. 2018. Trial of Andexanet in ICrH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528 [Zugriff am: 14.04.2025].	A7: Publikationstyp
7	Clinicaltrials.gov. 2023. A Study of Andexanet Alfa in Patients Requiring Urgent Surgery or Procedure [Online]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05926349 [Zugriff am: 14.04.2025].	A7: Publikationstyp
8	Connolly, S. 2023. RANDOMIZED TRIAL OF ANDEXANETALFA VERSUS USUAL CARE IN PATIENTS WITH ACUTE INTRACRANIAL HEMORRHAGE WHILE ON AN ORAL FACTOR XA INHIBITOR: ANNEXA-I. *International journal of stroke*, 18(3), 422.	A7: Publikationstyp
9	Culbreth, S. E., Sylvester, K. W., Rimsans, J. & Connors, J. M. 2019. Coordinating emergent procedures after andexanet alfa. *American Journal of Hematology,* 94(10)**,** E278-E282.	A7: Publikationstyp

10	Curnutte, J. T. 2015. Rivaroxaban reversal agent safe and effective, trial finds: A potential universal antidote for factor Xa Inhibitors? *Annals of Long-Term Care,* 23(4)**,** 14.	A7: Publikationstyp
11	da Luz, L. T., Marchand, M., Nascimento, B., Tien, H., Nathens, A. & Shah, P. 2017. Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion,* 57(7)**,** 1834-1846.	A5: Studientyp
12	Di Biase, L. & Natale, A. 2015. Apixaban is dear to me, but dearer still is warfarin. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology,* 38(2)**,** 153-154.	A7: Publikationstyp
13	EU-CTR. 2019. A phase 3/4 clinical trial to study the effect of andexanet alfa compared to the usual care with regards to stopping severe/life threatening bleeding in patients with bleeding inside the skull [Online]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002620-17-AT [Zugriff am: 14.04.2025].	A7: Publikationstyp
14	Furyk, J. & Banks, C. 2016. From Other Journals. *EMA - Emergency Medicine Australasia,* 28(6)**,** 761-763.	A7: Publikationstyp
15	Garrett, A. D. 2014. Factor Xa reversal agent designated breakthrough therapy [Online]. Verfügbar unter: https://www.drugtopics.com/view/factor-xa-reversal-agent-designated-breakthrough-therapy [Zugriff am: 14.04.2025].	A7: Publikationstyp
16	Garrett, A. D. 2016. Andexanet quickly reverses factor Xa inhibitor activity for DOACs [Online]. Verfügbar unter: https://www.drugtopics.com/view/andexanet-quickly-reverses-factor-xa-inhibitor-activity-doacs [Zugriff am: 14.04.2025].	A7: Publikationstyp
17	Gómez-Outes, A., Alcubilla, P., Calvo-Rojas, G., Terleira-Fernández, A. I., Suárez-Gea, M. L., Lecumberri, R. & Vargas-Castrillón, E. 2021. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology,* 77(24)**,** 2987-3001.	A5: Studientyp
18	Jaspers, T., Shudofsky, K., Huisman, M. V., Meijer, K. & Khorsand, N. 2021. A meta-analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in the treatment of factor Xa inhibitor–related major bleeding. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis,* 5(4), e12518.	A5: Studientyp
19	Nederpelt, C. J., Naar, L., Sylvester, K. W., Barra, M. E., Roberts, R. J., Velmahos, G. C., Kaafarani, H. M. A., Rosenthal, M. G. & King, D. R. 2020. Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis,* 18(10)**,** 2532-2541.	A5: Studientyp
20	Wang, J. J., Gosselin, S. & Villeneuve, E. 2016. Andexanet alfa for factor xa inhibitor reversal. *New England Journal of Medicine,* 375(25)**,** 2498.	A7: Publikationstyp
21	White, C. M., Caroti, K. S., Bessada, Y., Hernandez, A. V., Baker, W. L., Dobesh, P. P., van Haalen, H., Rhodes, K. & Coleman, C. I. 2024. Andexanet alfa versus PCC products for factor Xa inhibitor bleeding: A systematic review with meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 00, 1-15.	A5: Studientyp
22	Yip, S. W. & Chan, Y. C. 2015. Antidotes for patients taking novel oral anti-coagulants. *World Journal of Emergency Medicine,* 6(4)**,** 311-312.	A7: Publikationstyp
23	Horn, M., Banerjee, A., Kasickova, L., Volny, O., Choi, H. S., Letteri, F., Ohara, T., Tanaka, K., Connolly, S., Ladenvall, P., Crowther, M., Beyer-Westendorf, J., Shoamanesh, A., Demchuk, A. M., Al Sultan, A. S., &	A5: Studientyp

	ANNEXa-4 Investigators. 2024. Total intracranial hemorrhage volume measurement summating all compartments best in traumatic and nontraumatic intracranial bleeding. *Brain and behavior*, 14(5), e3481.	
24	CTIS. (2023). A trial to learn if andexanet alfa is safe and works to limit bleeding in people who take factor 10a inhibitors and urgently need surgery [Trial registry record]. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501353-37-00. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02730737/full [Zugriff am: 14.04.2025].	A5: Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
	clinicaltrials.gov			
1	NCT01758432	Portola Pharmaceuticals. Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 1 of 4). 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01758432	A1: Patient:innenpopulation
2	NCT02207725	Portola Pharmaceuticals. A Study in Older Subjects to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Apixaban. 2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02207725	A1: Patient:innenpopulation
3	NCT02220725	Portola Pharmaceuticals. A Study in Older Subject to Evaluate the Safety and Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Rivaroxaban. 2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02220725	A1: Patient:innenpopulation
4	NCT02329327	Alexion Pharmaceuticals, Inc. A Study in Participants With Acute Major Bleeding to Evaluate the Ability of Andexanet Alfa to Reverse the Anticoagulation Effect of Direct and Indirect Oral Anticoagulants (Extension Study). 2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02329327	A5: Studientyp
5	NCT02745054	Hospital Quality Foundation. Safety of Oral Anticoagulants Registry. 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02745054	A5: Studientyp
6	NCT03083704	Portola Pharmaceuticals. A Healthy Volunteer PK/PD, Safety and Tolerability Study of Second Generation Andexanet Alfa. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03083704	A1: Patient:innenpopulation

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
7	NCT03218241	Portola Pharmaceuticals. Single Ascending Dose Study of PRT064445, a Factor Xa (fXa) Inhibitor Antidote. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03218241	A1: Patient:innenpopulation
8	NCT03310021	Portola Pharmaceuticals. A Healthy Volunteer Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD), Safety and Tolerability Study of Andexanet in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310021	A1: Patient:innenpopulation
9	NCT03330457	Portola Pharmaceuticals. A Healthy Volunteer PK/PD, Safety and Tolerability Study of Andexanet After Betrixaban Dosing. 2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03330457	A1: Patient:innenpopulation
10	NCT03537521	Cardioangiologisches Centrum Bethanien. Reversal Agent Use in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists (RADOA). Focus on New Antidots. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03537521	A7: Publikationstyp
11	NCT03551730	Portola Pharmaceuticals. Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 3 of 4). 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03551730	A1: Patient:innenpopulation
12	NCT03551743	Portola Pharmaceuticals. Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 4 of 4). 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03551743	A1: Patient:innenpopulation
13	NCT03578146	Portola Pharmaceuticals. Phase 2 Healthy Volunteer Study to Evaluate the Ability of PRT064445 to Reverse the Effects of Several Blood Thinner Drugs on Laboratory Tests (Module 2 of 4). 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03578146	A1: Patient:innenpopulation
14	NCT04195113	McMaster University. Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Emergency Registry. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195113	A5: Studientyp
15	NCT04233073	Alexion Pharmaceuticals, Inc. Trial of Andexanet in Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor Who Require Urgent Surgery. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233073	A5: Studientyp

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
16	NCT05127941	University Hospital Essen. Andexanet Alfa: Non-interventional Study in Stroke Units in Germany (DE). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127941	A5: Studientyp
17	NCT05235178	Oslo University Hospital. The Effect of the CytoSorb® Filter to Remove Anticoagulants From the Circulation During Emergency Surgery for Aortic Dissection. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05235178	A5: Studientyp
18	NCT05454787	AstraZeneca. Ondexxya for Intravenous Injection 200mg Drug Use Result Investigation (All Case Investigation). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05454787	A5: Studientyp
19	NCT05548777	AstraZeneca. Andexanet Alfa and 4F-PCC Use in Patients Hospitalised With an Anticoagulant-related Major Bleed. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05548777	A5: Studientyp
20	NCT05898412	AstraZeneca. Retrospective Study on Characteristics and Outcomes in Hospitalised Patients Treated With Ondexxya. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05898412	A5: Studientyp
21	NCT05926349	AstraZeneca. A Study of Andexanet Alfa in Patients Requiring Urgent Surgery or Procedure. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05926349	A1: Patient:innenpopulation
22	NCT06383741	Insel Gruppe Ag, University Hospital Bern. Predicting Outcomes in ICH Patients on Direct Factor Xa Inhibitors. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383741	A5: Studientyp
	EU-CTR			
23	2015-001785-26	Portola Pharmaceuticals, Inc. Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who Have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001785-26	A5: Studientyp
24	2020-000374-21	Alexion Pharmaceuticals, Inc. Prospective, Open-Label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Require Urgent Surgery (Annexa-S). 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000374-21	A5: Studientyp
25	2020-004898-41	MEDICAL UNIVERSITY OF GDAŃSK. A multicentre, parallel group, randomised, double blind, placebo-controlled, phase II study evaluating the efficacy and safety of reperfusion	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004898-41	A7: Publikationstyp

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue … 2021		
	WHO ICTRP*			
26	EUCTR2020-000374-21-AT	Alexion Pharmaceuticals, Inc. PROSPECTIVE, OPEN-LABEL STUDY OF ANDEXANET ALFA IN PATIENTS RECEIVING A FACTOR XA INHIBITOR WHO REQUIRE URGENT SURGERY (ANNEXA-S). 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000374-21	A5: Studientyp
27	EUCTR2020-000374-21-DE	Alexion Pharmaceuticals, Inc. PROSPECTIVE, OPEN-LABEL STUDY OF ANDEXANET ALFA IN PATIENTS RECEIVING A FACTOR XA INHIBITOR WHO REQUIRE URGENT SURGERY (ANNEXA-S). 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000374-21	A5: Studientyp
28	EUCTR2020-004898-41-PL	MEDICAL UNIVERSITY OF GDANSK. A multicentre, parallel group, randomised, double blind, placebo-controlled, phase II study evaluating the efficacy and safety of reperfusion thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for ischaemic stroke in patients on the non-vitamin K antagonist oral anticoagulant after reversing anticoagulant activity with the specific antidote. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004898-41	A7: Publikationstyp
29	JPRN-jRCT2071230071	Kazushige, H. A Randomized Study of Andexanet Alfa Compared to Usual Care in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who Require Urgent Surgery or Procedure (ANNEXA-RS). 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071230071	A1: Patient:innenpopulation
30	JPRN-jRCT2080224554	*Anonym. Nicht verfügbar. 2019*	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224554	A7: Publikationstyp
31	NCT01758432	Portola Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01758432	A1: Patient:innenpopulation

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		PRT064445 After Dosing to Steady State With One of Four Direct/Indirect fXa Inhibitors in Healthy Volunteers. 2012		
32	NCT02207725	Portola Pharmaceuticals. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study in Older Subjects to Assess Safety and the Reversal of Apixaban Anticoagulation With Intravenously Administered Andexanet Alfa. 2014	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207725	A1: Patient:innenpopulation
33	NCT02220725	Portola Pharmaceuticals. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Older Subjects to Assess Safety and the Reversal of Rivaroxaban Anticoagulation With Intravenously Administered Andexanet Alpha. 2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220725	A1: Patient:innenpopulation
34	NCT02329327	Alexion Pharmaceuticals. Prospective, Open-Label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4). 2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02329327	A5: Studientyp
35	NCT03083704	Portola Pharmaceuticals. A Phase 1 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Second Generation Andexanet Alfa Administered to Healthy Subjects. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03083704	A1: Patient:innenpopulation
36	NCT03218241	Portola Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445, a Factor Xa (fXa) Inhibitor Antidote. 2012	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03218241	A1: Patient:innenpopulation
37	NCT03310021	Portola Pharmaceuticals. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03310021	A1: Patient:innenpopulation

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		Andexanet Alfa Administered to Healthy Japanese and Caucasian Subjects. 2017		
38	NCT03330457	Portola Pharmaceuticals. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered Andexanet After Dosing to Steady-State With Oral Betrixaban in Healthy Subjects. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03330457	A1: Patient:innenpopulation
39	NCT03551730	Portola Pharmaceuticals. A Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) of Intravenously Administered PRT064445 After Dosing to Steady State With One of Four Direct/Indirect Factor Xa (fXa) Inhibitors in Healthy Volunteers. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03551730	A1: Patient:innenpopulation
40	NCT03551743	Portola Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445 After Dosing to Steady State With One of Four Direct/Indirect fXa Inhibitors in Healthy Volunteers. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03551743	A1: Patient:innenpopulation
41	NCT03578146	Portola Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenously Administered PRT064445 After Dosing to Steady State With One of Four Direct/Indirect fXa Inhibitors in Healthy Volunteers. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03578146	A1: Patient:innenpopulation
42	NCT04233073	Alexion Pharmaceuticals. Prospective, Open-Label Clinical Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving FXa (Activated Factor X) Inhibitor Who Require Urgent Surgery. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233073	A5: Studientyp

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
43	NCT05127941	University Hospital Essen. Andexanet Alfa: Non-interventional Study in Stroke Units in Germany (DE). 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05127941	A5: Studientyp
44	NCT05454787	AstraZeneca. Ondexxya for Intravenous Injection 200mg Drug Use Result Investigation (All Case Investigation). 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05454787	A5: Studientyp
45	NCT05548777	AstraZeneca. Andexanet Alfa and 4F-PCC Use in Patients Hospitalised With an Anticoagulant-related Major Bleed. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05548777	A5: Studientyp
46	NCT05717062	Ophirex, Inc. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous Varespladib Followed by Oral Varespladib in Addition to Standard of Care in Subjects Bitten by Venomous Snakes. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05717062	A1: Patient:innenpopulation
47	NCT05898412	AstraZeneca. Retrospective Real World Evidence Study to Describe Characteristics and Outcomes in Dutch Patients Admitted to the Hospital With a Factor Xa Inhibitor-associated Bleeding Treated With Andexanet Alfa. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05898412	A5: Studientyp
48	NCT05926349	AstraZeneca. A Randomized Study of Andexanet Alfa Compared to Usual Care in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Require Urgent Surgery or Procedure (ANNEXA-RS). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05926349	A1: Patient:innenpopulation
49	CTIS2022-501353-37-00	Astrazeneca AB. A trial to learn if andexanet alfa is safe and works to limit bleeding in people who take factor 10a inhibitors and urgently need surgery. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501353-37-00	A1: Patient:innenpopulation
50	CTIS2023-510186-98-00	Academisch Ziekenhuis Leiden. DISTINCT: inDividual, targeted thrombosIS prophylaxis versus the standard ‘one size fits all’ approach in patients undergoing Total hIp or total kNee	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510186-98-00	A1: Patient:innenpopulation

#	Register-Nr.	Autor, Titel, Jahr	URL	Ausschlussgrund
		replaCemenT: a national, multicenter, randomized, multi-arm, open-label trial. 2024		
51	DRKS00033444	Gwt-Tud GmbH. VALIdation of a Treatment Decision Pathway for Andexanet Alfa. 2024	https://drks.de/search/en/trial/DRKS00033444	A5: Studientyp
*Hier aufgelistete Titel in WHO-ICTRP entsprechen dem “Scientific title” des Studieneintrags.				

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ANNEXA-I

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bei Patient:innen mit akuter intrazerebraler[b] Blutung innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten der Symptome und innerhalb von 15 Stunden nach Einnahme eines oralen Faktor Xa (FXa)-Inhibitors. Andexanet alfa wurde bisher noch nicht in einer randomisierten Studie mit der Standardbehandlung verglichen. Die vorliegende RCT wird durchgeführt, um eine verbesserte hämostatische Wirksamkeit, bewertet 12 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete EAC, von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bei Patient:innen mit akuter intrazerebraler Blutung nach Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors nachzuweisen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, prospektive, multizentrische Phase-IV-Studie mit einem 1:1-Zuteilungsverhältnis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (15. April 2020)</u> Aktualisierung der Zulassungskriterien: • Umformulierung des Einschlusskriteriums #1 zur Klarstellung der „aufgeschobenen Zustimmung“. Die aufgeschobene Zustimmung entspricht den Grundsätzen der Notfalleinwilligung (definiert als Einwilligung einer qualifizierten medizinischen Fachkraft). Bei einer aufgeschobenen Einwilligung gilt der Zeitpunkt der dokumentierten Entscheidung der ärztlichen Fachkraft, Patient:innen in die Studie aufzunehmen, als „Zeitpunkt der Einwilligung“ unter Einbezug der Studienprotokoll-spezifischen Prozesse. • Wenn Patient:innen die Einwilligungserklärung nicht vor Studienbeginn unterschrieben haben, wird die Einwilligung nach Aufklärung so bald wie realistisch möglich nach Einschluss in der Studie und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-Good clinical practice* (ICH-GCP) der Datenschutzrichtlinie (Richtlinie 95/46/EG) sowie nationalen und lokalen Vorschriften eingeholt. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums #2 zur Festlegung eines Höchstalters (90 Jahre) für die Studieneignung. • Änderung des Einschlusskriteriums #3 zur Beschränkung des Studieneinschlusses auf Patient:innen mit intrazerebralen Blutungen, um die Homogenität der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienpopulation zu erhöhen und zur Klarstellung des zulässigen Hämatom-Blutvolumens. • Umformulierung des Einschlusskriteriums #5 zum Ausschluss von niedrig dosierten FXa-Inhibitoren und zur Klarstellung eines Szenarios, bei dem auch Patient:innen, die die letzte Dosis eines oralen FXa-Inhibitors >15 Stunden vor der Randomisierung erhalten haben (oder der Zeitpunkt der letzten Einnahme unbekannt ist) für den Einschluss in die Studie in Frage kommen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums #6, um die maximale Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline von 12 auf 6 Stunden zu verkürzen. • Hinzufügen des Einschlusskriteriums #7, um die Anforderungen der Empfängnisverhütung darzulegen, und Hinzufügen der Richtlinien für gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Sexualpartnerinnen. • Hinzufügen des Einschlusskriteriums #8 zur Sicherstellung, dass schwangere Frauen in der Studie nicht eingeschlossen werden. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums #1 zur Klarstellung, dass minimal-invasive (chirurgische) Verfahren zulässig sind, sofern eine signifikante Beeinflussung des Hämatomvolumens nicht zu erwarten ist. • Entfernung des Ausschlusskriteriums #3 für ein intrazerebrales Hämatomvolumen von mehr als 60 mL; stattdessen wurde das erforderliche Blutungsvolumen in das Einschlusskriterium #3 aufgenommen (Ausschlusskriterium #3 wurde ersetzt durch „Absichtlich leer gelassen“). • Änderung des Ausschlusskriteriums #6 zur weiteren Klarstellung bezüglich des erwarteten Überlebens. • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums #14 zum Ausschluss aller Patient:innen mit tumorbedingten Blutungen. • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums #15 zum Ausschluss aller Patient:innen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil von Andexanet alfa. • Hinzufügen des Ausschlusskriteriums #16 zum Ausschluss aller Patient:innen mit einem *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Baseline-Score von >35 zum Zeitpunkt der Einwilligung. • Ergänzung einer Formulierung zu den Standardlaboruntersuchungen oder -verfahren, die bei einer akuten Erkrankung, aber vor der Einwilligungserklärung durchgeführt wurden, sodass diese zur Beurteilung der Eignung herangezogen werden können.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aktualisierungen der Ziele, Endpunkte, Analysen und des Studiendesigns: • Hinzufügen eines sekundären Wirksamkeitsziels zur Bewertung des Effekts von Andexanet alfa im Vergleich zur Standardbehandlung auf die neurologische Funktion. • Streichung des zusätzlichen Wirksamkeitsziels zur Bewertung des Effekts von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung auf den klinischen und funktionellen neurologischen Status. • Hinzufügen eines zusätzlichen Wirksamkeitsziels zur Bewertung des Auftretens und Ausgangs extrakranieller Blutungen. • Hinzufügen eines zusätzlichen Wirksamkeitsziels zur Bewertung des Effekts von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. • Hinzufügen eines Verträglichkeitsziels zur Bewertung des Auftretens von invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung. • Aktualisierung des primären Endpunkts zur Klarstellung der Kriterien für die Einordnung einer exzellenten oder guten effektiven Hämostase bei Patient:innen. • Umformulierung des ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkts in eine prozentuale Veränderung und Hinzufügen von Zeitangaben. • Hinzufügen eines sekundären Wirksamkeitsendpunkts für die Glasgow Koma Skala (GCS) nach 24 Stunden. • Hinzufügen eines sekundären Wirksamkeitsendpunkts für die neurologische Verschlechterung. • Hinzufügen eines zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkts für die nutzengewichtete modifizierte Rankin-Skala (uw-mRS). • Aktualisierung des zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkts für die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), um Bewertungen nach 2, 3, 6 und 72 Stunden mit einzubeziehen. • Aktualisierung des zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkts für die GCS, um Bewertungen nach 2, 3, 6 und 72 Stunden mit einzubeziehen. • Hinzufügen eines zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkts für die Anzahl der Patient:innen mit einem Anstieg im NIHSS-Score von ≥7 gegenüber der Baseline 12 Stunden nach Randomisierung. • Hinzufügen eines zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkts, für die Anzahl der Patient:innen, die zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung eine Rettungsmaßnahme erhalten haben. • Aktualisierung des zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkts „Auftreten und Ausgang von Nicht-intrakranielle Blutungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(ICH)“ zu „Auftreten und Ausgang von extrakraniellen Blutungen“. • Hinzufügen eines zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkts: *European Quality of life 5 Dimension* (EQ-5D)-Fragebogen. • Hinzufügen einer Definition der blutungsbedingten Mortalität zum zugehörigen Verträglichkeitsendpunkt. • Hinzufügen eines Verträglichkeitsendpunkts zur Ermittlung der Anzahl an Patient:innen, bei denen nach Randomisierung invasive intrakranielle Eingriffe zur Behandlung des intrakraniellen Hämatoms und/oder seiner Komplikationen durchgeführt wurden. • Detaillierte Angaben zum Verträglichkeitsendpunkt Re-Hospitalisierung. • Streichung des Verträglichkeitsendpunkts zu den klinisch relevanten Veränderungen der Vitalparameter. • Aktualisierung der Analyse des primären Endpunkts und Entfernung einiger Details, die stattdessen im statistischen Analyseplan (SAP) aufgeführt werden. • Aktualisierung der Analysen für die sekundären Endpunkte. • Aktualisierung der Analysen für die zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte. • Hinzufügen von Subgruppenanalysen basierend auf der erhaltenen Standardbehandlung für Patient:innen, die diesem Behandlungsregime zugeordnet wurden, sowie auf der Zeit seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis und Entfernung der Subgruppenanalyse basierend auf dem primären Kompartiment der Blutung. • Aktualisierung der Details zur geplanten Analyse der Todesfälle. • Hinzufügen eines Abschnitts zur Beschreibung der geplanten Analyse von invasiven Eingriffen. • Hinzufügen von Details zu der geplanten Zusammenfassung der Daten für die Hospitalisierung. • Aktualisierung der *Alpha-Spending*-Funktion für die Interimsanalyse. • Aktualisierung der Definitionen der Populationen für die Wirksamkeitsanalyse. • Hinzufügen eines Abschnitts zur Klarstellung der Population, anhand derer die primären und sekundären Endpunkte ausgewertet werden. • Aktualisierung der Anzahl an Studienteilnehmer:innen von ca. 440 auf ca. 900 und die Anzahl der Studienzentren von ca. 100 auf ca. 200. • Hinzufügen von Stratifizierungsfaktoren zum Randomisierungsschema: Beabsichtigte Standardbehandlung, Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren; Streichung der Stratifizierung nach Studienzentrum.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung der Adjudikationskriterien für die effektive Hämostase, um andere Änderungen am Protokoll zu berücksichtigen. • Aktualisierung von Details über den Umgang mit fehlenden Daten für die primären und sekundären Endpunkte; Streichung von Details über den Umgang mit fehlenden Daten für die zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkte. Korrekturen, Klärungen und weitere Anleitungen: • Hinzufügen einer Formulierung zur Klarstellung, dass einige Auswertungen nur dann bei der vorzeitigen Studienabbruchvisite erforderlich sind, falls sie während der Behandlung noch nicht durchgeführt wurden. • Klarstellungen der Aufgaben und Verantwortlichkeiten des *Data Safety Monitoring Boards* (DSMB). • Hinzufügen der Anweisung, dass Studienärzt:innen die Aufrechterhaltung des systolischen Blutdrucks bei 140 mmHg in Betracht ziehen sollen. • Aktualisierung des Studienschemas zur Berücksichtigung von Änderungen bei der Behandlung und des Bewertungszeitpunktes. • Aktualisierung einer Formulierung, sodass Patient:innen mit einer positiven Antikörperreaktion auf Andexanet alfa am Tag 30 nach der Studie noch bis ca. Tag 120 beobachtet werden sollen. • Streichung der Anforderung, dass Andexanet alfa vor der Randomisierung für alle Patient:innen zubereitet werden muss. • Bereitstellung einer Anleitung zur Verwendung von Blutprodukten vor dem Screening. • Bereitstellung einer Anleitung zur Anwendung der Begleitmedikation, von hämostatischen Arzneimitteln, gerinnungsfördernden Behandlungen, chirurgischen Eingriffen und Rettungsmaßnahmen, die während der Studie zulässig sind. • Aktualisierung einer Formulierung zur Unterscheidung zwischen Absetzen des Studienmedikaments und Studienabbruch. • Aktualisierung der Definition des Studienabschlusses. • Hinzufügen einer Formulierung zur Klarstellung des Zeitpunkts für die Anwendung der Standardbehandlung. • Korrektur der Diskrepanz, dass fälschlicherweise schwere und schwerwiegende Infusionsreaktionen in die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse eingeschlossen wurden. • Klarstellung des Textes zur Meldung von unerwünschten Ereignissen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügen eines Abschnitts über die Bewertung der Hämostase und NIHSS-Bewertungen 2, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung. • Hinzufügen eines Abschnitts zu den GCS-Bewertungen, wobei die Bewertungen zur Baseline sowie 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung durchgeführt werden sollen. • Klarstellung, dass Verfahren, die die Auswertung der effektiven Hämostase behindern können, ausgeschlossen werden müssen. Operative Änderungen: • Aktualisierung der Aufgaben und Verantwortlichkeiten des Studienkomitees. • Hinzufügen eines Textes zur Erlaubnis, die Visite an Tag 7 per Telefon durchzuführen. • Änderung des 15-Minuten-Zeitpunkts zum 30-Minuten-Zeitpunkt bezogen auf die Verabreichung der Prüfsubstanz – die Verabreichung muss innerhalb von 30 Minuten nach Randomisierung und innerhalb von 120 Minuten nach der CT erfolgen. • Änderung der erlaubten Zeitspanne zur Durchführung des bildgebenden Verfahrens 12 Stunden nach Randomisierung von 11 bis 13 Stunden auf 11 bis 15 Stunden nach Randomisierung. • Hinzufügen einer Formulierung, um die Vollständigkeit der Datenerfassung zu fördern und die Erfassung des Mortalitätsstatus am Tag 30 in der klinischen Datenbank auch dann zu ermöglichen, wenn Patient:innen aus der Studie aus anderen Gründen als der Rücknahme der Einwilligung ausscheiden. • Klarstellung über den Einsatz eines:einer unabhängigen, nicht verblindeten Statistikers:Statistikerin und die allgemeine Verblindung. • Hinzufügen von Details zum Zeitplan für die Auswertung der Anti-FXa-Aktivität im Protokoll. • Hinzufügen von Details zum Zeitplan für die Bewertung der Thrombinbildung im Protokoll. • Änderung des Zeitfensters für Biomarker-Endpunkte. • Aktualisierung der Daten aus klinischen Studien sofern diese verfügbar waren. <u>Amendment 2 (29. Juli 2021)</u> Aktualisierung der Zulassungskriterien: • Änderung der Anforderung an das Alter der Patient:innen um auch Patient:innen, die älter als 90 Jahre sind, zuzulassen (Einschlusskriterium #2).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ausschluss von Patient:innen mit einem Hämatomvolumen von weniger als 0,5 mL (Einschlusskriterium #3). • Streichung von „Jede Blutung innerhalb des Epiduralraums“ (Ausschlusskriterium #4). • Klarstellung der minimalen Anti-FXa-Aktivität von Patient:innen, die mit direkten und indirekten FXa-Inhibitoren behandelt werden (Einschlusskriterium #5). • Hinzufügen von Enoxaparin-behandelten Patient:innen zu den für die Studie geeigneten Patient:innen (Einschlusskriterium #5). • Klarstellung der Anweisungen zur Vermeidung einer Schwangerschaft (Einschlusskriterium #7). • Angleichung der Ausschlusskriterien #10, #11 und #12 an die eingeschränkte vorherige Medikation und Behandlung in Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls. • Streichung des NIHSS-Scores >35 zum Zeitpunkt der Einwilligung (Ausschlusskriterium #16 des Protokoll Amendments 1) und Hinzufügen von „NIHSS Score ≤35 zum Zeitpunkt der Einwilligung“ (Einschlusskriterium #9). Aktualisierungen der Ziele, Endpunkte, Analysen und des Studiendesigns: • Hinzufügen einer Tabelle zum Studienprotokoll, die die Studienziele und die zugehörigen Endpunkte darstellt; Anpassung der Beschreibungen der Endpunkte in der Synopse und den entsprechenden Abschnitten. • Das sekundäre Wirksamkeitsziel der prozentualen Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von der Baseline zu Nadir wurde von 3 auf 2 Stunden nach Randomisierung geändert. • Das sekundäre Wirksamkeitsziel der neurologischen Funktion wurde umkategorisiert als weiteres Wirksamkeitsziel. • Die sekundären Endpunkte der neurofunktionellen Scores (NIHSS und GCS zum Zeitpunkt 24 Stunden) wurden umkategorisiert als weitere Wirksamkeitsendpunkte. • Streichung von „Auftreten und Ausgang extrakranieller Blutungen“ als zusätzliches Wirksamkeitsziel und -endpunkt. • Hinzufügen von Verfahren zu den Visiten bei frühzeitigem Studienabbruch und Klarstellung, dass die finale Auswertung der Blutung durchgeführt werden muss, wenn Patient:innen vor dem 12-Stunden-Zeitpunkt aus der Studie ausscheiden. • Keine Analyse von Antikörpern, die gegen Wirtszellproteine gerichtet sind. • Hinzufügen einer Neueinschätzung des geplanten Stichprobenumfangs.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Korrekturen, Klärungen und weitere Anleitungen: • Kürzung des Abschnitts „Einleitung“: Absätze zu präklinischen und klinischen Daten wurden ersetzt mit Verweis auf die Prüfarztbroschüre. • Klarstellung, dass die Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline nur einmal wiederholt werden darf (Einschlusskriterium #4). • Streichung des Hydrozephalus aus den Untersuchungen des Zentrallabors der Bildgebung. • Klarstellung der Kriterien für den Studienabbruch. • Aktualisierung der Rekonstitutionsvolumina und der Zusammensetzung von Andexanet alfa. • Klarstellung des Zeitpunkts der Verabreichung von Andexanet alfa relativ zum Zeitpunkt der Randomisierung. • Klarstellung des Einsatzes von hämostatischen Arzneimitteln, gerinnungsfördernden Blutprodukten und anderen ungeplanten Rettungsmaßnahmen und Operationen innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung und Adjudikation durch das EAC. • Klarstellung der Anforderungen für die Meldung von abnormalen Laborwerten als unerwünschte Ereignisse. • Hinzufügen von Studien-spezifischen Ausnahmen für unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. • Klarstellung der verblindeten und unverblindeten Zeitpunkte der GCS-Bewertung. • Klarstellung des Umfangs der Adjudikation des primären Endpunkts durch den EAC. Operative Änderungen: • Hinzufügen eines Abschnitts über die potenziellen Risiken für Studienteilnehmer:innen aufgrund der Covid-19-Pandemie. • Hinzufügen einer Definition für das Ende der Studie (*Last Patient - Last Visit*). • Hinzufügen von Anforderungen an Temperaturabweichungen bei der Lagerung von Andexanet alfa. • Überarbeitung der Meldung von unerwünschten Ereignissen, um diese an die globalen Arzneimittelsicherheits- und Datenstandards von Alexion sowie an alle geltenden Vorschriften und Anleitungen anzupassen. • Hinzufügen einer Definition von und Anforderungen an eine Meldung von Verdachtsfällen einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung SUSAR).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Überarbeitung des Abschnitts über die Empfängnisverhütung, um Verhütungsmethoden zu spezifizieren, die „hochwirksam“ sind. Aufnahme der sexuellen Abstinenz in diese Liste. • Überarbeitung der Abschnitte über die Studienärzt:innen und administrativen Anforderungen zur Angleichung an die Standards von Alexion. • Hinzufügen des Institutionellen Review Boards (*Institutional Review Board*, IRB)/ Unabhängigen Ethikkomitees (*Independent Ethics Committee*, IEC) zu denen, die studienbezogenes Monitoring und Audits durchführen dürfen. • Streichung des Blutdruck-Managements an den Studientagen 7, 14 und 30 aus dem Ablaufplan. • Hinzufügen einer intrazerebralen blutungsbezogenen Diagnostik und therapeutischer Verfahren zum Tag 30/ zur Untersuchung beim vorzeitigen Studienabbruch. • Aktualisierung der Definition einer Sepsis. <u>Amendment 3 (01. Dezember 2022)</u> • Aktualisierung der Wirksamkeitsziele und Endpunkte: Korrekturen hinsichtlich der Zeitpunkte (Synopse, Tabelle 1 und Abschnitt 10.5.3.3 des Studienprotokolls). • InterimsanalyseKlarstellung der Kriterien, basierend auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt, die nach der Interimsanalyse zur Beendigung der Studie führen. • Streichung von „oder >0,5 IU/mL für Enoxaparin“ aus „wenn der lokale Anti-FXa-Aktivitätswert (…) im hohen Andexanet alfa-Dosierungsregime“. • Klarstellung in der Synopse, dass eine Interimsanalyse durchgeführt wird, wenn 450 Patient:innen ihre Behandlung abgeschlossen haben und, dass das DSMB ein frühzeitiges Beenden der Studie anhand von relevanten Kriterien empfehlen kann. • Streichung des Stratifizierungsfaktors „beabsichtigte Standardbehandlung“ aus den Analysen der Synopse, des Abschnitts 10.5.4.4 und des Abschnitts 10.6.3 der Studienprotokolls. • Klarstellung, dass lokale Laboruntersuchungen zu spezifischen Zeitpunkten gemäß Ablaufplan durchgeführt werden sollen. Die Anforderungen der Durchführung von vollständigen Analyseprofilen ist nur im Falle von Studienzentren-spezifischer Standardbehandlung verfügbar. • Aktualisierung, dass <u>alle</u> ITT-Patient:innen in die primäre Analyse einbezogen werden. Patient:innen mit nicht-auswertbarer effektiver Hämostase aus klinischen Gründen werden als „Behandlung fehlgeschlagen“ behandelt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung des Texts zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts, um „exzellent oder gut nach Adjudikation durch das verblindete EAC“, „Unterschied in den Anteilen, und Anteilen von den beiden Gruppen“ und „Analyse, ODER p<“ einzuschließen. <u>Länderspezifische Änderungen</u> Einige Änderungen der studienweiten Protokollamendments wurden bereits vorzeitig länderspezifisch angepasst. Diese Änderungen sind hier nicht aufgeführt. Die länderspezifischen Änderungen erfolgten in chronologischer Reihenfolge: • Original Niederlande am 21. März 2019 • Original Schweiz am 13. Januar 2020 • Amendment 1.1 Schweiz am 13. Mai 2020 • Amendment 2.1 USA am 02. September 2021 • Amendment 2.2 Schweiz am 18. November 2021 • Amendment 2.3 Russland am 31. Januar 2022
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Schriftliche Einwilligungserklärung: Entweder Patient:innen oder rechtlich bevollmächtigte Vertreter:innen, sofern nach lokalen oder regionalen Gesetzen und Vorschriften zulässig, wurden angemessen über Art und Risiken der Studie informiert und haben vor dem Screening eine schriftliche Einwilligungserklärung abgegeben. • Das Verfahren der aufgeschobenen Zustimmung ist zulässig, wenn es von den örtlichen Ethikkommissionen genehmigt wurde. Im Falle einer aufgeschobenen Einwilligung gilt der Zeitpunkt der dokumentierten Entscheidung der Studienärzt:innen, die Patient:innen in die Studie aufzunehmen, als „Zeitpunkt der Einwilligung“ für die weiteren protokollspezifischen Vorgänge. • In allen Fällen, in denen Patient:innen die Einwilligungserklärung nicht vor Studienbeginn unterschrieben haben, wird die Einwilligung nach Aufklärung der Patient:innen (oder der rechtlich bevollmächtigten Vertreter:innen) so schnell wie realistisch möglich nach der Aufnahme in die Studie und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, mit der ICH-GCP, der EU-Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO) sowie mit nationalen und lokalen Regularien eingeholt. 2. Alter ≥18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung. 3. Akute intrazerebrale Blutungsepisode, definiert als ein geschätztes Blutvolumen von ≥0,5 mL bis ≤60 mL, welches akut radiologisch im Zerebrum entdeckt wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient:innen können zusätzlich extrazerebrale (z. B. subdurale, subarachnoidale, epidurale) oder extrakranielle (z. B. gastrointestinale, intraspinale) Blutungen haben, aber die intrazerebrale Blutung muss als die klinisch bedeutsamste Blutung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie angesehen werden. 4. Durchführung einer CT- oder MRT-Untersuchung des Kopfes, die eine intrazerebrale Blutung innerhalb von 2 Stunden vor der Randomisierung zeigt (die Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline kann einmal wiederholt werden, um dieses Kriterium zu erfüllen). 5. Behandlung mit einem oralen FXa-Inhibitor (Apixaban [letzte Dosis 2,5 mg oder höher], Rivaroxaban [letzte Dosis 10 mg oder höher] oder Edoxaban [letzte Dosis 30 mg oder höher]: • ≤15 Stunden vor Randomisierung. • >15 Stunden vor Randomisierung oder unbekannter Zeitpunkt der letzten Dosis, nur wenn 1) die lokale Anti-FXa-Aktivität >100 ng/mL für direkte FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban) ist, entsprechend der Standardbehandlung, und 2) diese lokale Anti-FXa-Aktivität innerhalb von 2 Stunden vor der Einwilligung festgestellt wird. Hinweis: Patient:innen, die auf diese Weise eingeschlossen werden, sollen das hohe Andexanet alfa-Dosierungsschema erhalten. 6. Zeitpunkt des Auftretens der Blutungssymptome ≤6 Stunden vor der Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline. Der Zeitpunkt des Traumas (falls zutreffend) oder der Zeitpunkt, zu dem der Zustand der oder die Patient:in zuletzt als normal angesehen wurde, kann ersatzweise als Zeitpunkt des Symptombeginns verwendet werden. (Wird die Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline wiederholt, um das Einschlusskriterium #4 zu erfüllen, muss der Zeitpunkt des Symptombeginns ≤6 Stunden vor der erneuten Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren liegen.) 7. Gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Sexualpartnerinnen müssen für 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments die im Protokoll festgelegten Anweisungen zur Verhütung einer Schwangerschaft befolgen. 8. Vor der Aufnahme in die Studie muss ein negativer Schwangerschaftstest dokumentiert werden (bei gebärfähigen Frauen). 9. NIHSS-Score ≤35 zum Zeitpunkt der Einwilligung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: 1. Geplanter chirurgischer Eingriff, einschließlich Bohrlöcher für die Hämatomdrainage, innerhalb von 12 Stunden nach Randomisierung. Minimalinvasive Eingriffe/Verfahren, die nicht direkt mit der Behandlung von intrakraniellen Blutungen im Zusammenhang stehen und von denen nicht zu erwarten ist, dass sie sich signifikant auf das Hämatomvolumen auswirken, sind erlaubt (z. B. Bohrlöcher zur Überwachung des intrakraniellen Drucks, Endoskopie, Bronchoskopie, zentrale Zugänge). 2. GCS-Score <7 zum Zeitpunkt der Einwilligung. Wenn Patient:innen zum Zeitpunkt der Einwilligung intubiert und/oder sediert sind, können diese Patient:innen eingeschlossen werden, sofern dokumentiert werden kann, dass die Intubation/Sedierung innerhalb von 2 Stunden vor Einwilligung nicht aus neurologischen Gründen erfolgte. *3. Absichtlich leer gelassen, um mit der programmierten Datenbank übereinzustimmen.* 4. Erwartung, dass für die Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen des Gehirns nicht dieselben bildgebenden Verfahren verwendet werden können (d. h. Patient:innen mit einem CT-Scan in der Baseline-Untersuchung sollten in der Follow-Up-Untersuchung auch einen CT-Scan erhalten; Gleiches gilt für MRT-Scans). 5. Erwartetes Überleben beträgt weniger als einen Monat (kein Zusammenhang mit der intrakraniellen Blutung). 6. Vorerkrankungen (innerhalb der letzten 2 Wochen): Diagnostiziertes thrombotisches Ereignis oder eines der folgenden klinisch relevanten Symptome: • Venöse Thromboembolie (VTE) (z. B. tiefe Venenthrombosen (TVT), Lungenembolie (LE), zerebrale Venenthrombose (CVT), Myokardinfarkt (MI), disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), zerebraler vaskulärer Insult/ Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), akutes Koronarsyndrom oder arterielle systemische Embolie 7. Akute dekompensierte Herzinsuffizienz oder kardiogener Schock zum Zeitpunkt der Randomisierung. 8. Schwere Sepsis oder septischer Schock zum Zeitpunkt der Randomisierung. 9. Schwangerschaft, Stillzeit. 10. Erhalt eines der folgenden Medikamente oder Blutprodukte innerhalb von sieben Tagen vor der Einwilligung: • Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) • Dabigatran • Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB)-Produkte (z. B.KCentra®) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (rfVIIa) (z. B. NovoSeven®) oder ein Anti-Inhibitor-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Koagulanz-Komplex (z. B. FEIBA®), gefrorenes Frischplasma und Vollblut. 11. Frühere Anwendung von Andexanet alfa (oder geplante Anwendung von kommerziellem Andexanet alfa). 12. Behandlung mit einem experimentellen Arzneimittel <30 Tage vor der Einwilligung. 13. Jede tumorbedingte Blutung. 14. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil von Andexanet alfa.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es wurden 530 Patient:innen aus 23 Ländern in 131 Studienzentren randomisiert: Europa (474 Patient:innen in 113 Studienzentren: Belgien [6], Dänemark [4], Deutschland [29], , Finnland [2], Frankreich [10], Griechenland [2], , Israel [7], Italien [8], Lettland [1], Litauen [2], Niederlande [5], Norwegen [1], Österreich [5], Polen [4], Portugal [2], Schweden [2], Schweiz [1], Spanien [10], Tschechien [3], Ungarn [5], Vereinigtes Königreich [4]) Nordamerika (56 Patient:innen in 18 Studienzentren: Kanada [7], USA [11])
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Studienarm A: Andexanet alfa</u> • Patient:innen erhalten eines von zwei Dosierungsregimen von Andexanet alfa, abhängig davon, welchen FXa-Inhibitor sie erhalten haben sowie von Höhe und Zeitpunkt der letzten Dosis (siehe unten). Andexanet alfa wird in Vials bereitgestellt, welche jeweils 200 mg des lyophilisierten Produkts zur Rekonstitution (10 mg/mL nach Rekonstitution) für die intravenöse Injektion enthalten. Das lyophilisierte Produkt muss vor der Verwendung mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Andexanet alfa wird als intravenöser Bolus verabreicht, unmittelbar gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion. Der Beginn der Andexanet alfa-Verabreichung sollte nicht später als 30 Minuten nach Randomisierung und vorzugsweise innerhalb von 2 Stunden nach der bildgebenden Untersuchung des Gehirns zur Baseline erfolgen. Um eine möglichst frühe Verabreichung innerhalb des 2-Stunden-Zeitfensters nach Randomisierung zu ermöglichen, ist eine Rekonstitution von Andexanet alfa vor der Randomisierung erlaubt. Andexanet alfa wird über einen intravenösen Bolus von ca. 15 Minuten (niedrige Dosis) bis 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, unmittelbar gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von ca. 120 Minuten. Es wird kein Cross-over zwischen den Behandlungsgruppen geben. Niedriges Dosierungsregime: • Bolus: 400 mg bei einer Infusionsrate von 30 mg/min für ca. 15 Minuten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kontinuierliche Infusion: 480 mg bei einer Infusionsrate von 4 mg/min für 120 Minuten Hohes Dosierungsregime: • Bolus: 800 mg bei einer Infusionsrate von 30 mg/min für ca. 30 Minuten • Kontinuierliche Infusion: 960 mg bei einer Infusionsrate von 8 mg/min für 120 Minuten Dosierungsregime nach Rivaroxaban: • Beträgt die letzte FXa-Inhibitor-Dosis 10 mg innerhalb von <8 Stunden, wird das niedrige Dosierungsregime angewendet. • Beträgt die letzte FXa-Inhibitor-Dosis >10 mg innerhalb von <8 Stunden, wird das hohe Dosierungsregime angewendet. • Ist der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis ≥8 Stunden, wird das niedrige Dosierungsregime angewendet. • Ist der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis >15 Stunden oder unbekannt, wird das hohe Dosierungsregime angewendet (siehe Einschlusskriterium #5). Dosierungsregime nach Apixaban: • Beträgt die letzte FXa-Inhibitor-Dosis ≤5 mg innerhalb von <8 Stunden, wird das niedrige Dosierungsregime angewendet. • Beträgt die letzte FXa-Inhibitor-Dosis >5 mg innerhalb von <8 Stunden, wird das hohe Dosierungsregime angewendet. • Ist der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis ≥8 Stunden, wird das niedrige Dosierungsregime angewendet. • Ist der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis >15 Stunden oder unbekannt, wird das hohe Dosierungsregime angewendet (siehe Einschlusskriterium #5). Dosierungsregime nach Edoxaban: • Beträgt die letzte FXa-Inhibitor-Dosis 30 mg innerhalb von <8 Stunden, wird das niedrige Dosierungsregime angewendet. • Beträgt die letzte FXa-Inhibitor-Dosis >30 mg innerhalb von <8 Stunden, wird das hohe Dosierungsregime angewendet. • Ist der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis ≥8 Stunden, wird das niedrige Dosierungsregime angewendet. • Ist der letzte Einnahmezeitpunkt seit der letzten FXa-Inhibitor-Dosis >15 Stunden oder unbekannt, wird das hohe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungsregime angewendet (siehe Einschlusskriterium #5). Studienarm B: Standardbehandlung • Die Standardbehandlung besteht aus jeder möglichen Behandlung (einschließlich keiner Behandlung), außer Andexanet alfa, die innerhalb von 3 Stunden nach Randomisierung durchgeführt wird und von den Prüfärzt:innen und/oder weiteren behandelnden Ärzt:innen als angemessen erachtet wird.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: • Bewertung des Effekts von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bezogen auf die effektive Hämostase 12 Stunden nach Randomisierung; verblindet durch ein EAC. Eine effektive Hämostase gilt als erreicht, bei einer Bewertung von „gut“ oder „exzellent“, durch die Erfüllung der drei Zielkriterien: o Vergrößerung des Hämatomvolumens ≤35% 12 Stunden nach Randomisierung *und* o Keine neurologische Verschlechterung (definiert als NIHSS-Score von ≥7 Skalenpunkten) *und* o Keine Rettungsmaßnahmen benötigt/ erhalten zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Hauptsekundäres Zielkriterium: • Bewertung des Effekts von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bezogen auf die Anti-FXa-Aktivität: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität innerhalb von 2 Stunden nach Randomisierung von Baseline zu Nadir. In einem Zentrallabor wird die Messung der Anti-FXa-Aktivität von Plasmaproben unter Verwendung eines modifizierten chromogenen Assays durchgeführt. Weitere sekundäre Wirksamkeitszielkriterien: • Bewertung des Effekts von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bezogen auf die Thrombinbildung: gemessenes endogenes Thrombinpotential, 1 und 12 Stunden nach Randomisierung. • Bewertung des Effekts von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bezogen auf die neurologische Funktion: o Anteil der neurologischen Verschlechterung (Anstieg des NIHSS-Scores um ≥4 oder Abfall des GCS-Scores um ≥2 von Baseline bis 24 Stunden nach Randomisierung).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Veränderung des modifizierte Rankin-Skala (mRS)-Scores von Baseline bis Tag 30 nach Randomisierung. Der Baseline-mRS-Score kann von den Patient:innen, Angehörigen, Pflegepersonen oder den gesetzlichen Vertreter:innen nach Randomisierung erhoben werden, sofern der mRS-Score den prämorbiden (vor der intrakraniellen Blutung) neurologischen Status widerspiegelt. ○ Veränderung des NIHSS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung. ○ Veränderung des GCS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung. ○ Anteil der Patient:innen mit einem Anstieg um ≥7 im NIHSS-Score von Baseline bis 12 Stunden nach Randomisierung. ○ Beurteilung der effektiven Hämostase (Keine Hämatomexpansion >35%) ausschließlicher anhand von bildgebenden Verfahren. ○ Anteil der Patient:innen, die eine Rettungsmaßnahme zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung erhalten haben. • Beurteilung der Beziehung zwischen Anti-FXa-Aktivität und dem Erreichen einer effektiven Hämosatse unter Verwendung einer Korrelationsanalyse. • Bewertung des Effekts von Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. ○ Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird an Tag 30 nach Randomisierung oder bei Studienabbruch durch den EQ-5D-Fragebogen bewertet. ○ Erhebung des uw-mRS-Score an Tag 30 nach Randomisierung. Der uw-mRS ist ein Messwert der Lebensqualität, welcher sowohl den Behandlungseffekt als auch die Wahrnehmung der Patient:innen widerspiegelt. Der Nutzen wird auf Basis des EQ-5D-Fragebogens dem mRS-Gesundheitszustand zugeordnet. <u>Verträglichkeits-Zielkriterien:</u> • Bewertung des Auftretens von thrombotischen Ereignissen an Tag 30 nach Randomisierung: Bestätigung mittels Adjudikation. • Bewertung der 30-Tages-Mortalität und des Todes vor Entlassung aus dem Krankenhaus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus während der Index-Hospitalisierung: jegliche Ursache, kardiovaskulär, Blutungen ○ 30-Tages-Mortalität: jegliche Ursache, kardiovaskulär und blutungsbedingt. Die blutungsbedingte Mortalität ist definiert als jeder Todesfall innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung, der nicht mit einem thrombotischen Ereignis assoziiert ist. • Bewertung des Auftretens von invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung: Anteil der Patient:innen mit invasiven intrakraniellen Eingriffen nach Randomisierung, um das intrakranielle Hämatom und/oder eine daraus resultierende Komplikation zu behandeln. • Bewertung der initialen Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses. ○ Initiale Hospitalisierungsdauer aufgrund des ersten Blutungsereignisses ○ Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung. • Bewertung der Re-Hospitalisierungsrate 30 Tage nach Randomisierung: Bestimmung des Anteils und der Anzahl der Re-Hospitalisierung einschließlich der Dauer in Tagen. • Bewertung der unerwünschten Ereignisse und Vitalparameter. Die Vitalparameter umfassen die Temperatur, den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herz- und Atemfrequenz. Die Körpergröße und das -gewicht werden beim Screening und der Baseline-Untersuchung bestimmt. Falls dies nicht möglich ist, wird eine berichtete oder aus der Krankenakte ersichtliche Körpergröße und -gewicht akzeptiert. • Bewertung der Immunogenität von Andexanet alfa: Bestimmung von Antikörpern und neutralisierenden Antikörpern gegen FX, FXa und Andexanet alfa.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf vorliegenden Ergebnissen zur hämostatischen Effizienz wird angenommen, dass in dieser Studie die Rate der effektiven Hämostase bei Behandlung mit Andexanet alfa ungefähr 80% und bei der Standardbehandlung ungefähr 70% beträgt. Der absolute Unterschied von 10% entspricht einer Risikoreduktion von 33% für das Nichterreichen einer effektiven Hämostase durch Andexanet alfa gegenüber der Standardbehandlung und wird als klinisch bedeutsam angesehen. Nach Berücksichtigung der frühzeitigen Studienabbruchrate und einer Interimsanalyse wird erwartet, dass eine Fallzahl von ungefähr 900 Patient:innen (450 Patient:innen je Behandlungsarm) eine Power von ungefähr 90%

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aufweist, um einen absoluten Unterschied von 10% zwischen Andexanet alfa und der Standardbehandlung in der Rate der effektiven Hämostase bei einem zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05 zu beobachten. Wenn das DSMB nach der Interimsanalyse eine Fortführung der Studie empfiehlt, kann unter bestimmten Voraussetzungen eine Erhöhung der Fallzahl auf 1.200 Patient:innen vorgenommen werden (siehe Spalte 7b).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalyse: Eine geplante, formelle Interimsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde von einem:einer DSMB-assoziierten Statistiker:in durchgeführt, nachdem 50% der vorgesehenen Studienteilnehmer:innen hinsichtlich der effektiven Hämostase adjudiziert wurden. Das DSMB bewertete wird die Ergebnisse und sprach eine Empfehlung für die Änderung oder den Abbruch der Studie, sofern die vordefinierte Wirksamkeit gegeben war. Der Einschluss von Studienteilnehmer:innen wurde während der InterimsanalyseInterimsanalyse nicht pausiert. • Abbruchkriterium aufgrund der Wirksamkeit während der Interimsanalyse: Der Gesamtfehler vom Typ I für die Interims- und Abschlussanalyse wurde auf 5% kontrolliert unter Verwendung der *Alpha-Spending*-Funktion von Lan und DeMets auf der Grundlage der Pocock-Grenzen. Wenn der p-Wert der primären Endpunktanalyse bei der Interimsanalyse <0,0310 für den Vergleich zwischen Andexanet alfa und der Standardbehandlung lag, konnte das DSMB die Beendigung der Studie empfehlen. In diesem Fall wurden die Wirksamkeitsergebnisse aus der InterimsanalyseInterimsanalyse (mit 50% der erwarteten Studienteilnehmer:innen) für die regulatorische Kommunikation und Einreichung verwendet. Der Einschluss von Patient:innen wurde ohne Unterbrechung während der Analyse fortgesetzt, was zu mehr als 50% der erwarteten Studienteilnehmer:innen im finalen Datenschnitt führte; die Wirksamkeitsanalyse im finalen Datenschnitt wurde dann als supportiv betrachtet. • Erneute Abschätzung der Fallzahl (benötigte Anzahl der Teilnehmer:innen) durch die Interimsanalyse: Wenn das DSMB nach der Interimsanalyse eine Studienfortsetzung empfahl, wurde eine vorher geplante erneute Abschätzung der Teilnehmer:innen-Fallzahl (*Sample Size Re-Estimation,* SSR) von dem:der DSMB-assoziierten Statistiker:in anhand der Daten der Interimsanalyse durchgeführt. Die SSR basierte auf einer bedingten Power (*Conditional Power,* CP) für den Vergleich zwischen Andexanet alfa und der Standardbehandlung bei Studienende (N=900) unter Berücksichtigung der Daten der Interimsanalyse, wobei eine „*Promising Zone*“ gemäß Mehta und Pocock von 30% bis 90% verwendet wurde. Bei der Berechnung der CP wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		angenommen, dass die Rate der effektiven Hämostase bei Studienende 80% für Andexanet alfa und 70% für die Standardbehandlung beträgt. Auf Grundlage der beobachteten CP empfahl das DSMB: o Keine Erhöhung der Fallzahl, wenn die CP <30% oder >90% ist; o Erhöhung der Fallzahl auf bis zu 1.200, wenn der CP ≥30% und ≤90% beträgt. • <u>Primäranalyse, wenn die Studie nach der Interimsanalyse fortgesetzt wurde:</u> Wenn keine Änderung der Fallzahl eintrat (d. h. die Entscheidung der Interimsanalyse ist, die ursprünglich geplante Fallzahl beizubehalten), wurde bei der finalen Analyse der konventionelle Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test zur Bestimmung der statistischen Signifikanz verwendet. Wurde hingegen die Fallzahl gemäß der Entscheidung der Interimsanalyse erhöht, wurde bei der finalen Analyse die von Cui, Hung und Wang vorgeschlagene gewichtete Statistik für erhöhte Fallzahlen in Studien mit Gruppen-Sequential-Design verwendet. In diesem Fall war die finale Teststatistik eine gewichtete Summe aus der Teststatistik der Interimsanalyse (Stufe 1, n_1=450) und der Teststatistik basierend auf den zusätzlichen Teilnehmer:innen (Stufe 2, n_2=750); die Gewichtung betrug 0,5, um Verzerrungen zu vermeiden. Die gewichtete Statistik wurde wie folgt berechnet: $Z_{CHW}= \sqrt{w}\, Z_1+ \sqrt{1\text{-}w}\, Z_2$ mit w=0,5; Z_1 und Z_2 sind die CMH-Teststatistiken in Stufe 1 bzw. Stufe 2. <u>Interim-Stopp</u> Die Studie wurde am 18. September 2023 frühzeitig gestoppt, nachdem die geplante Interimsanalyse vom 31.Mai 2023 das Erreichen des primären Endpunkts (Effektive Hämostase) mit einem p-Wert von <0,0310 für den Vergleich zwischen Andexanet alfa und der Standardbehandlung ergab. Andexanet alfa zeigte sich der Standardbehandlung im Erreichen einer effektiven Hämostase (exzellent oder gut, adjudiziert vom verbindeten EAC) 12 Stunden nach Randomisierung (67,0% der Patient:innen im Andexanet alfa-Arm, 53,1% der Patient:innen im Vergleichsarm, absolute Differenz: 13,4% [95-%-KI: 4,6%; 22,2%], p=0,0032). Das Ergebnis war sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse unter Einbezug der *Extended Population*, war konsistent mit der Primäranalyse. In Hinblick auf die drei Einzelkomponenten des primären Endpunkts (keine Hämatomexpansion >35%, keine neurologische Verschlechter¬ung des NIHSS-Scores ≥7, keine Rettungs¬maßnahmen zwischen 3 und 12 Stunden) waren numerische Verbesserungen zu beobachten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erster Datenschnitt (31. Mai 2023) Alle Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in der Studie eingeschlossen wurden (*Primary Efficacy Population*) Finaler Datenschnitt (18. September 2023) Alle Patient:innen, die bis zur Beendigung der Studie nach Auslesen der Interimsanalyse eingeschlossen wurden (*Extended Population*)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgt in einem 1:1-Verhältnis über eine *interactive response technology* (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In dieser Studie werden Teilnehmer:innen in den Andexanet alfa- oder Standardbehandlungs-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert, stratifiziert nach: • Beabsichtigte Standardbehandlung • Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) Um potenzielle Unterschiede in der Demografie oder dem Baseline-Schweregrad von Patient:innen zu berücksichtigen, die Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PCC) (z. B. Kcentra®) oder einen rfVIIa (z. B. NovoSeven®), einen Anti-Inhibitor-Koagulanz-Komplex (z. B. FEIBA®) oder andere aus Plasma gewonnene Gerinnungsfaktorkonzentrate erhalten, oder, wenn ein regionaler Unterschied in der Anwendung dieser Wirkstoffe besteht, wird die Randomisierung nach der beabsichtigten Standardbehandlung stratifiziert (aus Plasma gewonnene Gerinnungsfaktorkonzentrate vs. andere) und jeweils patientenindividuell bestimmt. Die beabsichtigte Standardbehandlung wird von den Prüfärzt:innen festgelegt und stellt die beste Prüfarzt-basierte Therapieoption für die jeweiligen Patient:innen dar, sofern die Patient:innen in den Arm der Standardbehandlung randomisiert werden. Zusätzlich wird die Randomisierung auch nach der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline(<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) stratifiziert, um potenzielle Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen bei denjenigen Baseline-Charakteristika zu berücksichtigen, die als Prädiktoren der Hämatomexpansion gelten. Das Randomisierungsschema wird vom Sponsor erstellt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Die Randomisierung erfolgte verdeckt durch ein IRT.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wird vom Sponsor erstellt. Das Datenmanagement und die Erfassung von elektrischen Daten bzw. die web-basierte Datenerfassung erfolgt durch das Forschungsinstitut für die Gesundheit der Bevölkerung (*Population Health Research Institute*, PHRI). Die Gruppenzuteilung erfolgt durch ein IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein <u>c) Teilweise:</u> Um Verzerrungen zu vermeiden, werden die Zuweisung der Studienbehandlung und die Werte der Anti-FXa-Aktivität für das unabhängige *Endpoint Adjudication Committee* (EAC) und das Zentrallabor der Bildgebung verblindet. Aufgrund der vielen therapeutischen Optionen, die den Prüfärzt:innen für die Behandlung von Patient:innen, die der Standardbehandlung zugeteilt wurden, zur Verfügung stehen, wird es als nicht durchführbar angesehen, das gesamte Studienpersonal (insbesondere diejenigen, die direkt an der Behandlung der eingeschlossenen Patient:innen beteiligt sind) gegenüber der Behandlungszuweisung zu verblinden. Daher wird die Zuteilung der Patient:innen zur Studienbehandlung für die lokalen Prüfärzt:innen und die meisten Mitglieder des Studienteams unverblindet sein. Für die neurologischen Auswertungen zur Unterstützung der Wirksamkeitsendpunkte (insbesondere NIHSS und GCS) werden an jedem Studienzentrum die Personen, die diese Auswertung zu den Zeitpunkten 12 und 24 Stunden nach Randomisierung durchführen, verblindet sein. Darüber hinaus bleibt der Sponsor gegenüber den Ergebnissen der Adjudikation, den Anti-FXa-Aktivitäten nach Randomisierung und den Ergebnissen der Bildgebung verblindet. Die Prozesse und Verfahren der Verblindung werden in einem separaten Verblindungsplan dargelegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant. Andexanet alfa ist das einzige zugelassene Antidot im Anwendungsgebiet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Analysen waren prädefiniert. Während der Durchführung der Studie werden der Sponsor und die Prüfärzt:innen für die Zusammenfassungen der Wirksamkeit und Verträglichkeit verblindet sein. Alle unverblindeten Analysen, die zur Unterstützung des DSMB erforderlich sind, werden von unabhängigen unverblindeten Statistiker:innen durchgeführt. Diese Analysen werden unter der Leitung des DSMB in Übereinstimmung mit dem SAP und der DSMB-Charter durchgeführt. Die Ergebnisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dieser unverblindeten Analysen werden dem Sponsor oder den Prüfärzt:innen bis zur Sperrung der Datenbank nicht zur Verfügung gestellt, außer das DSMB empfiehlt ein vorzeitiges Studienende. Bei der Interimsanalyse zur Verträglichkeit wird entsprechend der Interimsanalyse zur Wirksamkeit verfahren. Der Sponsor bleibt für die Ergebnisse dieser Analysen verblindet, außer das DSMB empfiehlt eine vorzeitiges Studienende. Nach Studienende und der Sperrung der finalen Datenbank wird die Studie vollständig entblindet und es werden die finalen Analysen durchgeführt. Alle Hypothesentests zur Wirksamkeit werden zweiseitig und bei einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Alle Parameter der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte werden deskriptiv dargestellt. Die wichtigsten Analysepopulationen umfassten: • Population der Verträglichkeitsanalyse (*Safety Set):* Die Population der Verträglichkeitsanalyse besteht aus allen randomisierten Patient:innen, die die Studienbehandlung (Andexanet alfa oder Standardbehandlung) erhielten und werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. • Population der der Wirksamkeitsanalyse o *Intention-to-Treat*-Population (ITT): Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen entsprechend der randomisierten Behandlung. Studienteilnehmer:innen, die randomisiert werden, ohne die Einverständniserklärung während der Studie zu unterzeichnen, werden nicht in die ITT-Gruppe aufgenommen. o Per-Protokoll-Population (PP): Die PP-Population umfasst alle Patient:innen der ITT-Population, die keine wesentlichen Protokollabweichungen aufwiesen, die sich auf die primäre Wirksamkeitsbewertung auswirken. • Patientendispositionen Die Disposition der Patient:innen einschließlich der Gesamtanzahl aller gescreenten, eingeschlossen und randomisierten Patient:innen sowie derjenigen, die vorzeitig abbrechen oder ihre Einwilligung zurückziehen, wird entsprechend der Behandlungszuweisung dargestellt. Zusätzlich wird eine Liste mit den Gründen für nicht bestandene Screenings und Studienabbrüche erstellt. • Baseline und demografische Charakteristika Die Baseline und demografischen Charakteristika werden sowohl für die Verträglichkeits- als auch für die Wirksamkeitspopulation zusammengefasst. Die Daten werden unter Verwendung von deskriptiver Statistik mit den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Häufigkeiten bei kategorischen Daten und Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum bei kontinuierlichen Daten zusammengefasst. Es ist keine Analyse dieser Daten mittels Inferenzstatistik geplant. • Behandlungscompliance Die Compliance der Patient:innen gegenüber der zugewiesenen Behandlung wird nicht ausgewertet, da alle Verfahren im Krankenhaus von geschultem Fachpersonal durchgeführt werden (bei dem Andexanet alfa-Regime werden auch jegliche Dosisänderungen aufgezeichnet und dargestellt). Nichtsdestotrotz wird eine mangelnde Compliance oder eine Abweichung von den für die Studie erforderlichen Bewertungen dokumentiert. Wirksamkeitsendpunkte und -analysen: • Population: Die primären, sekundären und weiteren Wirksamkeitsendpunkte werden anhand der ITT-Population analysiert. • Hierarchische Testung: Zur Prüfung der primären und sekundären Endpunkte wird eine Kombination aus einem hierarchischen Testverfahren und dem Hochberg-Verfahren verwendet. Für die Prüfung der primären und sekundären Endpunkte der Interimsanalyse wird ein hierarchisches Testverfahren verwendet. Der primäre Endpunkt wird auf ein Alpha-Niveau von 0,031 getestet. Wenn der primäre Endpunkt statistisch signifikant ist, wird der sekundäre Endpunkt auf ein Alpha-Niveau von 0,031 getestet. Die finale Analyse wird entsprechend bei einem Alpha-Niveau von 0,0277 kontrolliert. • Primärer Endpunkt: Die effektive Hämostase wird vom verblindeten EAC bewertet. Die Fälle werden vorrangig danach bewertet, ob eine effektive Hämostase (d. h. eine Bewertung von „gut“ bis „exzellent“) oder keine effektive Hämostase (d. h. eine Bewertung von „schlecht/keine“) vorliegt. Damit die effektive Hämostase von Patient:innen als „gut“ oder „exzellent“ bewertet wird, müssen alle folgenden drei Kriterien erfüllt werden: o Keine Hämatomexpansion >35%12 Stunden nach Randomisierung o Keine neurologische Verschlechterung des NIHSS-Scores von ≥7 Skalenpunkten nach 12 Stunden o Keine Rettungsmaßnahmen zwischen 3 und 12 Stunden • Analyse des primären Endpunkts: Zur Analyse wird ein CMH-Test durchgeführt, stratifiziert nach der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten). Angegeben werden die Anteile je Behandlungsgruppe sowie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Unterschied in den Anteilen zwischen den Behandlungsgruppen mit 95%-Konfidenzintervall. Das primäre Wirksamkeitsziel gilt als erreicht, wenn der Anteil der effektiven Hämostase im Andexanet alfa-Arm signifikant höher ($p<0,031$ bei der Interimsanalyse oder $p<0,0277$ im finalen Datenschnitt) ist als der Anteil im Standardbehandlung-Arm. Eine Sensitivitätsanalyse wird unter Verwendung des CMH-Tests, stratifiziert nach der beabsichtigten Standardbehandlung und der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline . • Hauptsekundärer Endpunkt: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline zu Nadir während der ersten 2 Stunden nach Randomisierung. Fehlende Daten der Anti-FXa-Aktivität werden unter Verwendung der Multiplen-Imputationsmethode nach Rubin imputiert. • Analyse des sekundären Endpunkts: Die Analyse wird durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) der gewichteten Daten erfolgen, einschließlich der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) und der Baseline Anti-FXa-Aktivität als Kovariaten. • Weitere Endpunkte: o Veränderung der Parameter der Thrombinbildung (Endogenes Thrombinpotenzial (ETP) als primäre Messgröße) gegenüber Baseline zu 1 und 12 Stunden nach Randomisierung. o Anteil der neurologischen Verschlechterung, definiert als ein Anstieg des NIHSS-Scores um ≥4 oder Abfall des GCS-Scores um ≥2 von Baseline bis 24 Stunden nach Randomisierung. o Veränderung des mRS-Score von Baseline bis Tag 30 nach Randomisierung. o Veränderung des NIHSS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung. o Veränderung des GCS-Scores von Baseline bis 2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung. o Anteil der Patient:innen mit einem Anstieg im NIHSS-Score um ≥7 von Baseline bis 12 Stunden nach Randomisierung. o Bewertung der effektiven Hämostase (keine Hämatomexpansion >35%) unter ausschließlicher Verwendung von bildgebenden Parametern. o Anteil der Patient:innen, die eine Rettungsmaßnahme zwischen 3 und 12 Stunden nach der Randomisierung erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Korrelationsanalyse zwischen der Anti-FXa-Aktivität und dem Erreichen der effektiven Hämostase. ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet anhand des EQ-5D-Fragebogens an Tag 30 nach Randomisierung. ○ uw-mRS-Score an Tag 30 nach Randomisierung. • <u>Analyse der weiteren Endpunkte:</u> ○ Die Parameter der Thrombinbildung (mit ETP als primäre Messgröße) werden zur Baseline sowie 1 und 12 Stunden nach Randomisierung erhoben. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird unter Verwendung eines gemischten Effektmodells ausgewertet. ○ Die Veränderung der NIHSS- und GCS-Scores zur Baseline werden unter Verwendung eines gemischten linearen Modells mit Kovariaten analysiert. Diese umfassen: ▪ Baseline-Untersuchung ▪ Stratifizierung nach der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) ▪ Behandlungsarm (Andexanet alfa vs. Standardbehandlung) ▪ Zeitpunkt der Messung (2, 3, 6, 12, 24 und 72 Stunden nach Randomisierung) ▪ Behandlungszeitpunkt Um die Korrelation der Messungen bei den Patient:innen zu berücksichtigen, werden die Patient:innen als (statistische) Zufallseffekte betrachtet. ○ Als neurologische Verschlechterung 24 Stunden nach Randomisierung wird eine Verschlechterung definiert, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ▪ Anstieg des NIHSS-Scores um ≥4 24 Stunden nach Randomisierung im Vergleich zur Baseline ▪ Abfall des GCS-Scores um ≥2 24 Stunden nach Randomisierung im Vergleich zur Baseline ○ Der CMH-Test, stratifiziert nach der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline, wird verwendet, um den Behandlungsunterschied im Anteil der neurologischen Verschlechterung 24 Stunden nach Randomisierung zu untersuchen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Die Veränderung des mRS-Score von der Baseline bis Tag 30 nach Randomisierung wird unter Verwendung eines *Proportional-Odds*-Modells analysiert, das für den mRS zur Baseline, die Stratifizierungsfaktoren, die Behandlungsarmen und potenziellen anderen klinischen Faktoren angepasst wird. ○ Es wird die Beziehung zwischen der Anti-FXa-Aktivität und dem Auftreten klinischer Ereignisse wie dem Erreichen einer effektiven Hämostase und der Mortalität bewertet. Hierzu wird eine logistische Regression, die für potenzielle andere klinische Faktoren, die Stratifizierungsfaktoren der primären Wirksamkeitsanalyse und den Behandlungsarm angepasst wird, verwendet. <u>Verträglichkeitsendpunkte und -analysen:</u> • <u>Population:</u> Die Verträglichkeitsendpunkte wurden basierend auf dem *Safety Set* analysiert. • Die Verträglichkeit wird durch die Untersuchung von unerwünschten Ereignissen (einschließlich der zentralen Adjudikation von thrombotischen Ereignissen (TE)), dem Überleben (einschließlich der zentralen Adjudikation der Todesfälle), dem Auftreten von invasiven chirurgischen Eingriffen, den Daten zur Hospitalisierung sowie den Laborparametern (z. B. Antikörpertestung) und den Vitalparameter bewertet. Es werden ausschließlich klinisch signifikante Veränderungen als unerwünschte Ereignisse berichtet. • <u>Unerwünschte Ereignisse (UE):</u> Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftraten oder sich verschlimmerten *treatment-emergent adverse events* (TEAE), werden nach Systemorganklasse und *Preferred Term* (PT) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der zum Zeitpunkt der Analyse gültigen Version zusammengefasst. Dargestellt werden die Anzahl Ereignisse, die Anzahl Patient:innen und der prozentuale Anteil der Patient:innen mit mindestens einem TEAE. Auf gleiche Weise werden dargestellt: TEAE, die nach prüfärztlicher Einschätzung im Zusammenhang mit einer studienbezogenen Prozedur stehen; TEAE, die zum vorzeitigen Abbruch führten; schwerwiegende TEAE. Häufige TEAE inklusive PT mit einer Inzidenzrate von mindestens 5% werden ebenso dargestellt. • <u>Thrombotische Ereignisse (TE) = unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI):</u> Alle potenziellen TE bis zur Visite am Tag 30 werden vom EAC bewertet und deskriptiv dargestellt. Die:der Prüfärzt:in wird beurteilen, ob ein TE im Zusammenhang mit Andexanet alfa steht,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		während das DSMB beurteilen wird, ob das Auftreten der aggregierten TE (mit oder ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation) Veränderungen in der Studiendurchführung rechtfertigen. • Todesfälle: Alle Todesfälle werden durch das verblindete EAC bewertet. Todesfälle werden dargestellt nach jeglicher Ursache, adjudiziert nach kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Ursachen sowie als Todesfälle infolge der Blutung. Todesfälle bei der Index-Hospitalisierung sowie die 30-Tage-Mortalitätsrate werden ebenfalls dargestellt. Die 30-Tage-Mortalität wird analysiert mit einem Cox-Modell für das Überleben, adjustiert für die Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline (<180 Minuten vs. ≥180 Minuten) und die Behandlungsgruppe. Patient:innen, die bis Tag 30 nicht verstarben oder die Studie beendeten, werden zum Tag der letzten Untersuchung zensiert. • Außerdem werden invasive chirurgische Eingriffe und Hospitalisierung deskriptiv dargestellt sowie Labor- und Vitalparameter ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für den primären Endpunkt (Effektive Hämostase), die 30-Tage-Mortalität und die thrombotischen Ereignisse (UESI) waren folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert und analysiert gemäß der Hauptanalysen (CMH-Test): • Baseline-Anti-FXa-Aktivität (<75 ng/mL, ≥75 ng/mL) • Baseline-Anti-FXa-Aktivität (<30 ng/mL, ≥30 ng/mL • Alter (<65, 65–74, ≥75 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (alle Gruppen mit 5 oder mehr Patient:innen) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, Asien) • FXa-Inhibitor bei Randomisierung (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) • Indikation für die FXa-Inhibitoren (Vorhofflimmern, VTE, andere) • Zeit von der letzten FXa-Inhibitor-Dosis bis zur Randomisierung (≤8 Stunden oder >8 Stunden) • Andexanet alfa-Dosis (niedriges Dosierungsregime vs. Standardbehandlung, hohes Dosierungsregime vs. Standard-behandlung) • Hämatomvolumen zur Baseline (<30 mL, ≥30 mL) • Hämatomvolumen zur Baseline (<0,5 mL, ≥0,5 mL) • Bestimmung des Baseline-*Intracerebral hemorrhage* (ICH)-Scores (<3, ≥3) • Lokalisation des initialen Blutungsereignisses (intrakranielle-intrazerebrale Blutung, intrakranielle-intraventrikuläre Blutung, intrakranial-multi-Kompartiment

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Blutung, intrakranialle-subdurale Blutung, intrakranial-subarachnoidale Blutung) • Erhaltene Standardbehandlung (Andexanet alfa vs. PCC, Andexanet alfa vs. Nicht-PCC) <u>Sensititvitätsanalysen</u> <u>Die Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt waren:</u> Sensitivitätsanalyse 1: Erreichen einer effektiven Hämostase (basierend auf drei Komponenten) mit zwei Stratifizierungsfaktoren im CMH-Test. Die Stratifizierungfaktoren sind (1) die beabsichtigte Standardbehandlung (PPSB: ja/nein) und (2) die Zeit vom Symptombeginn bis zum Baseline Image Scan (<180 / ≥ 180 Minuten). Patient:innen mit unbekannter beabsichtigter Standardbehandlung im Interventionsarm werden von der Analyse ausgeschlossen. Sensitivitätsanalyse 2: Analyse basierend auf der Per-Protokoll-Population. Sensitivitätsanalyse 3: Erreichen einer effektive Hämostase (basierend auf drei Komponenten) unter Ausschluss von Patient:innen mit nicht-bewertbarem hämostatischen Status aus administrativen Gründen. Sensitivitätsanalyse 4: Erreichen einer effektiven Hämostase (basierend auf drei Komponenten) mit einer Worst-Case Szenario Imputationen. Bei diesem Vorgehen wird für Patient:innen ohne bewertbarem hämostatischen Status im Interventionsarm als Ergebnis das Verfehlen des Endpunkts angenommen und imputiert. Währenddessen wird als Ergebnis für Patient:innen ohne bewertbarem hämostatischen Status im Komparatorarm ein Erreichen dieses Endpunkts imputiert. Sensitivitätsanalyse 5: Erreichen einer effektiven Hämostase (basierend auf drei Komponenten) mit einer 5-Stratum Stratifizierung. Die Strata umfassten: i. Patient:innen, die vor der Protokolländerung V1 in die Studie eingeschlossen und nicht basierend auf der beabsichtigten Standardbehandlung (PPSB ja/nein) randomisiert wurden. ii. Patient:innen, die nach der Protokolländerung V1 in die Studie eingeschlossen wurden, als Standardbehandlung die Anwendung von PPSB beabsichtigt war und die Zeit von Symptombeginn bis zum Baseline Image Scan <180 Minuten betrug. iii. Patient:innen, die nach der Protokolländerung V1 in die Studie eingeschlossen wurden, als Standardbehandlung die Anwendung von PPSB beabsichtigt war und die Zeit von Symptombeginn bis zum Baseline Image Scan ≥180 Minuten betrug. iv. Patient:innen, die nach der Protokolländerung V1 in die Studie eingeschlossen wurden, als Standardbehandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht die Anwendung von PPSB beabsichtigt war und die Zeit von Symptombeginn bis zum Baseline Image Scan <180 Minuten betrug. v. Patient:innen, die nach der Protokolländerung V1 in die Studie eingeschlossen wurden, als Standardbehandlung nicht die Anwendung von PPSBbeabsichtigt war und die Zeit von Symptombeginn bis zum Baseline Image Scan ≥180 Minuten betrug. Sensitivitätsanalyse 6: Analyse basierend auf dem zweiten Datenschnitt der *Extended Population*. Für den sekundären Endpunkt wurde die Sensitivitätsanalyse 6 sowie eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von bioanalytischen Proben für die die Anti-FXa-Aktivität außerhalb des Stabilitätsfensters lagen. Die Sensitivitätsanalyse Analyse basierend auf dem zweiten Datenschnitt der *Extended Population* wurde zudem für weitere Wirksamkeitsendpunkte durch als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. *Hinweis: Die genauen Vorgehensweisen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.*
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart
	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Extended Population (Finaler Datenschnitt):</u> a) Interventionsarm (Andexanet alfa): n = 263 Vergleichsarm (Standardbehandlung): n = 267 b) Interventionsarm (Andexanet alfa): n = 262 Vergleichsarm (Standardbehandlung): n = 265 c) Interventionsarm (Andexanet alfa): n = 263 Vergleichsarm (Standardbehandlung): n = 267
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Studieneinschluss der:des ersten Patient:in: 06. Juni 2019 Abschlussvisite des:der letzten Patient:in 09. August 2023

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienberichts: 22. November 2023 (Datenschnitt am 18. September 2023)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es wurde eine präspezifizierte Interimsanalyse hinsichtlich des primären Endpunkts der Studie von dem:der DSMB-assoziierten Statistiker:in durchgeführt, nachdem ungefähr 50% der erwarteten Patient:innen für die effektive Hämostase adjudiziert wurden. Basierend auf den Ergebnissen der Interimsanalyse hat das DSMB in einem Meeting am 31. Mai 2023 eine frühzeitige Beendigung der Studie empfohlen, da der primäre Endpunkt erreicht wurde.

Quelle: Clinicaltrials.gov (2018b), Alexion Pharmaceuticals Inc. (2022b) und AstraZeneca (2023)

a: nach CONSORT 2010.

b: Gemäß der ersten Version des Studienprotokolls wurden Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (intracranial hemorrhage, ICH) in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium #3 wurde jedoch gemäß Amendment 1 vom 15. April 2020 dahingehend abgeändert, sodass ab diesem Zeitpunkt ausschließlich Patient:innen mit ICB in die Studie eingeschlossen wurden.

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CP: Conditional Power; CT: Computertomographie; CVT: Zerebrale Venenthrombose; DIC: Disseminierte intravasale Koagulopathie; EU-DSGVO: EU-Datenschutzgrundverordnung; DSMB: Data Safety Monitoring Board; EAC: Endpoint Adjudication Committee; EQ-5D: European Quality of life 5 Dimension; ETP: Endogenes Thrombinbildungspotenzial; FXa: Faktor Xa; GCS: Glasgow Koma Skala; ICB: Intrazerebrale Blutung; ICH: Intrakranielle Blutung; ICH-GCP: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Good clinical practice; ICH-Score: Intracerebral hemorrhage Score; IEC: Unabhängige Ethikkommission; IRB: Institutional Review Board; IRT: Interactive response technology; ITT: Intention-to-treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; LE: Lungenembolie; mRS: Modifizierte Rankin-Skala; MRT: Magnetresonanztomographie; MI: Myokardinfarkt; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; PCC: Prothrombin complex concentrates; PHRI: Population Health Research Institute; PP-Population: Per-Protokoll-Population; PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; rfVIIa: Rekombinanter Faktor VIIa; SAP: Statistischer Analyseplan; SSR: Sample Size Re-estimation; SUSAR: Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung; TE: Thrombotische Ereignisse; TEAE: Treatment-emergent adverse event; TIA: Transitorische ischämische Attacke; TVT: Tiefe Venenthrombosen; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; uw-mRS: Nutzengewichtete modifizierte Rankin-Skala; VTE: Venöse Thromboembolie

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

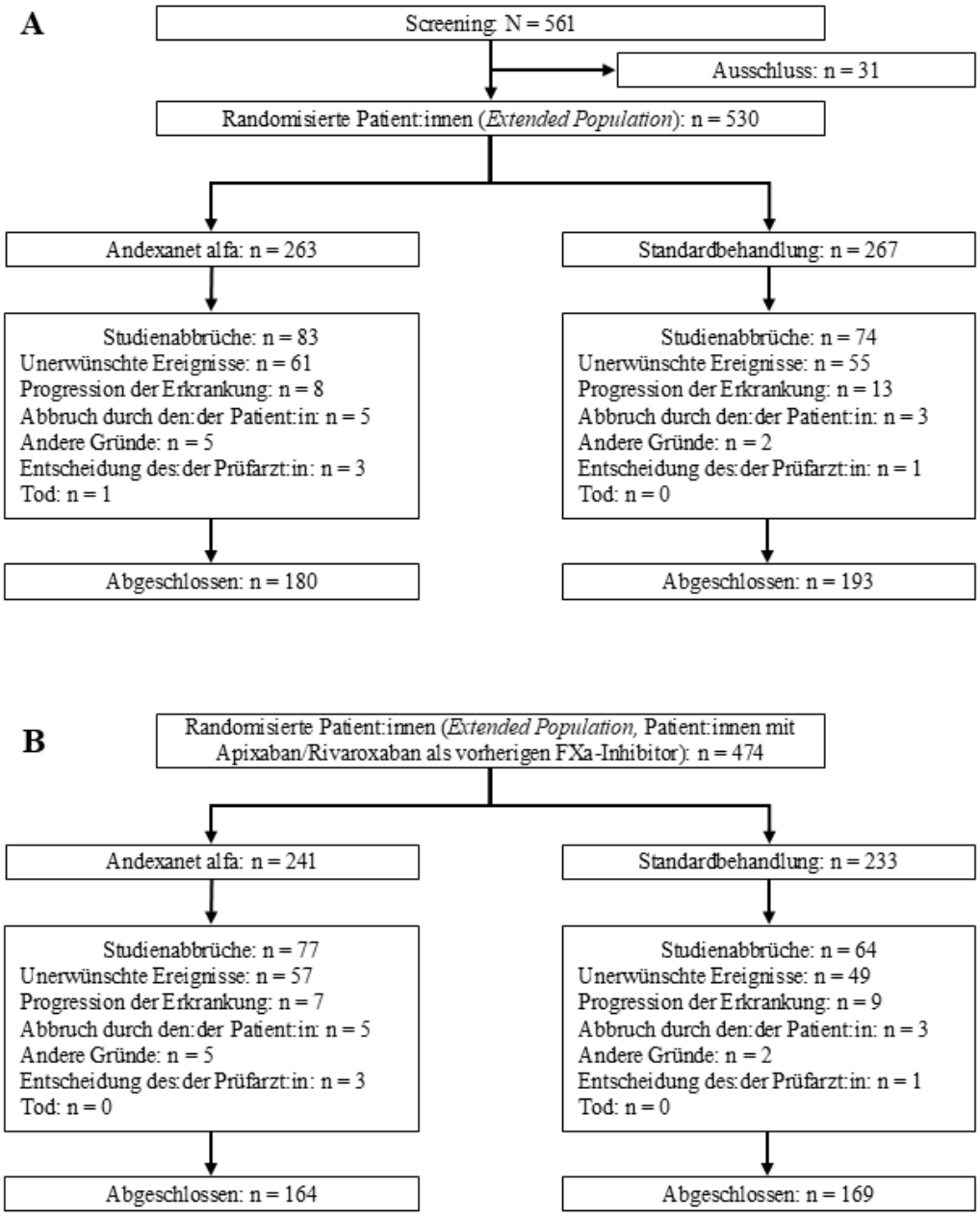

Abbildung 3: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie ANNEXA-I

(A) Flow-Chart der *Extended Population* der Studie ANNEXA-I (ITT-Population), Quelle: (AstraZeneca 2023); (B) Flow-Chart der *Extended Population* der Label-relevanten Studienpopulation (Patient:innen mit Apixaban oder Rivaroxaban als vorherigen FXa-Inhibitor), Quelle: (AstraZeneca 2024).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 18-513 (ANNEXA-I)

Studie: 18-513 (ANNEXA-I)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Alexion Pharmaceuticals Inc. 2022. A Randomized Clinical Trial of Andexanet alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients receiving an oral Factor Xa Inhibitor. Study Protocol Amendment 3.	A (Alexion Pharmaceuticals Inc. 2022b)
Statistischer Analyseplan: Alexion Pharmaceutical Inc. 2022. Statistical Analysis Plan. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor.	B (Alexion Pharmaceuticals Inc. 2022a)
Studienbericht: AstraZeneca 2023. Clinical Study Report. Study Code 18-513. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I). Studienbericht Addendum: AstraZeneca 2024. Clinical Study Report Addendum: Study Code 18-513. A Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor (ANNEXA-I).	C (AstraZeneca 2023, AstraZeneca 2024)
Zusatzanalysen für das vorliegende Dossier zur ANNEXA-I-Studie	D (Anhang 4-G)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:	
	A, B, C
	Bei der Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offene multizentrische Phase-IV-Studie. Die Studienpopulation wurde in einem 1:1 Verhältnis in Interventionsarm und Vergleichsarm unter adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz randomisiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt durch eine IRT. Die Stratifizierung erfolgte nach der beabsichtigten Behandlung bei hypothetischer Randomisierung in den Vergleichsarm sowie der Zeit von Symptombeginn bis zur Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren zur Baseline.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Die Studienpopulation war gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet, jedoch befinden sich Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren intrazerebralen Blutung in einer Notfallsituation, in der von einer Einschränkung des neurologischen Zustands auszugehen ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, C

Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren intrakraniellen Blutung befinden sich in einer Notfallsituation. Aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen, die im Vergleichsarm zur Verfügung standen, war eine Verblindung der behandelnden Prüfärzt:innen und des in der Behandlung involvierten Studienpersonals nicht möglich. Dem ungeachtet war der Sponsor der Studie, das Zentrallabor sowie das unabhängige EAC gegenüber der Gruppenzuteilung und der Anti-FXa-Aktivität zu Baseline verblindet. Zudem sind die skalenbasierten Endpunkte zur Baseline vor Randomisierung erhoben worden. Weiterhin waren auch die Endpunkterheber:innen teilweise gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte. Es werden nur vorab definierte Endpunkte berichtet. Weiterhin ergibt sich aus den Subgruppenanalysen, den Operationalisierungen der Zielkriterien und den statistischen Verfahren kein Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie ANNEXA-I handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, offen, multizentrische Phase-IV-Studie. Es erfolgte eine adäquate Erzeugung der Randomisierung Sequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung durch eine IRT, die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können. Daher wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Effektive Hämostase – Endpunktdimension Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Beurteilung des Endpunkts erfolgte durch das verblindete EAC basierend auf der Erfüllung von Kriterien in drei individuellen Endpunkten: Zur Erhebung des ersten Kriteriums (Keine Hämatomexpansion >35% 12 Stunden nach Randomisierung) wurde ein CT/MRT von dem verblindeten Zentrallabor durchgeführt und die klinische Bewertung erfolgte durch ein verblindetes Studienpersonal. Im Rahmen des zweiten Kriteriums des Endpunkts (keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores von ≥7 Skalenpunkten 12 Stunden nach Randomisierung) wurde der NIHSS-Score 12 Stunden nach Randomisierung ebenfalls vom verblindeten Studienpersonal erhoben. Die Erhebung des dritten Kriteriums des Endpunkts (keine Notfalltherapie benötigt/erhalten zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung) erfolgte unverblindet, da Patient:innen mit einer Notfalltherapie sich in einer akut lebensbedrohlichen Situation befindet. Eine Verblindung von Prüfärzt:innen, die eine Notfalltherapie durchführen, ist technisch nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das Bewertungssystem, bestehend aus drei individuellen Endpunkten, war in der Studie ANNEXA-I als primärer Endpunkt definiert. Die Bewertung erfolgte durch das verblindete EAC. Die Endpunkterhebungen 1 und 2 erfolgten verblindet. Für die Erhebung von Notfalltherapien (Endpunkt 3) ist eine Verblindung technisch nicht möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Keine Hämatomexpansion >35% – Endpunktdimension Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt war definiert als der Anteil an Patient:innen ohne Hämatomexpansion von >35% 12 Stunden nach Randomisierung. Die Endpunkterhebung wurde zur Baseline und 12 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Zentrallabor durchgeführt. Die klinische Bewertung erfolgte durch verblindetes Studienpersonal und durch das verblindete EAC.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt war defniert als der Anteil an Patient:innen ohne Hämatomexpansion von >35% 12 Stunden nach Randomisierung. Die Endpunkterhebung wurde zur Baseline und 12 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Zentrallabor durchgeführt. Die klinische Bewertung erfolgte durch verblindetes Studienpersonal und durch das verblindete EAC. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte hindeuten. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Keine Notfalltherapien zwischen 3 und 12 Stunden nach Randomisierung – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt ist definiert durch den Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Eine Verblindung der Endpunkterheber:innen war technisch nicht möglich, jedoch erfolgte die Bewertung durch das verblindete EAC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

In der Analyse sind alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt worden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt ist definiert durch den Anteil an Patient:innen ohne Notfalltherapien 3 und 12 Stunden nach Randomisierung. Eine Verblindung der Endpunkterheber:innen war technisch nicht möglich, jedoch erfolgte die Bewertung durch das verblindete EAC. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte hindeuten. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Invasive intrakranielle Eingriffe – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt wurde in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erfasst. Die invasiven intrakraniellen Eingriffe wurden von den Prüfärzt:innen durchgeführt, die nach Randomisierung für die Behandlung der Patient:innen verantwortlich, und demnach gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet waren. Dem ungeachtet können invasive intrakranielle Eingriffe objektiv erhoben werden und sind nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Daten, die in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erhoben wurden, von einem unabhängigen DSMB überprüft, sodass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen wird.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

In der Analyse wurden alle Patient:innen des modifizierten *Safety Analysis Set* (mSAS) berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt wurde in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erfasst und war definiert als jegliche chirurgische Eingriffe oder interventionelle Verfahren, die nach Randomisierung zur Behandlung

des Hämatoms und/oder seiner Komplikationen angewendet wurden. Die invasiven intrakraniellen Eingriffe wurden von den Prüfärzt:innen durchgeführt, die nach Randomisierung für die Behandlung der Patient:innen verantwortlich, und demnach gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet waren. Dem ungeachtet können invasive intrakranielle Eingriffe objektiv erhoben werden und sind nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Daten, die in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erhoben wurden, von einem unabhängigen DSMB überprüft, sodass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen wird. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Daher wird endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Keine neurologische Verschlechterung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) - Scores von ≥7 Skalenpunkten – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt war definiert durch die Abwesenheit einer neurologischen Verschlechterung 12 Stunden nach Randomisierung, die anhand einer Veränderung des NIHSS-Scores um ≥7 gegenüber Baseline definiert war. Die Endpunkterhebung erfolgte verblindet und die Bewertung durch das verblindete EAC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da der Anteil an Patient:innen mit Messwert knapp <95%, jedoch über 70% in beiden Behandlungsgruppen der randomisierten Patient:innen beträgt, sodass ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Endpunkt ist jedoch bewertbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt war definiert durch die Abwesenheit einer neurologischen Verschlechterung 12 Stunden nach Randomisierung, die anhand einer Veränderung des NIHSS-Scores um ≥7 gegenüber Baseline definiert war. Die Endpunkterhebung erfolgte verblindet und die Bewertung durch das verblindete EAC. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da der Anteil an Patient:innen mit Messwert knapp

<95%, jedoch über 70% in beiden Behandlungsgruppen der randomisierten Patient:innen beträgt, sodass ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann. Der Endpunkt ist jedoch bewertbar. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Endpunkt: Veränderungen des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)-Scores – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Erhebung des NIHSS-Scores erfolgte 12 und 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt, da zur Baseline und im Durchschnitt über die Zeit in beiden Behandlungsarmen Ergebnisse für >95% der ITT-Population vorlagen. Zumindest für einen Teil der Zeitpunkte, zu denen die Endpunkterhebungen nach Randomisierung stattgefunden haben, liegen auch Ergebnisse für >70% der ITT-Population vor, sodass diese Zeitpunkte auch bewertbar sind.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Erhebung des NIHSS-Scores erfolgte 12 und 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt, da zur Baseline und im Durchschnitt über die Zeit in beiden Behandlungsarmen Ergebnisse für >95% der ITT-Population vorlagen. Zumindest für einen Teil der Zeitpunkte, zu denen die

Endpunkterhebungen nach Randomisierung stattgefunden haben, liegen auch Ergebnisse für >70% der ITT-Population vor, sodass diese Zeitpunkte auch bewertbar sind. Die niedrigen Rücklaufquoten resultieren möglicherweise aus der Schwere der Blutungsereignisse und der entsprechend akuten Notfallsituation, die für eine vollumfassende Erhebung zu jedem geplanten Visitezeitpunkt patientenindividuell hinderlich gewesen sein können. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Veränderungen des *Glasgow Coma Scale* (GCS)-Scores – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterhebung erfolgte 12 und 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Der Anteil an Patient:innen mit Messwerten betrug in beiden Behandlungsarmen zu allen Erhebungszeitpunkten, außer zur Baseline, <70%, wodurch die Ergebnisse nicht bewertbar sind.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Endpunkterhebung erfolgte 12 und 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal sowie 2, 3, 6 und 72 Stunden nach Randomisierung unverblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da der Anteil an Patient:innen mit Messwerten in beiden Behandlungsarmen zu allen Erhebungszeitpunkten, außer zur Baseline, <70% betrug, wodurch die Ergebnisse nicht bewertbar sind. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Endpunkt: Neurologische Verschlechterung gemäß *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) und *Glasgow Coma Scale* (GCS) – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline definiert war. Die Erhebung des NIHSS-Scores und des GCS-Scores erfolgte 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da der Anteil an Patient:innen mit Messwert in beiden Behandlungsarmen <70% der randomisierten Patient:innen beträgt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der durch einen Anstieg des NIHSS-Scores von ≥4 Skalenpunkten oder Abfall des GCS-Scores von ≥2 Skalenpunkten 24 Stunden nach Randomisierung gegenüber Baseline definiert war. Die Erhebung des NIHSS-Scores und des GCS-Scores erfolgte 24 Stunden nach Randomisierung durch das verblindete Studienpersonal. Das ITT-Prinzip wurde nicht

adäquat umgesetzt, da der Anteil an Patient:innen mit Messwert in beiden Behandlungsarmen <70% der randomisierten Patient:innen beträgt Die niedrigen Rücklaufquoten resultieren möglicherweise aus der Schwere der Blutungsereignisse und der entsprechend akuten Notfallsituation, die für eine vollumfassende Erhebung zu jedem geplanten Visitezeitpunkt patientenindividuell hinderlich gewesen sein können. Der Endpunkt ist daher als nicht bewertbar einzuschätzen. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als hoch bewertet.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Zur Erhebung erfolgte durch das Studienpersonal die Probenentnahme zur Baseline sowie ein und zwei Stunden nach Randomisierung und die Auswertung durch das verblindete Zentrallabor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Das ITT-Prinzip war nur zum Teil adäquat umgesetzt, da weniger als 95% der randomisierten Patient:innen in die Auswertungen eingeschlossen werden konnten. Da aber zu allen Zeitpunkten der Endpunkterhebungen Ergebnisse für mehr als 70% der randomisierten Patient:innen in die Auswertungen eingeschlossen werden konnten, bleibt der Endpunkt bewertbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Zur Erhebung erfolgte durch das Studienpersonal die Probenentnahme zur Baseline sowie ein und zwei Stunden nach Randomisierung und die Auswertung durch das verblindete Zentrallabor. Das ITT-Prinzip war nur zum Teil adäquat umgesetzt, da weniger als 95% der randomisierten Patient:innen in die Auswertungen eingeschlossen werden konnten. Da aber zu allen Zeitpunkten der Endpunkterhebungen Ergebnisse für mehr als 70% der randomisierten Patient:innen in die Auswertungen eingeschlossen

werden konnten, bleibt der Endpunkt bewertbar. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als hoch bewertet.

Endpunkt: Thrombinbildung – Endpunktdimension Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Thrombinbildung wurde anhand der Parameter (1) endogenes Thrombinbildungspotenzial, (2) maximaler Konzentrationsanstieg, (3) Zeit bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs, (4) Verzögerungszeit und (5) Geschwindigkeitsindex bestimmt. Zur Erhebung erfolgte durch das Studienpersonal die Probenentnahme und die Auswertung durch das verblindete Zentrallabor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

Der Anteil an Patient:innen mit Messwerten betrug zur Baseline in beiden Behandlungsarmen <95%. Für einzelne Zeitpunkte liegen post-Baseline für weniger als 70% der randomisierten Studienpopulation Messwerte vor. Zur Baseline und im Durchschnitt über die Zeit betrug der Anteil an Patient:innen, der in die Auswertung eingeschlossen werden konnte, jedoch über 70%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Thrombinbildung wurde anhand der Parameter (1) endogenes Thrombinbildungspotenzial, (2) maximaler Konzentrationsanstieg, (3) Zeit bis zum Erreichen des maximalen Konzentrationsanstiegs, (4) Verzögerungszeit und (5) Geschwindigkeitsindex bestimmt. Zur Erhebung erfolgte durch das

Studienpersonal die Probenentnahme und die Auswertung durch das verblindete Zentrallabor. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt, jedoch betrug zur Baseline und im Durchschnitt über die Zeit der Anteil an Patient:innen, der in die Auswertung eingeschlossen werden konnte, über 70%. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – Endpunktdimension Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Da es sich bei der Studie ANNEXA-I um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber:innen gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet. Es ist anzunehmen, dass die Kenntnis der Zugehörigkeit zu einem der Behandlungsarme die Beurteilung von UE seitens der Prüfärzt:innen beeinflussen kann. Eine Verblindung der Endpunkterheber:innen ist für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und SUE nicht notwendig, da die Endpunkterhebung basierend auf eindeutigen und klar definierten Regeln/Kriterien und somit objektiv erfolgt. Ein unabhängiges DSMB überprüfte alle Verträglichkeitsdaten während der Studie. Zusätzlich wurden Tode und TEs durch ein verblindetes EAC adjudiziert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

In der Analyse wurden alle Patient:innen der mSAS-Population berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich bei der Studie ANNEXA-I um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber:innen gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet. Es ist anzunehmen, dass die Kenntnis der Zugehörigkeit zu einem der Behandlungsarme die Beurteilung von UE seitens der Prüfärzt:innen

beeinflussen kann. Eine Verblindung der Endpunkterheber:innen ist für UE mit CTCAE-Grad ≥3 und SUE nicht notwendig, da die Endpunkterhebung basierend auf eindeutigen und klar definierten Regeln/Kriterien und somit objektiv erfolgt. Ein unabhängiges DSMB überprüfte alle Verträglichkeitsdaten während der Studie. Zusätzlich wurden Tode und TEs durch ein verblindetes EAC adjudiziert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Mortalität – Endpunktdimension Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt setzte sich zusammen aus den Erhebungen zur 30-Tage-Mortalität, dem Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus und dem Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse und wurde in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erfasst. Der Überlebensstatus wurde unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts im Rahmen von Follow-Up-Visiten bis Tag 30 beobachtet. Obwohl die Gruppenzuteilung für die behandelnden Prüfärzt:innen und das behandelnde Studienpersonal ersichtlich und diese somit nicht verblindet waren, ergibt sich hieraus keine Verzerrung der Studie, da das Ereignis „Tod“ stets objektiv feststellbar ist. Die Bewertung erfolgte durch das verblindete EAC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

In der Analyse wurden alle randomisierten Patient:innen der mSAS-Population berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt setzte sich zusammen aus den Erhebungen zur 30-Tage-Mortalität, dem Tod vor Entlassung aus dem Krankenhaus und dem Tod aufgrund blutungsbedingter Ereignisse und wurde in der Studie

ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erfasst. Der Überlebensstatus wurde unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts im Rahmen von Follow-Up-Visiten bis Tag 30 beobachtet. Obwohl die Gruppenzuteilung für die behandelnden Prüfärzt:innen und das behandelnde Studienpersonal ersichtlich und diese somit nicht verblindet waren, ergibt sich hieraus keine Verzerrung der Studie, da das Ereignis „Tod“ stets objektiv feststellbar ist. Die Bewertung erfolgte durch das verblindete EAC. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Hospitalisierung – Endpunktdimension Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt war definiert und zusammengesetzt aus den Erhebungen zur initialen Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses, die Zeit auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung bis Tag 30 nach Randomisierung, die Rate der Re-Hospitalisierungen basierend auf der Anzahl an Re-Hospitalisierungen und die Dauer in Tagen der Re-Hospitalisierungen bis Tag 30 nach Randomisierung. Die Erfassung erfolgte in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt. Die Endpunkterheber:innen waren gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet. Dennoch können die initiale Hospitalisierungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, der Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung und die Dauer der Re-Hospitalisierung objektiv erhoben werden und sind nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Daten, die in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erhoben wurden, von einem unabhängigen DSMB überprüft, sodass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen wird.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
D

In der Analyse wurden alle randomisierten Patient:innen der mSAS-Population berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung: A, B, C, D
Der Endpunkt war definiert und zusammengesetzt aus den Erhebungen zur initialen Hospitalisierungsdauer aufgrund des primären Blutungsereignisses, die Zeit auf der Intensivstation während der initialen Hospitalisierung bis Tag 30 nach Randomisierung, die Rate der Re-Hospitalisierungen basierend auf der Anzahl an Re-Hospitalisierungen und die Dauer in Tagen der Re-Hospitalisierungen bis Tag 30 nach Randomisierung. Die Erfassung erfolgte in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt. Die Endpunkterheber:innen waren gegenüber der Behandlungszuweisung nicht verblindet, jedoch können die initiale Hospitalisierungsdauer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, der Anteil an Patient:innen mit einer Re-Hospitalisierung und die Dauer der Re-Hospitalisierung objektiv erhoben werden und sind nicht durch eine subjektive Einschätzung der Endpunkterheber:innen beeinflusst. Zusätzlich wurden alle Daten, die in der Studie ANNEXA-I als Verträglichkeitsendpunkt erhoben wurden, von einem unabhängigen DSMB überprüft, sodass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen wird. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Das endpunktbezogene Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patient:innen und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimsanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimsanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimsanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientnencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„Intention-to-treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: