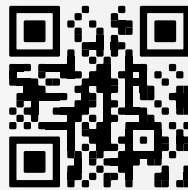




ANNEXA-I & Real-World Evidence

ONDEXXYA® – das **einzigste spezifische Antidot** für FXa-Inhibitoren mit **überlegener Wirksamkeit** gegenüber PPSB^{1-2, a-c}

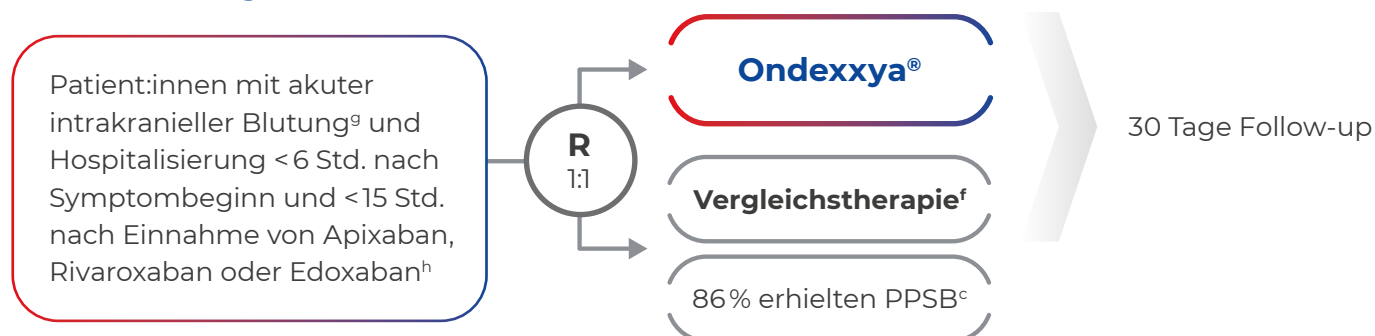


Hier die
ANNEXA-I
Vollpublikation
herunterladen

Ondexxya® ist zugelassen zur Anwendung 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.¹

ANNEXA-I: Eine multizentrische, offene Phase-IV-Studie zum direkten Wirksamkeitsvergleich von Ondexxya® vs. Vergleichstherapie^{f,2}

Studiendesign²



ANNEXA-I war nicht dafür gewertet, einen Unterschied in der Mortalität oder im functional Outcome zu zeigen.



Ausgewählte Einschlusskriterien³

- Mind. 18 Jahre
- **Akute intrazerebrale Blutung** (geschätztes Blutvolumen ≥ 0.5 und ≤ 60 ml), akut im Grosshirn radiologisch nachgewiesen
- **CT-/MRT-Scan** des Kopfes zum Nachweis der intrazerebralen Blutung < 2 Std. vor Randomisierung
- **NIHSS-Score ≤ 35** zum Zeitpunkt der Einwilligung



Ausgewählte Ausschlusskriterien³

- **Geplante Operation** < 12 Std. nach Randomisierung
- **GCS-Score < 7** zum Zeitpunkt der Einwilligung
- Erwartete **Überlebensdauer < 1 Monat**
- Kürzlich (< 2 Wochen) diagnostiziertes **thrombotisches Ereignis^e**
- Akute dekompensierte **Herzinsuffizienz/kardiogener Schock** zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Erhalt von **VKA, Dabigatran, PPSB^c, rFVIIa, gefrorenem Frischplasma oder Vollblut** innerhalb von 7 Tagen

Studienendpunkte²

Primärer Endpunkt:

Hämostatische Wirksamkeit nach 12 Stunden bei Erreichen **aller drei Kriterien:**



Hämatomvolumen
 $\leq 35\%$ Zunahme des
Hämatomvolumens vs.
Baseline, basierend auf
CT/MRT nach 12 Stunden

UND



**NIH Stroke Scale
(NIHSS)**
Veränderung von
 ≤ 6 Punkten nach
12 Stunden vs. Baseline

UND



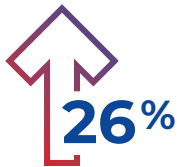
**Hämostatische
Notfalltherapie**
Keine Verabreichung
3–12 Stunden nach
Randomisierung

Wichtigster Sicherheitsendpunkt:

Auftreten von thrombotischen Ereignissen

ANNEXA-I: Ondexxya® zeigt überlegene Wirksamkeit gegenüber PPSB^{b,c,2}

Resultate²



häufigeres Erreichen einer effektiven Hämostase gegenüber PPSB^{b,c}
(relativer Anstieg; absolut 67% mit Ondexxya® vs. 53% mit PPSB^{b,c}; p=0.003)



Die Patienten unter Ondexxya® hatten weniger häufig eine Hämatomexpansion als im Vergleichsarm: **76.7%** aller mit Ondexxya® behandelten Patienten (165/215) und in **64.6%** aller Patienten (137/212) aus der Kontrollgruppe wurde **eine Hämatomexpansion von ≤35%** beobachtet (Adjusted Difference per 100 Patients, 95% KI, 12.1 (3.6 to 20.5))



Thrombotische Ereignisse traten in **27 von 263 (10.3%) Patienten** auf, die Ondexxya® und in **15 von 267 (5.6%) Patienten**, welche die Standardbehandlung erhielten (Unterschied 4.6 Prozentpunkte; 95% KI, 0.1 bis 9.2; P=0.048)

Die Überlebensrate nach 30 Tagen waren in beiden Gruppen ausgewogen:
72% Ondexxya® vs. 74% PPSB^{b,c,2}

Positives Nutzen-Risiko Verhältnis

Eine Subanalyse³, welche am International Stroke Congress im Februar präsentiert wurde, hat unter anderem die Number-to-treat (NNT) und die Number-to-harm (NNH) untersucht.

Ondexxya® zeigte dabei ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis auf³:

**NNT, um eine
Hämatomexpansion
zu verhindern:**

7.3^d

**NNH für ein
thrombotisches
Ereignis:**

25.7^d

Darüber hinaus wurde bei der European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2024 erneut gezeigt, dass Hämatomexpansion mit einem schlechteren funktionellen Outcome (mRS 4–6) und Mortalität assoziiert ist⁴ und dass eine frühzeitige Verhinderung der Hämatomexpansion Priorität haben muss.⁵ Zudem kam Hämatomexpansion viermal häufiger vor als thrombotische Ereignisse.⁴

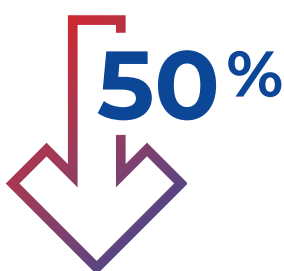
RWE-Daten: Signifikanter Mortalitätsvorteil: 50 % Risikoreduktion gegenüber PPSB^{i,6}

Mortalitätsvorteil mit Ondexxya^{®6}

Die **multizentrische, retrospektive Beobachtungskohortenstudie** untersuchte die **Krankenhausmortalität von 4'395 Patienten** in 354 US-amerikanischen Krankenhäusern, bei denen eine Antikoagulation-assoziierte schwere Blutung unter Apixaban oder Rivaroxaban mit Ondexxya[®] oder PPBS behandelt wurde im Zeitraum zwischen Mai 2018 und September 2022.



Alle Blutungen^{j,k}



Die Behandlung mit Ondexxya[®] zeigt ein

geringeres Risiko

der Krankenhausmortalität
vs. 4F-PPSB

Adjustiertes OR: 0.50

[95 % KI: 0.39–0.65; p < 0.01]

Mortalitätsvorteil mit Ondexxya[®] auch in den beiden Blutungs-Subgruppen:^k



ICH^l

45% geringeres Risiko

Adjustiertes OR: 0.55

[95 % KI: 0.39–0.76; p < 0.01]



GI-
Blutungen^m

51% geringeres Risiko

Adjustiertes OR: 0.49

[95 % KI: 0.29–0.81; p = 0.01]

Weitere Studien bestätigen den Mortalitätsvorteil von Ondexxya[®] gegenüber PPSB^{c,7–10}

Studie	Mortalitätsvorteil	
Cohen et al. ⁷	57% geringeres Risiko der 30-Tage-Mortalität vs. PPSB	Relatives Risiko: 0.43 [95 % KI: 0.29–0.63]
Sutton et al. ⁸	69% geringeres Risiko der Krankenhausmortalität vs. 4F-PPSB	Hazard Ratio: 0.31 [95 % KI: 0.14–0.71]
Coleman et al. ⁹	Niedrigste Krankenhausmortalität vs. andere Behandlungsmethoden	4 % mit Ondexxya [®] vs. 8–11% mit anderen Methoden
Costa et al. ¹⁰	64% geringere 30-Tage-Mortalität vs. 4F-PPSB (relatives Odds Ratio)	Odds Ratio: 0.36 [95 % KI: 0.13–0.98]

Schweizer Daten: RWE-Daten bestätigen Reduktion der Hämatomexpansion unter Ondexxya® im Schweizer Kontext¹¹

Individuelle Patientendatenanalyse der ANNEXA-4 und TICH-NOAC¹¹

Methoden

Analyse individueller Patientendaten aus zwei unabhängigen, prospektiven Studien: ANNEXA-4 (180 Patienten, die Ondexxya® erhielten) und TICH-NOAC (63 Patienten, die Tranexamsäure oder Placebo ± Prothrombinkomplexkonzentrat erhielten). Es wurden jeweils binäre logistische Regressionsmodelle verwendet, die für das Ausgangsvolumen des Hämatoms, das Alter, die kalibrierte Anti-Xa-Aktivität, den Zeitraum zwischen der letzten Einnahme von FXaI und dem Auftreten der Symptome bis zur Behandlung angepasst wurden.

Wirksamkeit

- Die Hämatomexpansion war unter Ondexxya® tiefer als in der TICH-NOAC Gruppe: **14% vs. 41%** (ANNEXA-4: n=24 (14%); TICH-NOAC: n=26 (41%).
- Ondexxya® war mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für Hämatomexpansion assoziiert: **67%** (aOR 0.33, 95% KI 0.13–0.80, p=0.015).

Sicherheit

- 11% der Ondexxya®-Patienten gegenüber 10% der TICH-NOAC-Patienten hatten innerhalb von 30 Tagen eine thromboembolische Komplikation (ANNEXA-4: n=20 (11%); TICH-NOAC: n=6 (10%)).
- Es konnte keine Assoziation zwischen Ondexxya® und thromboembolischen Ereignissen gefunden werden (aOR 0.70, 95% KI 0.16–3.12, p=0.641).

Ondexxya® – das einzige spezifische Antidot zur Umkehrung der FXa-Aktivität¹

- Ondexxya® hat im Vergleich zur üblichen Behandlung eine **überlegene hämostatische Wirksamkeit** gezeigt²
- **95% signifikante Reduktion der FXa-Inhibitor-Aktivität** gegenüber 27% mit PPSB^{b,c,2}
- In mehreren RWE-Studien wurde ein **Mortalitätsvorteil** festgestellt⁷⁻¹⁰

Welche Patienten würden Sie mit Ondexxya® behandeln?

3F-PCC: 3-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat, **4F-PCC:** 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat, **4F-PPSB:** 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat, **CKD:** chronische Nierenerkrankung, **CT:** Computertomografie, **DIC:** disseminierte intravasale Koagulopathie, **DNR:** Do-not-resuscitate, **FXa:** Faktor Xa, **GI:** gastrointestinal, **GCS:** Glasgow Coma Scale, **ICH:** intrakranielle Blutung, **KI:** Konfidenzintervall, **LE:** Lungenembolie, **MI:** Myokardinfarkt, **MRT:** Magnetresonanztomografie, **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale, **NNT:** Number needed to treat, **NNH:** Number needed to harm, **OR:** Odds Ratio, **PPSB:** Prothrombinkomplex-Konzentrat, **rFVIIa:** rekombinanter Faktor VIIa, **RWE:** Real-World-Evidence, **TVT:** tiefe Venenthrombose, **VKA:** Vitamin-K-Antagonist.

a Ondexxya® ist zugelassen zur Anwendung 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.¹ **b** 14.5% der Kohorte erhielten als Vergleichstherapie nicht PPSB. **c** Keine Unterscheidung zwischen 3F-PCC und 4F-PCC. **d** Berechnet auf Basis von Shoamanesh et al.³ **e** Oder klinisch relevante Symptome von einem der folgenden: venöse Thromboembolie (z. B. TVT, LE, zerebrale Venenthrombose), Myokardinfarkt, DIC, zerebrovaskulärer Insult, transiente ischämische Attacke, akutes Koronarsyndrom oder arterielle systemische Embolie. **f** Die Vergleichstherapie – Standardbehandlung – umfasste jegliche Therapie(n) (einschliesslich keine Therapie) mit Ausnahme von Andexanet alfa, die < 3 Std. nach der Randomisierung verabreicht wurde(n) und die der Prüfarzt/die Prüfarztin bzw. der/die verabreichende Arzt/Ärztin für angemessen hielt. **g** Akute intrazerebrale Blutung (geschätztes Blutvolumen ≥ 0.5 und ≤ 60 ml), im Grosshirn radiologisch nachgewiesen (CT/MRT-Scan des Kopfes) < 2 Std. vor Randomisierung. Ausschlusskriterien: geplante Operation < 12 Std. nach Randomisierung, GCS-Score < 7 zum Zeitpunkt der Einwilligung, erwartete Überlebensdauer < 1 Monat, kürzlich (< 2 Wochen) diagnostiziertes thrombotisches Ereignis (oder klinisch relevante Symptome von einem der folgenden: venöse Thromboembolie – z. B. TVT, LE, zerebrale Venenthrombose – Myokardinfarkt, DIC, zerebrovaskulärer Insult, transiente ischämische Attacke, akutes Koronarsyndrom oder arterielle systemische Embolie), akute dekompensierte Herzinsuffizienz/kardiogener Schock zum Zeitpunkt der Randomisierung. **h** In der Schweiz ist Ondexxya® nur für Patient:innen zugelassen, die Apixaban oder Rivaroxaban einnehmen.¹ **i** Patient:innen wurden mit 4F-PPSB behandelt. **j** N = 4'128 mit 352 Ereignissen. **k** Für die multivariable logistische Regressionsanalyse wurden alle Patient:innen, bei denen der mentale Zustand unbekannt war, und diejenigen, die der Gruppe «andere Blutungen» (einschliesslich heterogener Blutungsarten/-orte) zugeordnet waren, nicht einbezogen. Multivariable logistische Regression adjustiert nach Alter; Geschlecht; systolischer Blutdruck; mentaler Zustand; DNR-Anordnung; komorbide Lebererkrankung, CKD, Herzinsuffizienz und Diabetes; Zeit seit der letzten Antikoagulansdosis; Zeit bis zur Verabreichung und Zeitpunkt der Datenerfassung. Bei der Analyse der Gesamtkohorte wurde zusätzlich nach Blutungsort; traumatische vs. spontane ICH-Blutungen adjustiert. Bei der Subgruppenanalyse der ICH-Blutungen wurde ebenfalls nach traumatische vs. spontane ICH-Blutungen adjustiert. **l** N = 1'283 mit 235 Ereignissen. **m** N = 2'457 mit 85 Ereignissen.

Referenzen: **1.** Fachinformation Ondexxya®, www.swissmedinfo.ch. Stand der Information: Juni 2023. **2.** Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. N Engl J Med, 2024;390(19):1745-1755. doi:10.1056/NEJMoa2313040. **3.** Shoamanesh A. et al., Predictors of hematoma expansion and response to Andexanet Alfa in ANNEXA-I, Presented (LB19) at International Stroke Conference February 7-9, 2024; Phoenix, Arizona, USA. **4.** Seiffge D. et al., Clinical Consequences of Haematoma Expansion and Thrombotic Events in Patients With Factor Xa Inhibitor-associated ICH in ANNEXA-I, presented at the European Stroke Organisation Congress, 15. – 17. May 2024, Basel, Switzerland. **5.** Hauptenthal D, Schwab S, Kuramatsu JB. Hematoma expansion in intracerebral hemorrhage - the right target?. Neurol Res Pract. 2023;5(1):36. Published 2023 Jul 27. doi:10.1186/s42466-023-00256-6. **6.** Dobesh PP, Fermann GJ, Christoph MJ, et al. 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. 2023;7(6):102192. **7.** Cohen et al. "Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding." Journal of the American College of Emergency Physicians open vol. 3,2 e12655. 5 Mar. 2022. **8.** Sutton et al. "Real-world clinical outcomes among US Veterans with oral factor Xa inhibitor-related major bleeding treated with andexanet alfa or 4-factor prothrombin complex concentrate." Journal of thrombosis and thrombolysis vol. 56,1 (2023). **9.** Coleman CI et al., Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study Future Cardiol 2021; 17:127-135. **10.** Costa OS et al., Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis Crit Care 2022; 26:180. **11.** Siepen BM, Polymeris A, Shoamanesh A, et al. Andexanet alfa versus non-specific treatments for intracerebral hemorrhage in patients taking factor Xa inhibitors - Individual patient data analysis of ANNEXA-4 and TICH-NOAC. Int J Stroke. Published online March 8, 2024. doi:10.1177/17474930241230209.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation Ondexxya® auf www.swissmedinfo.ch.

Ondexxya® 200 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **Z:** 200 mg Andexanet alfa corresp. 10 mg/ml; **I:** Bei Erwachsenen, die mit direkten Faktor Xa-Inhibitoren (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist; **D:** Aufhebung der Apixaban- bzw. Rivaroxaban-Wirkung; Apixaban Dosis ≤ 5 mg und/oder vor mehr als 8 h bzw. Rivaroxaban Dosis ≤ 10 mg und/oder vor mehr als 8 h: initial 400 mg (Bolus 30 mg/min über 15 Min.), dann 4 mg/min über 120 Min.; Apixaban Dosis > 5 mg oder nicht bekannt und vor weniger als 8 h bzw. Rivaroxaban Dosis > 10 mg oder nicht bekannt und vor weniger als 8 h: initial 800 mg (Bolus 30 mg/min über 30 Min.), dann 8 mg/min über 120 Min.; **KI:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe, bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine; **W:** Überwachung der Behandlung hauptsächlich anhand klinischer Parameter, die auf Ansprechen (Erreichung einer Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (erneute Blutung) und/oder UAWs (z.B. thromboembolische Ereignisse) hinweisen, Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose, Kombination mit Prothrombinkomplex-Konzentraten, rekombinantem Faktor VIIa, gefrorenem Frischplasma, Vollblut und Heparin vermeiden; **IA:** Heparin; **SS:** Keine Erfahrung bei schwangeren/stillenden Frauen, daher bei Schwangeren nicht empfohlen, Stillen unterbrechen; **UW:** sehr häufig: Hitzewallungen, Wärmegefühl, vorübergehende Anstiege von D-Dimer und Prothrombinfragmenten F1+2; häufig: Urtikaria, orthostatischer Schwindel, Kopfschmerz, ischämischer Schlaganfall, Palpitationen, Husten, Dyspnoe, abdominale Beschwerden oder Schmerzen, Mundtrockenheit, Geschmacksstörung, Übelkeit, Pruritus, generalisierter Pruritus, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Brustkorbbeschwerden, Hyperhidrose, peripheres Kältegefühl, Fieber; **Abgabekategorie A** (befristete Zulassung); **Zul-Inh.:** AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar; www.astrazeneca.ch; Die vollständige Fachinformation ist publiziert auf www.swissmedinfo.ch, **Stand der Information:** Juni 2023. Fachpersonen können die genannten Referenzen bei AstraZeneca AG anfordern. CH-8084_01/2024