

# Medicinrådets vurdering af andexanet alfa til behandling af patienter, som modtager direkte faktor Xa-hæmmer og har livstruende eller ukontrolleret blødning



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	28. april 2021
Dokumentnummer	112850
Versionsnummer	1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>7</b>
3.1	Livstruende og ukontrollerede blødninger .....	7
3.2	Andexanet alfa .....	8
3.3	Nuværende behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>11</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur .....	11
5.1.2	Gennemgang af studier.....	12
5.1.3	Databehandling og analyse.....	14
5.1.4	Evidensens kvalitet .....	17
5.1.5	Effektestimater og kategorier .....	18
5.1.6	Fagudvalgets konklusion.....	25
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>26</b>
6.1	Mulig protrombotiske effekt af andexanet alfa.....	26
6.2	Rekruttering af patienter med intrakranielle blødninger .....	26
6.3	Dødelighed hos patienter med intrakranielle blødninger og andre type blødninger.....	26
6.4	Virkningsvarigheden .....	27
6.5	Risiko for indikationsskred.....	27
6.6	Praktisk håndtering af andexanet alfa .....	27
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>28</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>29</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>33</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>35</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>36</b>
	Bilag 1: Oversigt over inkluderede PKK-studier.....	36
	Bilag 2: Matching-kriterier ( <i>propensity score matching</i> ) for sammenligning af data fra ORANGE og ANNEXA-4.....	38



Bilag 3: Effektestimater for dødelighed i PKK-studier .....	39
---	----

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af andexanet alfa sammenlignet med nuværende standardbehandling i form af protrombinkomplekskoncentrat (PKK) ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metode.

Ud fra det foreliggende datagrundlag er det ikke muligt at konkludere, om andexanet alfa er en lige så god og sikker behandling som komparatoren PKK.

Medicinrådet lægger vægt på bekymringen for forkert anvendelse på grund af praktiske udfordringer ved håndteringen, som i kombination med den forhøjede risiko for trombose udgør en risiko for patienterne i forhold til behandling med PKK.



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>AK:</b>	Antikoagulation
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>DOAK:</b>	Direkte orale antikoagulantia
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ISTH:</b>	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PKK:</b>	Protrombinkomplekxkoncentrat
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af andexanet alfa til patienter, som modtager direkte faktor Xa-hæmmer og har livstruende eller ukontrolleret blødning, er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Alexion Pharma. Medicinrådet modtog ansøgningen den 24. august 2020, som er blevet suppleret med data den 11. december 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af andexanet alfa sammenlignet med protrombinkomplekskoncentrat til patienter, som modtager direkte faktor Xa-hæmmer og har livstruende eller ukontrolleret blødning?*

### 3.1 Livstruende og ukontrollerede blødninger

Blodets evne til at størkne, koagulationen, er en nøje reguleret proces, som aktiveres ved vævsskader. Blodkoagulationen er kompleks og består af en kaskade af reaktioner, der aktiveres for at stoppe blødninger. Koagulationssystemet består både af en cellulærkomponent (blodplader) og en proteinkomponent (koagulationsfaktorer). I tillæg til koagulationsfaktorerne er der ligeledes en række proteiner, der fungerer regulerende for koagulationen. Normalt er der en balance mellem disse processer, som forhindrer omfattende blødninger eller uønsket blodproppdannelse. Ved ubalance i systemet vil man enten få en blødningstendens, så man bløder lettere, og blødningerne standser ikke så hurtigt som normalt, eller man kan få en øget risiko for blodpropper.

Antikoagulationsbehandling (AK-behandling) gives til patienter med en øget risiko for at danne blodpropper, f.eks.: 1) ved forebyggelse af slagtilfælde hos patienter med atrieflimmer og/eller kunstige hjerteklapper; 2) ved behandling og sekundær forebyggelse af venøse blodpropper eller; 3) ved forebyggelse af venøse blodpropper hos patienter i øget risiko, f.eks. grundet operation [1]. De forskellige AK-behandlinger adskiller sig ved, hvor de indvirker på koagulationskaskaden for at modvirke, at patienten danner blodpropper. AK-behandling giver en øget blødningstendens, herunder en øget risiko for morbiditet og mortalitet som følge af alvorlige blødninger. Blødninger kan være alvorlige, hvis patienten mister meget blod, eller hvis blødningen opstår et kritisk sted, f.eks. i kraniet eller øjet.

Oral AK-behandling kan bestå af enten et direkte oralt antikoagulantium (DOAK) eller en vitamin K-antagonist (VKA-behandling). Risikoen for en alvorlig blødning varierer mellem forskellige AK-behandlinger. Generelt rapporterer studier lavere blødningsfrekvens, og særligt en reduktion i intrakranielle blødninger, ved DOAK-behandling end ved VKA-behandling [2]. På baggrund af at DOAK-behandling har vundet stort indpas [3], er DOAK-associerede blødninger dog en voksende problematik.





Randomiserede undersøgelser og observationelle studier har fundet, at alvorlige blødninger sker i 2-3,5 % af alle patienter pr. år behandlet med DOAK. Risikoen for intrakranielle blødninger anslås til ca. 0,3-0,5 % pr. patientår [4,5]. Gastrointestinale blødninger udgør op til 56 % af de alvorlige blødninger hos patienter i DOAK-behandling, hvorimod intrakranielle blødninger udgør en mindre andel, ca. 8-16 % [1].

Patienter med øget risiko for trombose, som er i AK-behandling og får en alvorlig blødning, har en stærkt øget dødelighed og risiko for trombose, når AK-behandlingen pauseres eller reverseres. Patienter med atrieflimren i behandling med DOAK, der får en alvorlig blødning, har en dødelighed på mellem 15-20 % indenfor 30 dage, og dødeligheden er op til ca. 50 % for patienter med intrakranielle blødninger [1]. Den høje dødelighed skyldes patienternes underliggende sygdom, selve blødningen og den øgede risiko for blodpropper som følge af seponering af AK-behandlingen.

Andexanet alfa er rettet mod revertering af effekten af en undergruppe af DOAK, kaldet direkte faktor Xa-hæmmere (FXa-hæmmer), herunder specifikt de to mest anvendte DOAKs i Danmark, rivaroxaban og apixaban [3]. Fagudvalget anslår, at ca. 80.000 patienter aktuelt er i behandling med rivaroxaban og apixaban. Under antagelse af en hændelsesrate for alvorlige blødninger på 2-3,5 % vil 1.600-2.800 patienter årligt få alvorlig direkte FXa-hæmmerassocieret blødning. Heraf vil kun en lille andel have livstruende eller ukontrollerede blødninger og dermed være kandidater til akut reverteringsbehandling. Fagudvalget anslår, at dette gælder for 10 %, svarende til 160-280 patienter årligt. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at dette estimat er forbundet med nogen usikkerhed, særligt da estimatet forudsætter, at anvendelsen af andexanet alfa udelukkende forbeholdes den godkendte indikation.

## 3.2 Andexanet alfa

Andexanet alfa er indiceret til voksne patienter, der behandles med en direkte FXa-hæmmer (apixaban eller rivaroxaban), når der er behov for revertering af lægemidlernes anti-koagulerende virkning på grund af livstruende eller ukontrolleret blødning.

Andexanet alfa er en rekombinant modificeret variant af human faktor Xa, som kompetitivt kan binde faktor Xa-hæmmere og dermed ophæve deres hæmmende virkning på faktor Xa. Andexanet alfa er derudover modificeret således, at lægemidlet i modsætning til naturligt FXa ikke kan omdanne protrombin til trombin, da dette ville medføre en stærk protrombotisk effekt. Derudover kan andexanet alfa binde til tissue factor pathway inhibitor (TFPI), hvis funktion er at hæmme de tidlige stadier af koagulationen. Interaktionen mellem andexanet alfa og TFPI samt den kliniske betydning heraf er ufuldstændigt karakteriseret [6]. Det er derfor uklart, om interaktionen mellem andexanet alfa og TFPI kan medvirke til en uønsket protrombotisk effekt [6].

Andexanet alfa kan gives i tillæg til den understøttende behandling, jf. afsnit 4.1, efter et doseringsprogram (tabel 1), der afhænger af dosis af FXa-hæmmeren samt tid siden sidste dosering, idet FXa-hæmmere har halveringstider på 5-12 timer. Ud fra dette bestemmes det, om patienten skal have behandling med en lav eller høj dosis af andexanet alfa. Andexanet alfa gives som en intravenøs bolusinfusion af ca. 30 mg/min.



over 15 minutter (lav dosis) eller 30 minutter (høj dosis) efterfulgt af kontinuert infusion af 4 mg/min. (lav dosis) eller 8 mg/min. (høj dosis) i 2 timer (tabel 2). Hvis dosis af direkte FXa-hæmmer er ukendt, og/eller tid siden sidste dosis er ukendt, gives der som udgangspunkt en høj dosis andexanet alfa (tabel 1). Fagudvalget vurderer, at over halvdelen af patienterne vil blive behandlet med høj dosis andexanet alfa, da det i den akutte situation vil gælde, at enten dosis af FXa-hæmmer eller tid siden sidste dosis vil være ukendt.

**Tabel 1. Doseringsprogram for andexanet alfa baseret på sidst anvendte dosis DOAK**

DOAK*	DOAK senest administreret dosis	Tidspunkt for sidst administreret DOAK-dosis inden andexanet alfa administreres	
		< 8 timer/ ukendt	≥ 8 timer
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Lav dosis	Lav dosis
	> 10 mg /ukendt	Høj dosis	
Apixaban	≤ 5 mg	Lav dosis	
	> 5 mg /ukendt	Høj dosis	
Enoxaparin**	≤ 40 mg	Lav dosis	
	> 40 mg /ukendt	Høj dosis	
Edoxaban**	≤ 30 mg	Lav dosis	
	> 30 mg /ukendt	Høj dosis	
Ukendt	ukendt	Høj dosis	

\*Opdateret doseringsprogram jf. protokolændring nr. 4.

\*\* Andexanet alfa er ikke indiceret til patienter behandlet med enoxaparin eller edoxaban, idet der ikke forlægger tilstrækkeligt data for disse.

**Tabel 2. Dosering for andexanet alfa**

Andexanet alfa dosis	IV initial bolus	IV kontinuerlig infusion
Lav dosis	400 mg initial bolus (30 mg/min)	480 mg kontinuerlig infusion i 120 minutter (4 mg/min)
Høj dosis	800 mg initial bolus (30 mg/min)	960 mg kontinuerlig infusion i 120 minutter (8 mg/min)

Andexanet alfa blev tildelt en betinget markedsføringstilladelse i 2019 under handelsnavnet Ondexxya. EMA har stillet krav om, at der foretages et studie, der kun inkluderer patienter med intrakranielle blødninger.

### 3.3 Nuværende behandling

Behandling af alvorlig blødning indsættes tidligst muligt og retter sig mod at stoppe blødningen med symptomatisk behandling, samtidig med at kirurgisk kontrol af blødningen søges sikret. Derudover overvejes revertering af den antikoagulerende effekt af pågående AK-behandling. Dette ud fra en individuel vurdering af fordele/risici relateret til blødningens karakter og til indikationen for lægemidlet, idet revertering fjerner den beskyttende antikoagulerende effekt, og derved øges risikoen for blodpropper.

Revertering af AK-behandling kan være specifik eller uspecifik. Til specifik revertering kan anvendes en antidot med direkte neutraliserende effekt på AK-behandlingen, hvis en sådan er tilgængelig. Til uspecifik revertering kan anvendes prohæmostatika (f.eks. tilførsel af koagulationsfaktorer) til hel eller delvis normalisering af koagulationen.



Direkte FXa-hæmmere (i denne kontekst apixaban og rivaroxaban) har ikke tidligere haft en specifik antidot. Den nuværende behandling af alvorlige blødninger associeret med direkte FXa-hæmmere kan bestå af følgende elementer:

- stop behandling med FXa-hæmmer
- foretag relevant laboratorieundersøgelser til udelukkelse af andre årsager til blødning i henhold til DSTH's blødningsapp (DSTH bridging), f.eks. NOAK-TEG, trombocytal og nyretal
- indled understøttende behandling med blodprodukter og væske
- supplér eventuelt med lægemidler til at hæve blodtrykket, tranexamsyre eller lokal hæmostatika.

Ved synlig blødning foretages kirurgisk kontrol af blødning. Ovenstående punkter kaldes herefter samlet "understøttende behandling". Derudover overvejes uspecifik revertering af den antitrombotiske behandling ved at give protrombinkomplekskoncentrat (PKK) 25-50 IE/kg [7,8], der består af en række forskellige koagulationsfaktorer.

Indikationen for PKK er: "behandling af blødning og perioperativ profylakse af blødning ved erhvervet mangel på vitamin-K-afhængige-koagulationsfaktorer, som f.eks. ved mangel forårsaget af behandling med vitamin K-antagonister (*red. VKA-behandling*) eller i tilfælde af overdosering med vitamin K-antagonister, når der kræves en hurtig korrektion af mangeltilstanden"[9].

PKK er primært tiltænkt revertering af VKA-behandlede patienter, hvor dannelsen af vitamin-K-afhængige -koagulationsfaktorer er hæmmet. Hos patienter behandlet med direkte FXa-hæmmer opstår der en erhvervet funktionel mangel på koagulationsfaktoren Xa (vitamin-K-afhængig-koagulationsfaktor), fordi faktor Xa bindes af FXa-hæmmerne. Dermed vurderer fagudvalget også, at anvendelse af PKK til patienter behandlet med FXa-hæmmere falder indenfor indikationen. Det er vist, at tilførslen af PKK kan genetablere koagulationen hos patienter behandlet med FXa-hæmmere, målt ved at trombindannelsen normaliseres efter indgivelsen af PKK [10]. Anvendelse af PKK ved direkte FXa-hæmmerassocierede blødninger betragtes derfor farmakologisk velbegrunderet. Ansøger har tilkendegivet, at de mener, at PKK-behandling til behandling af FXa-hæmmerassocieret blødning er en *off-label*-behandling, men med ovenstående argumenter mener fagudvalget, at PKK udgør standardbehandlingen i Danmark, og at anvendelse af PKK til FXa-hæmmerassocierede blødninger falder indenfor indikationen.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende andexanet alfa til patienter, som modtager direkte faktor Xa-hæmmer og har livstruende eller ukontrolleret blødning, beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. I alt 181 publikationer blev screenet baseret på titel og abstract, og 42 publikationer blev screenet baseret på fuldtekstartikler. Ansøger udvalgte 23 fuldtekstartikler (4 publikationer fra 3 studier med data for andexanet alfa) og 19 artikler med data for PKK. Herudover har ansøger identificeret 4 sammenlignende analyser, hvoraf 3 er upublicerede. Den ene upublicerede analyse indeholder data fra yderligere ét PKK-studie (ORANGE), som Medicinrådet derfor også har inkluderet. Den ene upublicerede analyse (Altevers, 2017) er ekskluderet af Medicinrådet pga. manglende relevans for vurderingen. Fagudvalget har valgt at inkludere de to øvrige upublicerede analyser for at øge datagrundlaget for en sammenligning med PKK. Ansøger oplyser at begge analyser planlægges publiceret i løbet af 2021. Tabel 3 indeholder en oversigt over de identificerede studier.

**Tabel 3. Oversigt over inkluderede studier. Grå række indikerer, at studiet ikke indgår i vurderingen. \*Data fra studiet indgår i en upubliceret analyse.**

Publikationer	Klinisk studie	Population	Intervention	Studieår
<i>Publicerede data</i>				
Connolly, S.J., et al., Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med, 2016. 375(12): p. 1131-41.	ANNEXA-4 (NCT02329327)	Patienter behandlet med FXa-hæmmer (apixaban, rivaroxaban, edoxaban eller enoxaparin), som oplevede associeret akut livstruende eller ukontrolleret blødning	Andexanet alfa	2015-2018
Connolly, S.J., et al., Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med, 2019. 380(14): p. 1326-1335.				
Stevens, V.M., et al., Coagulation Factor Xa (Recombinant), Inactivated-Zhzo (Andexanet Alfa) Hemostatic Outcomes and Thrombotic Event Incidence at an Academic Medical Center. Clin Appl Thromb Hemost, 2019. 25: p. 1076029619896619.	Stevens et al.	Patienter behandlet med andexanet alfa	Andexanet alfa	2018-2019
Brown, C.S., et al., Real-world utilization of andexanet alfa. Am J Emerg Med, 2019.	Brown et al. (NCT02329327)	Patienter behandlet med andexanet alfa	Andexanet alfa	2018-2019
Green et al., A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). Haematologica, 2018. 103(4): p. 738-745.	ORANGE*	Patienter i AK-behandling indlagt efter en livstruende eller ukontrolleret blødning	PKK	2013-2016



Publikationer	Klinisk studie	Population	Intervention	Studieår
Gerner, S.T., et al., Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. <i>Ann Neurol</i> , 2018. 83(1): p. 186-196.	RETRACE II* (NCT03093233)	Patienter med intrakraniell blødning associeret med behandling med K-vitamin eller orale antikoagulantia	PKK	2011-2015
18 andre PKK-studier, se bilag 1 for oversigt	-	-	PKK	
Coleman 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 <i>Future medicine</i> , 2020.	Coleman et al.	Patienter, som specifikt modtog en Fxa-hæmmer inden indlæggelse, herunder både andexanet alfa og PKK	Andexanet alfa og PKK	2016-2019
<b>Ikke-publicerede data</b>				
ANNEXA-4 compared to ORANGE	-	-	Andexanet alfa og PKK	-
ANNEXA-4 compared to RETRACE II	-	-	Andexanet alfa og PKK	-
Altevers et al., Major and Life-Threatening Bleeds ON Anticoagulation Therapy – Patient Numbers and Outcomes in Germany in 2017.	Altevers et al.	-	-	2016-2017

### 5.1.2 Gennemgang af studier

#### ANNEXA-4

ANNEXA-4 var et fase IIIb/IV, prospektivt, ublindt enkeltarmstudie designet til at evaluere effekten og sikkerheden af andexanet alfa som en antidot til Fxa-hæmmere. Studiedeltagere omfattede patienter behandlet med Fxa-hæmmer (apixaban, rivaroxaban, edoxaban eller enoxaparin), som oplevede associeret akut livstruende eller ukontrolleret blødning. Studieårene løb fra 2015-2018. I alt blev 352 voksne patienter inkluderet i ANNEXA-4 til at modtage andexanet alfa (alle inkluderet i *safety*-population). Af disse indgik 254 patienter i evalueringen af effekt. 87 patienter blev ekskluderet fra effektanalysen fordi deres anti-FXa-koncentration var for lav eller manglede. 11 blev ekskluderet, fordi de ikke opfyldte kriterier for blødning.

Der er foretaget et væsentligt antal protokolændringer undervejs i ANNEXA-4-studiet, som kan bidrage til usikkerheder i effektestimaterne. Midtvejs i studiet blev inklusionskriterierne ændret, så flere patienter med intrakraniell blødning blev inkluderet. Patienter med intrakraniell blødning udgør mere end 60 % af studiets population. Studiets to primære endepunkter for effekt var den procentvise ændring i antifaktor Xa-aktivitet og andelen af patienter med fremragende eller god hæmostatisk effekt (vurderet af en uafhængig bedømmelseskommité ud fra præspecificerede kriterier) efter 12 timer. Endepunkter for sikkerhed var dødelighed efter 30 dage (ændret fra oprindeligt 45 dage), trombotiske hændelser og antistofudvikling mod andexanet alfa eller faktor X og Xa.

Fagudvalget noterer sig, at en mindre andel af patienterne modtog behandling med FXa-hæmmer i form af enoxaparin eller edoxaban, og at disse patienter indgår i de samlede



effektestimater for ANNEXA-4, selvom andexanet alfa kun er indiceret til patienter behandlet med apixaban og rivaroxaban. Fagudvalget finder dog, at der er tale om et fåtal af patienter, som ikke forventes at ændre effektestimaterne væsentligt. Udover mangel på en kontrol i studiet er en betydelig begrænsning af ANNEXA-4 de begrænsende inklusions- og eksklusionskriterier, som frasorterede patienter med den dårligste prognose og indebærer risiko for at påvirke overførbareheden af resultaterne til den danske population. Et eksklusionskriterie i ANNEXA-4, som kan have betydning for resultaternes overførbarehed til en dansk population, var 'forventet overlevelse mindre end en måned'. Vurderingen blev foretaget af den behandlende læge ud fra ikke oplyste kriterier. ANNEXA-4 ekskluderede også personer, der havde en *Glasgow coma score* (GCS) < 7, eller patienter der var kandidater til invasiv kirurgi inden for 24 timer (ændret til 12 timer undervejs). Minimalt invasive procedurer som f.eks. bronkoskopi, endoskopi og anlæggelse af centralt venekateter (CVK) var tilladt.

#### Stevens et al.

Dette studie var et retrospektivt kohortestudie af 13 patienter behandlet med andexanet alfa. Det primære endepunkt var hæmostatisk effektivitet 12 timer efter andexanet alfa-behandling. Tromboemboliske hændelser og 30-dages dødelighed blev også vurderet.

#### Brown et al.

Retrospektivt studie af serie af kasuistikker (*case series*) af 25 patienter behandlet med andexanet alfa mellem juli 2018 og 29. april 2019 på akademiske centre under Mayo Clinic i USA. Oplysninger om demografi, AK-behandling og reversering samt scanningsbilleder af hjernen blev indsamlet. Studiets primære endepunkter var stabilitet af hæmatom for intrakraniell blødning og hæmostatisk effektivitet for patienter, der gennemgår kirurgiske procedurer. Sekundære endepunkter var tromboemboli og 30-dages dødelighed.

#### ORANGE

ORANGE var et prospektivt kohortestudie, der indsamlede oplysninger fra britiske hospitaler i årene 2013-2016. Studiedeltagere omfattede patienter i AK-behandling indlagt efter en livstruende eller ukontrolleret blødning. Informationer indsamlet inkluderede patienters baselineegenskaber, type AK-behandling, komorbiditeter og klinisk udfald af behandling efter 30 dage, død eller udskrivning, alt efter hvilken begivenhed der optrådte først. I et understudie af ORANGE, hvor patienterne var i behandling med DOAK, blev der indsamlet oplysninger om komorbiditeter, blødningssteder, hæmatologiske laboratorieresultater, håndtering af blødning og først optrædende event inden for 30 dage (død, udskrivning eller fortsat indlæggelse). Upubliceret data fra studiet er inkluderet i en upubliceret indirekte sammenligning med data fra ANNEXA-4.

#### RETRACE II

RETRACE var en retrospektiv kohortestudie, der indsamlede oplysninger fra plejecentre i Tyskland i årene 2011-2015. RETRACE II var et opfølgende studie til RETRACE I, der undersøgte en lignende kohorte fra 2006-2010. Studiedeltagere omfattede patienter med intrakraniell blødning associeret med behandling med K-vitamin eller orale anti-koagulantia. Endepunkterne omfattede hæmatomforstørrelse, intrakraniell og ekstra-





kraniel komplikation, dødelighed på hospitalet, dødelighed efter tre måneder, volumenændring af intrakraniell blødning, utilstrækkelig hæmostase og modificeret Rankin-skala (mRS). Studiet inkluderer upubliceret data, som indgår i en upubliceret indirekte sammenligning med undergruppen af patienter med intrakraniell blødning fra ANNEXA-4.

#### Coleman et al.

Dette studie er en retrospektiv undersøgelse af elektroniske patientjournaler fra USA indsamlet mellem januar 2016 og september 2019, hvor blødninger relateret til orale faktor Xa-hæmmere blev behandlet med enten andexanet alfa og PKK. Informationer indsamlet fra patientjournaler inkluderede patientalder ved indlæggelse, køn, blødningstype (gastrointestinalblødning, intrakraniell blødning, kritisk kompartmentblødning (blødning i thorax, underliv, retroperitoneum eller bækken, der ikke kunne behandles med kompression), uspecificeret traumatisk blødning eller andet) længde af hospitalsophold og plejeniveau (indlæggelse versus akutmodtagelse), antikoagulantia administreret før blødning, reverserings- eller genopfyldningsmiddel (f.eks. plasma) og dødelighed på hospitalet.

#### PKK-studier

For komparatoren PKK har ansøger indsendt 15 retrospektive studier [11–25] og 4 prospektive studier [26–29]. Disse studier havde alle forskellige populationer, stor variation i dosering og forskelle i endepunkter. En oversigt over studierne er præsenteret i bilag 1.

### 5.1.3 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse beskrevet og herudover præsenteres tilgængelige data for hvert effektmål.

Ansøger har indsendt det datagrundlag, de vurderer, er i bedst mulig overensstemmelse med protokollen. Samlet set vurderer fagudvalget, at datagrundlaget er mangelfuldt, hvad angår sammenligning med en kontrol, herunder den definerede komparator PKK. Alle kliniske studier af andexanet alfa bestod af én studiearm. Det er derfor ikke muligt at foretage nogen direkte sammenligning mellem andexanet alfa og komparator i *head-to-head* kliniske studier. Der foreligger data for andexanet alfa og PKK indhentet retrospektivt fra patientjournaler i Coleman et al. Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning ved hjælp af *propensity matched score* af andexanet alfa og PKK på baggrund af upublicerede data fra ORANGE og RETRACE II (sidstnævnte kun for undergruppen med intrakraniell blødning). Der er væsentlige forskelle mellem studiepopulationerne på tværs af studier, og en række af effektmålene er opgjort anderledes end efterspurgt i protokollen. Sammenligneligheden af studierne og tilhørende studiepopulationer er diskuteret i dette afsnit. En oversigt over studiekarakteristikker og tilgængelige data, som er relevant for vurderingen, fremgår af tabel 4. Der er i vurderingen foretaget en deskriptiv gennemgang af tilgængelige data og sammenlignende analyser for hvert effektmål.



**Tabel 4. Studiekarakteristikker og tilgængelige data, som er relevant for vurderingen**

	ANNEXA-4	ORANGE	RETRACE II	Coleman et al.	PKK-studier (pooled)	Stevens et al.	Brown et al.
Design	fase IIIb/IV, ublindet enkeltarm-studie	Prospektivt kohortestudie	Retrospektivt kohortestudie	Retrospektiv undersøgelse af patient-journaler	15 retrospektive og 4 prospektive observationelle studier	Retrospektiv kohortestudie	Retrospektiv observation el. case studie
Deltagere	352	2192*	146	1075		13	25
Population (blødningstype)	Alle	Alle	Intrakranielle	Alle	Alle	Alle	Alle (+ som forebyggende behandling inden operation)
Intervention	Andexanet alfa	PKK	PKK	PKK	PKK	Andexanet alfa	Andexanet alfa
Komparator	-	- (andexanet alfa i upubl. analyse)	- (andexanet alfa i upubl. analyse)	Andexanet alfa	-/andre	-	-
Opfølgningstid (median, min-maks.)	30 dage	30 dage eller indtil udskrivning	3 måneder	Indtil udskrivning	X	30 dage	30 dage
Tilgængelige data							
Dødelighed	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Komplikationer**	✓	-	✓	-	-	-	-
Hæmostase-kontrol***	✓	-	-	-	✓	✓	-
Sikkerhedsaspekter****	✓	✓	✓	✓	-	-	-
Livskvalitet	-	-	-	-	-	-	-

\* Alle blødninger associeret med warferin eller DOAK. Kun DOAK-associerede blødninger er medtaget i de upublicerede analyser, der inkluderer ORANGE.

\*\* Kun patienter med intrakranielle blødninger.

\*\*\* Kun patienter uden intrakranielle blødninger.

\*\*\*\* Sikkerhedsdata er beskrevet med udgangspunkt i EPAR'en for andexanet alfa.

### Sammenlignelighed af studier og studiepopulationer

De væsentligste baselinekarakteristika fremgår af tabel 5, og studiernes sammenlignelighed er beskrevet herunder.

#### ANNEXA-4 og ORANGE, upubliceret indirekte analyse

I ANNEXA-4 var der mange eksklusionskriterier vedrørende patienternes forventede prognose, blødningens karakter, tidligere trombotiske events m.m. ANNEXA-4 inkluderede derfor en snævrere population end ORANGE, som omfattede patienter i behandling med et oralt antikoagulant, og som oplevede en livstruende eller ukontrolleret blødning. Fagudvalget vurderer, at patienterne, der indgår i ORANGE, er mere repræsentative for patienter i dansk klinisk praksis sammenlignet med studiepopulationen i ANNEXA-4. De forskellige kriterier i de to studier påvirker studiernes sammenlignelighed, og fagudvalget vurderer, at patientpopulationernes prognose kan have været forskellige, hvilket kan påvirke effektestimaterne for især 30-dages dødelighed. Patienter, der oprindeligt blev betragtet som kandidater til operation, vil f.eks. have en dårligere prognose. En markant





andel af patienter i ANNEXA-4 har intrakraniell blødning, hvilket også begrænser sammenligneligheden af populationerne.

#### ANNEXA-4 og RETRACE II, upubliceret indirekte analyse

Den indirekte sammenligning af ANNEXA-4 og RETRACE II er foretaget for undergruppen af patienter med intrakranielle blødninger, da studiepopulationerne i RETRACE II udelukkende består af disse. ANNEXA-4 inkluderede hovedsageligt patienter behandlet med apixaban eller rivaroxaban og ekskluderede patienter med tremor eller trauma. Disse selektionskriterier indgik ikke i RETRACE II, hvor patienterne blev ekskluderet, hvis det var mere end 18 timer siden, de havde taget deres DOAK-behandling, hvis de havde en GCS < 7, et intrakraniellblødningsvolumen på mere end 60 ml ved baseline eller hvis de havde et alkoholmisbrug eller unormal leverfunktion. Eksklusionskriteriet 'forventet overlevelse mindre end en måned' i ANNEXA-4 bidrager også her til usikkerhed i den sammenlignende analyse.

#### Coleman et al.

Coleman et al. er et registerstudie, og derfor er de patienter, hvis informationer indgår i studiet, ikke underlagt samme selektion som patienter i ANNEXA-4 pga. et retrospektivt observationelt studiedesign. Patienter, der modtog behandling med andexanet alfa og patienter, der modtog PKK, forventes derfor at være bedre balanceret ift. baseline-karakteristikker, hvilket styrker overførbareheden af resultater til dansk klinisk praksis. Bl.a. udgør andelen af patienter med intrakranielle blødninger kun omkring 20 % i modsætning til omkring 70 % i ANNEXA-4.

#### Individuelle PKK-studier

Studierne med data for PKK-behandling varierer i deres inklusions- og eksklusionskriterier. Dette betyder, at de inkluderede patienter har forskellig prognose ift. de relevante effektmål, og en sammenligning af resultater på tværs af studierne vil ikke være retvisende. Det er ikke muligt at vurdere, hvor meget forskellene i patientpopulationerne indvirker på effektestimaterne. En formel sammenligning af PKK-studiepopulationerne er derfor ikke foretaget, og data er beskrevet for hvert studie, hvor det er relevant.



Tabel 5. Population- og baselinekarakteristikker

	ANNEXA-4 (Conolly 2019)		ORANGE (Green 2018)	RETRACE II* (Gerner 2018)	Coleman et al. 2020		
	<b>Safety population n = 352</b>	<b>Efficacy population n = 254</b>	<b>N i alt = 2192 n = 372 (rivaroxaban n = 283, apixaban n = 89)</b>	<b>Forstørrelse af hæmatom n = 49</b>	<b>Ingen forstørrelse af hæma- tom = 97</b>	<b>Andexanet alfa n = 342</b>	<b>4F- PKK n = 733</b>
Alder, år (IQR), (SD)	77,4 ± 10.8	77,1 ± 11.1	R: 82 [74-88] A: 81 [76-86]	76,6 (7,3)	77,9 (7,9)	69,1	70,1
Køn, mænd, n (%)	187 (53)	129 (51)	R: 153 (54) A: 35 (39)	31 (63)	46 (47)	188 (55 %)	369 (50 %)
Etnicitet Kaukasisk, n (%)	307 (87)	222 (87)	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Blødningstype n (%)</b>							
Intrakraniel	227 (64)	171 (67)	R: 11 (4) A: 4 (4)	49 (100)	97 (100)	20 %	23 %
Gastrointestinal	90 (26)	62 (24)	R: 10 (4) A: 4 (4)	NA	NA	40 %	41 %
Anden	35 (10)	21 (8)	R: 6(2) A: 0	NA	NA	40 %	36 %
Ukendt			R: 73 (26) A: 28 (31)				
<b>AK-behandling, n (%)</b>							
Rivaroxaban	128 (36)	100 (39)	283 (13)	110 (75)		50 %	41 %
Apixaban	194 (55)	134 (53)	89 (4)	21 (14)		47 %	51 %
Enoxaparin	20 (6)	16 (6)	NA	NA		NA	NA
Edoxaban	10 (3)	4 (2)	NA	NA		3 %	8 %

\*Pt. med DOAK-relaterede intrakranielle blødninger med follow-up imaging, n = 146

#### 5.1.4 Evidensens kvalitet

Da der er tale om etarmede studier, har Medicinrådet ikke anvendt GRADE til at foretage en systematisk vurdering af evidensens kvalitet. Kvaliteten af evidensen, som danner baggrund for vurderingen, er meget lav, når det er naive sammenligninger af studiearme fra forskellige studier. Evidensens kvalitet i de indirekte sammenligninger af andexanet alfa og PKK afhænger af studiepopulationernes sammenlignelighed (beskrevet i afsnit 5.1.2.) og kvaliteten af de foretagne analyser. Nedenfor følger en beskrivelse af de forhold, der påvirker kvaliteten af de udførte sammenlignende analyser mellem data for andexanet alfa fra ANNEXA-4 og data for PKK fra patientkohorterne i ORANGE og RETRACE.

*Propensity score* matching er en statistisk metode, der bruges til at matche individer i to patientkohorter. ANNEXA-4-studiepopulationen sammenlignes med *propensity score*-matchede data fra hhv. ORANGE og RETRACE II på baggrund af kriterier, som anses at være vigtige for at sikre sammenligneligheden.

Pålideligheden af resultaterne er især afhængig af succesen af matching mellem patienter/populationer i de sammenlignende studier, hvor især prognostiske variable bør indgå



som matching-kriterier. Antallet af matching-kriterier kan også påvirke resultatet af analysen. Patienter i ANNEXA-4 adskilte sig væsentligt fra patienter i ORANGE ift. blødningstype og adskilte sig fra både patienter i ORANGE og RETRACE II på baggrund af forskellige inklusions- og eksklusionskriterier, som har betydning for patienternes prognostiske udgangspunkt. Der er ikke matchet på eksklusionskriterierne fra ANNEXA-4, hvilket kan betyde, at patienter med den dårligste prognose ikke indgår i datagrundlaget fra ANNEXA-4, mens de vil indgå i grundlaget fra ORANGE. Sammenligningerne vurderes samlet set forbundet med væsentlig usikkerhed, idet der er store forskelle i de inkluderede populationer pga. eksklusionskriterier og udeladelse eller fravær af data for adskillige væsentlige kovariater/prognostiske faktorer. Populationernes størrelse begrænser, hvor mange kovariater som kan indgå i analysen, da det er sværere at finde par (en matching), jo flere variable der inddrages. Fagudvalget vurderer derfor, at det er vanskeligt at sikre, at de opnåede effektestimater i *propensity score-analyserne* er repræsentative for den forventede effekt i den danske patientpopulation.

### 5.1.5 Effektestimater og kategorier

På grund af de begrænsninger, der er beskrevet vedrørende studierne design og sammenlignelighed, kan der ikke foretages en formel kategorisering af den kliniske værdi af andexanet alfa sammenlignet med nuværende klinisk praksis i henhold til Medicinrådets metoder. Vurderingen vil derfor basere sig på en deskriptiv gennemgang af det tilgængelige data. For hvert effektmål er de relevante effektestimater fra de inkluderede studier beskrevet. Hvor det er muligt, er data opgjort separat for patienter med intrakranielle blødninger og andre typer blødninger.

#### Dødelighed

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *dødelighed* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Effektmålet *dødelighed* opgives forskelligt på tværs af studier og analyser. I ANNEXA-4, Stevens et al., Brown et al. og ORANGE er effektmålet rapporteret som 30-dages dødelighed, mens det i Coleman et al. og RETRACE II er rapporteret som dødelighed under indlæggelse. For individuelle PKK-studier er dødelighed opgjort forskelligt. Resultater for andexanet alfa fremgår af tabel 6.

Dødelighed 30 dage efter behandling med andexanet alfa for alle blødningstyper er rapporteret i fire studier og varierede fra 14 % til 24 %.



**Tabel 6. Effektestimater for 30-dages dødelighed ved behandling med andexanet alfa**

Studie	Andexanet alfa-behandling	N	Effektestimater for 30-dages dødelighed			
			Alle blødninger	Intrakranielle	Gastro-intestinale	Andre
ANNEXA-4 Conolly et al., 2016	Høj dosis: 11 % (5/47) Lav dosis: 89 % (42/47)*	67	15 %	21 % (6/28)	6 % (2/33)	-
ANNEXA-4 Conolly et al., 2019	(Som angivet i tabel 1)	352	14 %	-	-	-
Brown et al., 2019	Høj dosis: 27 % (6/22) Lav dosis: 73 %	22	24 %	23 % (3/13)	25 % (1/4)	33 % (2/6)
Stevens et al., 2019	Høj dosis: 15 % Lav dosis: 85 %	13	15 %	33 % (2/6)	-	-

\*Defineret for *efficacy* population, (doseringsprogram som beskrevet i tabel 1); \*\**safety* population.

Den laveste dødelighed blev rapporteret i ANNEXA-4. Dødelighed ved intrakraniel blødning blev rapporteret i tre studier og varierede fra 21 % til 33 %. Dødelighed efter gastro-intestinale blødninger blev rapporteret i to studier og var hhv. 6 % og 25 %.

På grund af stor heterogenitet mellem PKK-studierne og forskelle i inklusions- og eksklusionskriterier er det ikke muligt at kombinere data på en meningsfuld måde. Der var forskelle i PKK-dosis og mængden af FXa, der tidligere var blevet administreret. Alle fire andexanet alfa-studier rapporterede dødelighed efter 30 dage, mens tidspunktet for opførelsen af dødelighed varierede i PKK-studierne mellem 30 dages dødelighed, død inden for 1-3 dage, dødelighed under indlæggelse og nogle rapporterede dødelighed uden fast tidspunkt. Effektestimaterne fra tre PKK-studier, der som andexanet alfa-studierne rapporterede 30-dages dødelighed, viste varierende estimater fra 23,1 % til 44 % (tabel 7) [26,30,31].

**Tabel 7. Effektestimater for 30-dages dødelighed ved behandling med PKK**

Studie	PKK-behandling	N	Effektestimater for 30-dages dødelighed	
			Alle blødninger	Intrakranielle
Arachchillage et al. (2019) [30]	PKK 16,7-50 U/kg (rivaroxaban; gns. 26,8) og 18,5-43 U/kg (apixaban; gns. 25)	80*	33 % Apixaban: 33,5 % Rivaroxaban: 32,5 %	Apixaban: 38,1 % Rivaroxaban: 44 %
Mejeed et al. (2017) [26]	PKK mediansdosis 2000 IU (1500-2000) Apixaban 26,7 U/kg (22,0-29,9) Rivaroxaban 26,7 U/kg (20,8-29,4)	84	32 %	33,9 %
Schenk et al. (2018) [31]	PKK 25 U/kg	13	23,1 %	

\*40 behandlet med apixaban og 40 med rivaroxaban.

Resultater fra de øvrige PKK-studier, der opgjorde dødelighed efter andre tidspunkter, fremgår af bilag 3. Dødeligheden under indlæggelse var generelt lavere og spændte fra 9,5 % til 33 % [11,13,15,19,20,22–24,28,32]. De resterende studier, som rapporterede



dødsfald inden for 1-3 dage og dødsfald inden for en ukendt tidsramme, varierede mellem 2,3 % og 20 % [12,16,29].

I studiet af Coleman fra 2019 er dødelighed under indlæggelse hos patienter behandlet med henholdsvis andexanet alfa og PKK opgjort. Resultaterne fremgår af tabel 8.

**Tabel 8. Effektestimater for dødelighed under indlæggelse, Coleman et al.**

Dødelighed under indlæggelse	Andexanet alfa N = 342		PKK* N = 733	
	%	antal events/pt. analyseret	%	antal events/pt. analyseret
Alle typer blødninger	4	12/342	10	74/733
Intrakraniel	9	6/67	25	12/303
Gastrointestinal	1	2/137	4	43/170
I kritisk område	0	0/11	4	1/26
Trauma	4	4/105	7	16/214
Andre	0	0/22	10	2/20

\*4F-PKK.

Ansøger har indsendt en upubliceret *propensity score*-matchet analyse, hvor resultaterne fra ANNEXA-4 og ORANGE er sammenlignet for alle blødningstyper, intrakranielle, gastrointestinale og andre blødninger (tabel 9). *Propensity score*-matching var muligt for følgende variable: alder, blødningstype samt tidligere medicinsk sygehistorie med koronararteriesygdom, slagtilfælde, forbigående iskæmisk anfald, dyb venetrombose, venøs tromboembolisk sygdom, atrieflimren, hypertension, diabetes, nedsat nyrefunktion og kræftsygdom (se bilag 2). Ud af 145 patienter behandlet med PKK fra ORANGE var der [redacted] tilbage efter matchingen med de 322 patienter fra ANNEXA-4. Den lille andel af patienter i ORANGE, der kunne matches til patienter i ANNEXA-4, bidrager med usikkerhed til analysen.

**Tabel 9. Effektestimater (propensity score-matchede) for 30-dages dødelighed (justeret), ANNEXA-4 vs. ORANGE**

Population	Studier i analysen	Antal matches N	Justeret 30-dages dødelighed for PKK, % [CI95 %]	Justeret 30-dages dødelighed for andexanet alfa [CI 95 %]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ansøger har indsendt en tilsvarende analyse, der sammenligner dødeligheden efter 30 dage hos patienter behandlet med andexanet alfa fra ANNEXA-4 og patienter behandlet med PKK fra RETRACE II. Patienterne blev matchet på flere kovariater afhængigt af effektmålet. Effektestimaterne for 30-dages dødelighed fra de enkelte studier fremgår af tabel 10, mens de propensity-matchede effektestimater fremgår af tabel 11.



**Tabel 10. Effektestimater (umatchedede) for 30-dages dødelighed, ANNEXA-4 og RETRACE II**

Behandling	Studier i analysen	N	Effektestimater	Bemærkning
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 11. Effektestimater (propensity-score-matchedede) for 30-dages dødelighed, ANNEXA-4 vs. RETRACE II.**

Effekt mål	Studier i analysen	Kovariater/ matchedede variable	Andexanet alfa N	PKK N	Hazard ratio [CI95 %], p-værdi
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

På tværs af de forskellige studier og sammenligninger ser det ud til at behandling med andexanet alfa giver en lavere dødelighed end behandling med PKK. Fagudvalget bemærker dog, at der væsentlige forskelle mellem studierne og svagheder ved de udførte analyser som vanskeliggør vurderingen. Særligt fremhæver fagudvalget studiepopulationernes forskellighed og studienes design, som det er vanskeligt at kompensere for i de udførte analyser. Fagudvalget finder det derfor ikke muligt at drage konklusioner på forskelle mellem de to behandlinger, hvad angår effektmålet dødelighed.

**Komplikationer - funktionsnedsættelse hos patienter med intrakranielle blødninger**

Fagudvalget har inkluderet effektmålet komplikationer i form af funktionsnedsættelse hos patienter med intrakraniell blødning som et kritisk effektmål i vurderingen. Effektmålet er opgjort med værktøjet modificeret rankinskala (mRS), som er det mest anvendte kliniske effektmål i kliniske forsøg med patienter, der har lidt neurologisk skade [33]. mRS måler graden af funktionsnedsættelse samt evnen til at udføre daglige aktiviteter for patienter, der har lidt en neurologisk skade. mRS går fra: 0 (ingen symptomer), 1 (ingen signifikant funktionsnedsættelse), 2 (svag funktionsnedsættelse), 3 (moderat funktionsnedsættelse), 4 (moderat til svær funktionsnedsættelse), 5 (svær funktionsnedsættelse) til 6 (død). Fagudvalget ønskede at belyse effektmålet som andelen af patienter, der opnår et "godt helbredsstadie" (mRS-score på 0-2) 30 dage efter opstart af behandling. Øvrige scores mellem 3 og 6 betragtes som "uønskede helbredsstadier".

Data fra ANNEXA-4 fremgår af tabel 12. Her er data opgjort som et gennemsnit før og efter behandling med andexanet alfa. Fagudvalget bemærker, at en funktionsscore på omkring 2 ved baseline er god og vidner om, at de patienter, der overlever i ANNEXA-4,





har et funktionsniveau, som ikke er meget påvirket af deres intrakranielle blødning. Det indikerer, at blødningerne ikke har været alvorlige og bekræfter, at patientpopulationen i studiet er en selekteret population med god prognose.

Ansøger har også indsendt en sammenlignende *propensity score*-matched-analyse mellem patienter behandlet med andexanet alfa fra ANNEXA-4 og patienter behandlet med PKK fra RETRACE-II (tabel 13). Her er ikke oplysninger om patienternes udgangsniveau.

**Tabel 12. Modified Rankin Scale ved baseline og efter 30 dage hos overlevende patienter i med intrakranielle blødninger i behandling med andexanet alfa (N = 28).**



**Tabel 13. Resultater fra den sammenlignende analyse mellem ANNEXA-4 og RETRACE-II.**



De øvrige studier rapporterer ikke data for dette effektmål. Fagudvalget vurderer, at der på baggrund af det foreliggende data ikke er grundlag for at udtale sig om, hvorvidt der er forskel på effekten på funktionsniveauet mellem behandling med andexanet alfa og behandling med PKK.

#### Hæmostasekontrol hos patienter uden intrakranielle blødninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *hæmostasekontrol* vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienter uden intrakranielle blødninger, fordi det afdækker den farmakologiske effekt af lægemidlet og forventes at korrelere med behovet for understøttende behandling. Effektmålet er, når det måles med biokemiske markører, mindre relevant for patienter med intrakranielle blødninger. Konsekvenserne af intrakranielle blødninger er oftere svære at påvirke ved øget hæmostasekontrol, da selv små hæmatomer kan forårsage store skader i hjernen.

Hæmostasekontrol inden for 12 timer blev rapporteret i tre publikationer med andexanet alfa [34–36]. Hæmostasekontrol blev målt i overensstemmelse med International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) nye standardkriterier. Hæmostasekontrol blev vurderet på baggrund af hæmoglobinniveauer og hæmatokritværdier efter 12 timer. Fald på maksimum 20 % i forhold til baseline med mindre end to



supplerende koagulationsinterventioner (f.eks. plasma eller PKK) blev vurderet at være god hæmostase. I ANNEXA-4 blev klinisk hæmostase bedømt som 'fremragende' eller 'god' hos 79-82 % af patienterne 12 timer efter andexanet alfa-infusion [34,35]. Ca. 85 % af patienterne opnåede hæmostasekontrol i det øvrige studie [36]. Detaljer og effekt-estimer fremgår af tabel 14.

**Tabel 14. Oversigt over studier, der rapporterer hæmostasekontrol (ikke pt. med intrakranielle blødninger) samt tilhørende effektestimater.**

Studie	Andenexanet alfa-behandling	N	Effektestimater, andel med hæmostasekontrol % [CI 95 %]	
Connolly 2016	ANNEXA-4, Høj dosis: 11 % (5/47) Lav dosis 89 % (42/47)	47 Gastrointestinal: 27 Intrakraniel: 20	<b>Overordnet:</b>	<b>79 % [64-89]</b>
			Lav dosis:	76 % [61-88]
			Høj dosis:	100 % [48-100]
			Rivaroxaban:	81 % [61-93]
			Apixaban:	75 % [51-91]
			Gastrointestinal:	84 % [64-96]
Connolly 2019	ANNEXA-4 (doseringsskema som 3.2)	249 Gastrointestinal: 62 Andre: 21	<b>Overordnet:</b>	<b>82 % [77-87]</b>
			Lav dosis:	83 % [78-88]
			Høj dosis:	78 % [65-91]
			Rivaroxaban:	80 % [72-88]
			Apixaban:	83 % [77-90]
			Gastrointestinal:	85 % [68-96]
			Andre:	86 % [74-86]
Stevens 2019	Høj dosis: 15% Lav dosis: 85 %	7 uden intrakranielle blødninger (13 i alt)	Overordnet:	77 % (10/13)
			Non-ICH:	86 % (6/7)

Hæmostasekontrol blev rapporteret i 15 PKK-studier, hvor hovedparten imidlertid ikke anvendte ISTH-definitionen. Af samme grund er tolkningen af resultaterne for hæmostasekontrol behæftet med store usikkerheder.

Et enkelt studie rapporterede hæmostaseeffektivitet inden for 48 timer [30], fem studier inden for 24 timer og otte rapporterede slet ikke en tidsramme. I Arachchillage et al. 2019 [30] blev hæmostasekontrol vurderet efter, om der var tilbagevendende blødning, og om patienten stadig var i live. Hæmostasekontrol blev opnået for ca. 74 % af patienterne inden for 48 timer. Fem studier målte effekt inden for 24 timer, hvor hæmostaseeffektivitet lå inden for et interval på 65-87,5 % [7,26,28,37,38]. I fem studier, hvor tidsrammen ikke blev rapporteret, blev hæmostaseeffektivitet estimeret til at ligge inden for et interval på 66-94,4 % [12,13,15,16,31].

Overordnet set opnåede mellem 65-88 % af patienter behandlet med PKK hæmostasekontrol (defineret ud fra forskellige kriterier) inden for 24-48 timer eller 66-94 % inden





for en ikke-rapporteret tidsramme. Til sammenligning opnåede mellem 79-86 % af patienter behandlet med andexanet alfa hæmostasekontrol inden for 12 timer (defineret ud fra ISTH-kriterier). Der er et væsentligt overlap mellem andele, der opnår hæmostasekontrol efter behandling med hhv. PKK og andexanet alfa. Fagudvalget er ikke i stand til at vurdere, om der er en klinisk betydende effektforskel mellem de to behandlinger, men finder at der generelt opnås god hæmostasekontrol med både PKK og andexanet alfa.

#### Bivirkningsprofil og sikkerhedsaspekter

Effektområdet *bivirkningsprofil og sikkerhedsaspekter* er vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi der er tale om en akut livstruende eller invaliderende situation. Sikkerheden af behandling vurderes ifølge protokollen ud fra en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger, herunder særligt alvorlige uønskede hændelser. Da der ikke findes sammenlignende data for sikkerhed, gennemgås evidensen for andexanet alfa og PKK enkeltvis.

#### *Sikkerhed ved behandling med andexanet alfa*

Sikkerheden af behandling med andexanet alfa evalueres ud fra en *safety*-population, som bestod af 247 raske forsøgspersoner, som fik administreret en FXa-hæmmer såvel som hos 352 patienter i ANNEXA-4. Alle informationer, der vedrører sikkerheden af andexanet alfa, er gengivet fra EPAR'en.

I de kliniske forsøg med raske forsøgspersoner blev der ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger. De hyppigst observerede bivirkninger var milde eller moderate infusionsrelaterede reaktioner, som optrådte hos flere kvinder end mænd. Af særlig interesse blev der rapporteret dosisafhængige forhøjelser i koagulationsmarkører (TAT, D-dimer og protrombinfragmenter F1+2), der varede mellem flere timer og et par dage efter administration. Der blev ikke rapporteret om trombotiske hændelser.

I ANNEXA-4 oplevede én (0,3 %) patient en alvorlig eller svær infusionsrelateret reaktion. Seksogtrediven af 352 (10,3 %) patienter med 30-dages opfølgingsdata havde tromboemboliske hændelser, herunder venøs tromboemboli, hjerteinfarkt og slagtilfælde. Koagulationsmarkører blev ikke målt i ANNEXA-4, som det var tilfældet i de kliniske forsøg med raske forsøgspersoner. Ti af 36 (27, 8 %) patienter, som tidligere var i behandling for venøs tromboemboli og/eller atrieflimren, havde genstartet antitrombotisk behandling på tidspunktet for hændelsen. Fagudvalget finder, at frekvensen af trombotiske hændelser efter behandling med andexanet alfa er bekymrende høj og udgør den største sikkerhedsrisiko ud fra det forelæggende datagrundlag.

Ifølge EPAR'en er sikkerheden ikke blevet evalueret hos patienter, der fik PKK, rekombinant faktor VIIa eller fuldblod inden for syv dage inden blødningshændelsen, da disse blev ekskluderet fra ANNEXA-4. Understøttende behandling med PKK, rekombinant faktor VIIa eller fuldblod bør derfor undgås, da mulige krydseffekter med andexanet alfa ikke er undersøgt.



#### *Sikkerhed ved behandling med PKK*

Fagudvalget beskriver på baggrund af kliniske erfaring, at PKK-behandling generelt er veltolereret og, at den primære bekymring som ved andre behandlinger for akut blødning er risikoen for tromboser.

#### *Livskvalitet*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Ansøger har ikke indsendt data for effektmålet, og det kan derfor ikke vurderes, om andexanet alfa har betydning patienternes livskvalitet.

### **5.1.6 Fagudvalgets konklusion**

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af andexanet alfa sammenlignet med PKK til patienter med livstruende eller ukontrolleret blødning ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Datagrundlaget består af ukontrollerede studier med forskellige populationer og designs og vurderes samlet set af meget lav evidenskvalitet.

Fagudvalget bemærker at, effekterne af komparatoren PKK trods sin almindelige anvendelse til patienter med livstruende eller ukontrolleret blødning ikke er tilstrækkeligt dokumenteret i det foreliggende datagrundlag.

På baggrund af de foreliggende data ser det ud til, at andexanet alfa har god effekt på det kritiske effektmål *dødelighed* i en selekteret patientpopulation med en i forvejen relativt god prognose. Det foreliggende datagrundlag for hæmostasekontrol og komplikationer ved intrakranielle blødninger giver ikke anledning til at skelne mellem effekten af andexanet alfa og PKK. Der er ikke data for det vigtige effektmål *livskvalitet*.

Fagudvalget bemærker at EPAR'en beskriver en uønsket potentiel protrombotisk effekt af andexanet alfa, men dette er endnu ikke tilstrækkeligt belyst.

Fagudvalget bemærker endvidere, at det kliniske set-up er en vigtig parameter ved behandling af akutte blødninger generelt og særligt ved anvendelse af andexanet alfa. Herunder et tilstrækkeligt patientvolumen, der tillader ekspertise og praktisk erfaring med denne patienttype (herunder f.eks. tilgang til højt specialiseret blødningsrådgivning og kirurgisk ekspertise). Dette set-up er vurderet essentielt for resultatet af den medicinske behandling.

Fagudvalget udtrykker bekymring for, at andexanet alfa i praksis vil blive brugt til ikke godkendte indikationer og for den udfordrende praktiske håndtering af lægemidlet.

Samlet set vurderer fagudvalget, at det ud fra det foreliggende datagrundlag ikke er muligt at vurdere, om andexanet alfa sammenlignet med komparatoren PKK er et bedre, dårligere eller ligeværdigt behandlingsalternativ.



## 6. Andre overvejelser

### 6.1 Mulig protrombotiske effekt af andexanet alfa

Andexanet alfa er en analog til naturligt FXa, men molekylestruktur er designet med henblik på at minimere protrombotisk aktivitet. Blandt andet kan andexanet alfa ikke kløve prothrombin til thrombin, fordi det aktive site for den enzymaktivitet er modificeret. Andexanet alfa interagerer med den naturlige FXa-hæmmer, TFPI med samme affinitet som naturligt FXa og binder til kunstige FXa-hæmmere med høj affinitet. Herved kan der være en protrombotisk effekt af andexanet alfa. I ANNEXA-4 blev patienterne monitoreret for trombotiske events. Af de 352 patienter i safety-populationen rapporterede 34 (9,7 %) trombotiske events, og hos 10 af de patienter vurderede investigator, at de trombotiske events var relateret til behandling med andexanet alfa.

Af EPAR'en fremgår, at der er identificeret en risiko for tromboemboliske events i forbindelse med behandling med andexanet alfa. Risikoen kan involvere patienter behandlet med høj dosis og patienter på lavdosis antiokoagulerende behandling. Der mangler information fra en kontrolpopulation, der ikke behandles med andexanet alfa.

### 6.2 Rekruttering af patienter med intrakranielle blødninger

Protokolændringen til at inkludere flere patienter med intrakranielle blødninger og på den måde berige patientpopulationen med ICH-patienter skete ifølge ansøger på baggrund af et ønske om, at studiepopulationen skulle afspejle en patientpopulation med højeste potentielle mortalitet og behandlingsgevinst ved behandling med andexanet alfa. In- og eksklusionskriterierne blev bestemt med involvering af EMA, og ansøger beskriver, at man har forsøgt at ramme en bred indikation ved blandt andet at have få eksklusionskriterier for samtidig medicinsk behandling (kun behandling med præparater der påvirkede koagulationsprocessen). Der findes ikke et standardiseret anvendeligt FXa-aktivitets assay, som ellers kunne være anvendt til at in- og ekskludere patienter. De maksimum 18 timer siden DOAK-behandling blev indskrevet for at sikre tilbageværende FXa-hæmmer aktivitet hos de inkluderede patienter. Det igangværende studie, der kun inkluderer ICH-patienter, er krav fra EMA i forbindelse med markedsføringstilladelsen.

### 6.3 Dødelighed hos patienter med intrakranielle blødninger og andre type blødninger

Resultaterne er opgjort i de forskellige subgrupper i det omfang, det var muligt. Fagudvalget finder ikke anledning til at skelne mellem effekten af andexanet alfa i de forskellige subgrupper.



## 6.4 Virkningsvarigheden

Andexanet alfa doseres som en bolus efterfulgt af infusion i 2 timer. Ansøger angiver i deres endelige ansøgning, at effekten varede ved i 1-2 timer herefter. Ved fortsat behov skal behandlingen derfor gentages efter ca. 4 timer.

## 6.5 Risiko for indikationsskred

Fagudvalget vurderer, at der er risiko for indikationsskred ved behandling med andexanet alfa, da det akutte setting ofte ikke tillader en vurdering af om en given patient er omfattet af indikationen og hvilket doseringsprogram, der bør følges.

Andexanet alfa vil med stor sandsynlighed også blive anvendt til patienter, der er behandlet med edoxaban og lavmolekylære hepariner, hvilket er uden for indikation. Fagudvalget fremhæver også risiko for anvendelse som forbehandling inden akut kirurgi, selvom det er angivet som et forhold under produktresumets afsnit 4.4 *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*. Andexanet alfa vil ofte i praksis blive anvendt i den høje dosis og til flere patienter, end de der er behandlet med rivaroxaban og apixaban.

## 6.6 Praktisk håndtering af andexanet alfa

Ansøger har gjort rede for den praktiske håndtering af andexanet alfa i den endelige ansøgning, som også er beskrevet i produktresuméet [9]. Fagudvalget vurderer, at håndteringen kan skabe udfordringer i det akutte setting og fremhæver særligt fremstillingen af den opløsning, der skal gives til patienten, som skal foregå sterilt, og hvor der skal anvendes et stort væskevolumen, der kræver anvendelse af flere sprøjter a 20 og 60 mL eller større.

Andexanet alfa er formuleret i 20 mL-vials som pulver, der skal opløses i vand til injektion (200 mg pr. vial). For hvert vial skal der anvendes 20 mL vand til injektion for at opnå en koncentration på 10 mg/mL.

Ved opløsning af andexanet alfa skal man undgå at ryste vialet, da det kan få væsken til at skumme. Det tager 3-5 minutter for pulveret at opløses i væsken, hvorefter det skal inspiceres for partikler og misfarvning.

Bolusinfusionen (2-4 hætteglas) og infusionerne (3-6 hætteglas) skal fremstilles separat, før det overføres til IV-poser. Før administration ved i.v.- infusion skal et 0,2 eller 0,22 mikron in-line polyethersulfon (PES) eller tilsvarende lavproteinbindende filter anvendes.



## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. Milling TJ, Frontera J. Exploring indications for the Use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care* [internet]. 2017;23(4 Suppl):S67–80. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581331>
2. Wolfe Z, Khan SU, Nasir F, Raghu Subramanian C, Lash B. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* [internet]. 2018;16(7):1296–306. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723935>
3. Haastrup SB, Hellfritsch M, Rasmussen L, Pottegård A, Grove EL. Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants 2008–2016: A Danish Nationwide Cohort Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [internet]. 2011;365(11):981–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21870978>
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [internet]. 2011;365(10):883–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830957>
6. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Ondexxya (andexanet alfa): EPAR - public assessment report [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contactTelephone+31](http://www.ema.europa.eu/contactTelephone+31)
7. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* [internet]. 2016;24(1):6–46. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714677>
8. Hoffman M, Goldstein JN, Levy JH. The impact of prothrombin complex concentrates when treating DOAC-associated bleeding: a review. *Int J Emerg Med* [internet]. 2018;11(1):55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31179943>
9. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Octaplex, pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning 500 IE. 2017.
10. Song Y, Wang Z, Perlstein I, Wang J, LaCreta F, Frost RJA, et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost* [internet]. 2017;15(11):2125–37. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846831>
11. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Haeusler KG, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma



- enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;
12. Allison TA, Lin PJ, Gass JA, Chong K, Prater SJ, Escobar MA, et al. 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*. 2020;
  13. Sheikh-Taha M. Treatment of apixaban- and rivaroxaban-associated major bleeding using 4-factor prothrombin complex concentrate. *Intern Emerg Med*. 2019;
  14. Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care*. 2016;
  15. Smith MN, Deloney L, Carter C, Weant KA, Eriksson EA. 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*. 2019;
  16. Tao J, Bukanova EN, Akhtar S. Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. *J Intensive Care*. 2018;
  17. Tellor KB, Barasch NS, Lee BM. Clinical experience reversing factor Xa inhibitors with four-factor prothrombin complex concentrate in a community hospital. *Blood Transfus*. 2018;
  18. Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, Gurung K, Szydlo R, Karawitige N, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol*. 2019;
  19. Berger K, Santibañez M, Lin L, Lesch CA. A Low-Dose 4F-PCC Protocol for DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. *J Intensive Care Med*. 2019;
  20. Dybdahl D, Walliser G, Chance Spalding M, Pershing M, Kincaid M. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med*. 2019;
  21. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, Yaghi S, Ahuja T, Papadopoulos J, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;
  22. Grandhi R, Newman WC, Zhang X, Harrison G, Moran C, Okonkwo DO, et al. Administration of 4-factor prothrombin complex concentrate as an antidote for intracranial bleeding in patients taking direct factor Xa inhibitors. *World Neurosurg*. 2015;
  23. Harrison SK, Garrett JS, Kohman KN, Kline JA. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2018;
  24. Müller M, Eastline J, Nagler M, Exadaktylos AK, Sauter TC. Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in



- clinical practice: Indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;
25. Santibanez M, Lesch CA, Lin L, Berger K. Tolerability and effectiveness of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for warfarin and non-warfarin reversals. *J Crit Care*. 2018;
  26. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chairati R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: A cohort study. *Blood*. 2017;
  27. Schenk B, Goerke S, Beer R, Helbok R, Fries D, Bachler M. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: A single-center pilot trial. *Thromb J*. 2018;
  28. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018;
  29. Testa S, Ageno W, Antonucci E, Morandini R, Beyer-Westendorf J, Paciaroni M, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med*. 2018;
  30. Arachchilage DRJ, Alavian S, Griffin J, Gurung K, Szydlo R, Karawitige N, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol* [internet]. 2019;184(5):808–16. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30515764>
  31. Schenk B, Goerke S, Beer R, Helbok R, Fries D, Bachler M. Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. *Thromb J* [internet]. 2018;16:1. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344007>
  32. Tellor KB, Barasch NS, Lee BM. Clinical experience reversing factor Xa inhibitors with four-factor prothrombin complex concentrate in a community hospital. *Blood Transfus* [internet]. 2018;16(4):382–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28151386>
  33. Chaisinanunkul N, Adeoye O, Lewis RJ, Grotta JC, Broderick J, Jovin TG, et al. Adopting a Patient-Centered Approach to Primary Outcome Analysis of Acute Stroke Trials Using a Utility-Weighted Modified Rankin Scale. *Stroke* [internet]. 2015;46(8):2238–43. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138130>
  34. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Michael Gibson C, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;
  35. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa





inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326–35.

36. Stevens VM, Trujillo T, Mueller SW, MacLaren R, Reynolds PM, Kiser TH. Coagulation Factor Xa (Recombinant), Inactivated-Zhzo (Andexanet Alfa) Hemostatic Outcomes and Thrombotic Event Incidence at an Academic Medical Center. *Clin Appl Thromb*. 2019;25.
37. Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care* [internet]. 2016;36:166–72. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546767>
38. Santibanez M, Lesch CA, Lin L, Berger K. Tolerability and effectiveness of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for warfarin and non-warfarin reversals. *J Crit Care* [internet]. 2018;48:183–90. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30218958>



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende behandling og forebyggelse af venøse blodpropper hos kræftpatienter

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jesper Kjærgaard <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Anders Krog Vistisen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Midtjylland
Lennart Friis-Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Jytte Jensen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jesper Kjærgaard <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Christina Ruhlmann <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Maja Hellfritzsch Poulsen <i>Læge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Eva Leinø <i>Overlæge</i>	Dansk Hæmatologisk Selskab
Dorte Gijbsbrechts Husum <i>Overlæge</i>	Dansk Cardiologisk Selskab
Anne-Mette Hvas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Morten Schnack Rasmussen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase



## Sammensætning af fagudvalg

Merete Schmiegelow  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Lennart Jønsson  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet



# 11. Bilag

## Bilag 1: Oversigt over inkluderede PKK-studier

Publikation	Studieperiode	Ref
Arachchillage, D.R.J., et al., Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. <i>Br J Haematol</i> , 2019. 184(5): p. 808-816.	2016-2018	[30]
Dybdahl, D., et al., Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic intracranial hemorrhage. <i>Am J Emerg Med</i> , 2019. 37(10): p. 1907-1911.	2015-2017	[20]
Frontera, J.A., et al., Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. <i>J Thromb Thrombolysis</i> , 2020. 49(1): p. 121-131.	2014-2018	[7]
Berger, K., et al., A Low-Dose 4F-PCC Protocol for DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. <i>J Intensive Care Med</i> , 2019: p. 885066619840992.	2014-2015	[19]
Grandhi, R., et al., Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate as an Antidote for Intracranial Bleeding in Patients Taking Direct Factor Xa Inhibitors. <i>World Neurosurg</i> , 2015. 84(6): p. 1956-61.	2013-2015	[22]
Harrison, S.K., et al., Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. <i>Proc (Bayl Univ Med Cent)</i> , 2018. 31(2): p. 153-156.	2013-2015	[23]
Majeed, A., et al., Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. <i>Blood</i> , 2017. 130(15): p. 1706-1712.	2014-2016	[26]
Muller, M., et al., Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in clinical practice: indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists. <i>Scand J Trauma Resusc Emerg Med</i> , 2019. 27(1): p. 48.	2012-2017	[24]
Santibanez, M., et al., Tolerability and effectiveness of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for warfarin and non-warfarin reversals. <i>J Crit Care</i> , 2018. 48: p. 183-190.	2014-2015	[38]
Schenk, B., et al., Four-factor prothrombin complex concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding	2014-2016	[31]



Publikation	Studieperiode	Ref
complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. <i>Thromb J</i> , 2018. 16: p. 1.		
Schulman, S., et al., Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. <i>Thromb Haemost</i> , 2018. 118(5): p. 842-851.	2014-2017	[28]
Sheikh-Taha, M., Treatment of apixaban- and rivaroxaban-associated major bleeding using 4-factor prothrombin complex concentrate. <i>Intern Emerg Med</i> , 2019. 14(2): p. 265-269.	2016-2018	[13]
Sin, J.H., K. Berger, and C.A. Lesch, Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. <i>J Crit Care</i> , 2016. 36: p. 166-172.	2014	[37]
Smith, M.N., et al., Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. <i>J Thromb Thrombolysis</i> , 2019. 48(2): p. 250-255.	2014-2018	[15]
Allison, T.A., et al., Evaluation of the Use of Low-Dose 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Bleeding Patients. <i>J Intensive Care Med</i> , 2018: p. 885066618800657.	2013-2015	[12]
Tao, J., E.N. Bukanova, and S. Akhtar, Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. <i>J Intensive Care</i> , 2018. 6: p. 34.	2013-2017	[16]
Tellor, K.B., N.S. Barasch, and B.M. Lee, Clinical experience reversing factor Xa inhibitors with four-factor prothrombin complex concentrate in a community hospital. <i>Blood Transfus</i> , 2018. 16(4): p. 382-386.	2014-2016	[32]
Testa, S., et al., Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. <i>Intern Emerg Med</i> , 2018. 13(7): p. 1051-1058.	2015	[29]



Bilag 2: Matching-kriterier (*propensity score matching*) for sammenligning af data fra ORANGE og ANNEXA-4

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



### Bilag 3: Effektestimater for dødelighed i PKK-studier

Studie	PKK behandling	N	Effektestimater	Tidsramme
Allison et al. (2018)	PKK 35 U/kg	31	15 %	Ukendt
Arachchillage et al. (2019)	PKK 16,7-50 U/kg (rivaroxaban; middel 26,8) og 18,5-43 U/kg (apixaban; middel 25)	80 (40 apixaban, 40 rivaroxaban)	Samlet: 33 % Apixaban: 33,5 % Rivaroxaban: 32,5 %  ICH: Apixaban: 38,1 % Rivaroxaban: 44 %	30-dages dødelighed
Berger et al. (2019)	PKK 25 U/kg	22	18,2 %	Dødelighed under indlæggelse
Dybdahl et al. (2019)	PKK anbefalet dosis var 50 U/kg	62	22,9 %  Epidural haematoma: 0 % Subdural haematoma: 27 % Subarachnoid haemorrhage: 29 % Intracerebral haemorrhage: 50 %	Dødelighed under indlæggelse
Gerner et al. (2018)	PKK mediansdosis 2000 IU	103 patienter fik PKK; inkl. 9 patienter behandlet med dabigatran	19,4 % (20/103)	Dødelighed under indlæggelse 29,1 % (30/103)
Grandhi et al. (2015)	PKK median dosis 3177 IU (2124-4770)	18	33 %	Dødelighed under indlæggelse
Harrison et al. (2018)	PKK anbefalet dosis var 50 U/kg	14 behandlet med DOACs	14,2 %	Dødelighed under indlæggelse
Majeed et al. (2017)	PKK mediansdosis 2000 IU (1500-2000) Apixaban 26,7 U/kg (22,0-29,9) Rivaroxaban 26,7 U/kg (20,8-29,4)	84	Samlet: 32 % ICH: 33,9 %	30-dages dødelighed
Muller et al. (2019)	PKK mediansdosis 2000 IU (1700-3000) blandt alle DOAK patienter (inkl. non-bleed)	69 DOAK-relatede major bleedings	9,5 %	Dødelighed under indlæggelse
Schenk et al. (2018)	PKK 25 U/kg	13	23,1 %	30-dages dødelighed
Schulman et al. (2018)	PKK 2000 IU	66	Samlet: 14 % ICH: 22,2 % (8/36)	Dødelighed under indlæggelse
Sheikh-Taha (2019)	PKK 50 U/kg	29	Samlet: 20,7 % Rivaroxaban: 12,5 % Apixaban: 30,8 % All deaths were ICH, dvs 28,6 % of ICH patienter døde	Dødelighed under indlæggelse
Smith et al. (2019)	PKK 38,7 % fik 25 U/kg; 51,6 % fik 50 U/kg	31	16,1 %	Dødelighed under indlæggelse





Studie	PKK behandling	N	Effektestimater	Tidsramme
Tao et al. (2018)	PKK mest 25-50 U/kg	43	2,3 % (1/43)	Ukendt
Tellor et al. (2018)	PKK 50 U/kg, 25 U/kg or 10 U/kg; anbefalet var 50	27 DOAC-related MBs	Overall: 14,8 % (4/27) ICH: 50 % (3/6) Intraperitoneal: 100 % (1/1)	Dødelighed under indlæggelse
Testa et al. (2018)	PKK – dosis ukendt	5 behandlet med apixaban og 15 behandlet med rivaroxaban behandlet med PKK	Overall: 20 % (4/20) Apixaban: 20 % (1/5) Rivaroxaban: 20 % (3/15)	Dødelighed indenfor 1-3 dage