

Andexanet alfa

Jaké má mít místo v klinické praxi ?

Vladimír Černý

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Kanada

Klinika anesteziologie a resuscitace
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Univerzita Karlova v Praze, 3. LFUK,
Praha

Ústav klinické biochemie a diagnostiky
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad
Labem, Fakulta zdravotnických studií

Technická univerzita Liberec

European Commission's Expert Panel on
Medical Devices, Brussels, B

Deklarace konfliktu zájmů

Konzultační činnost pro AstraZeneca (AZ)
Advisory Board AZ ČR

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC

Cíle

- 1) Shrnout současný stav poznání k andexanetu alfa a jeho pozici v existujících mezinárodních guidelines
- 2) Informovat o stavu diskuze k použití andexanetu v ČR

**Přispět k formulování vlastního postoje k
použití andexanetu**

- Andexanet je v ČR dostupný
- Obsah SPC vymezuje jeho indikace

4.1 Terapeutické indikace

Pro dospělé pacienty léčené přímo působícím inhibítorem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem), když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení.

Obsah

- 1) Základní východiska
- 2) Evidence – účinnost a bezpečnost
- 3) Andexanet v mezinárodních guidelines
- 4) Na čem založit náš postoj k jeho použití

The scope of andexanet (1/4)

- **Increased use of DOAC** in various cardiovascular context
 - no need for monitoring
 - less frequent follow-up
 - beneficial onset and offset (perioperative setting)

The scope of andexanet (2/4)

- **Direct FXa inhibitors as a one of two main classes of DOACs**
 - I. direct FXa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban)
 - II. direct thrombin inhibitors (dabigatran)

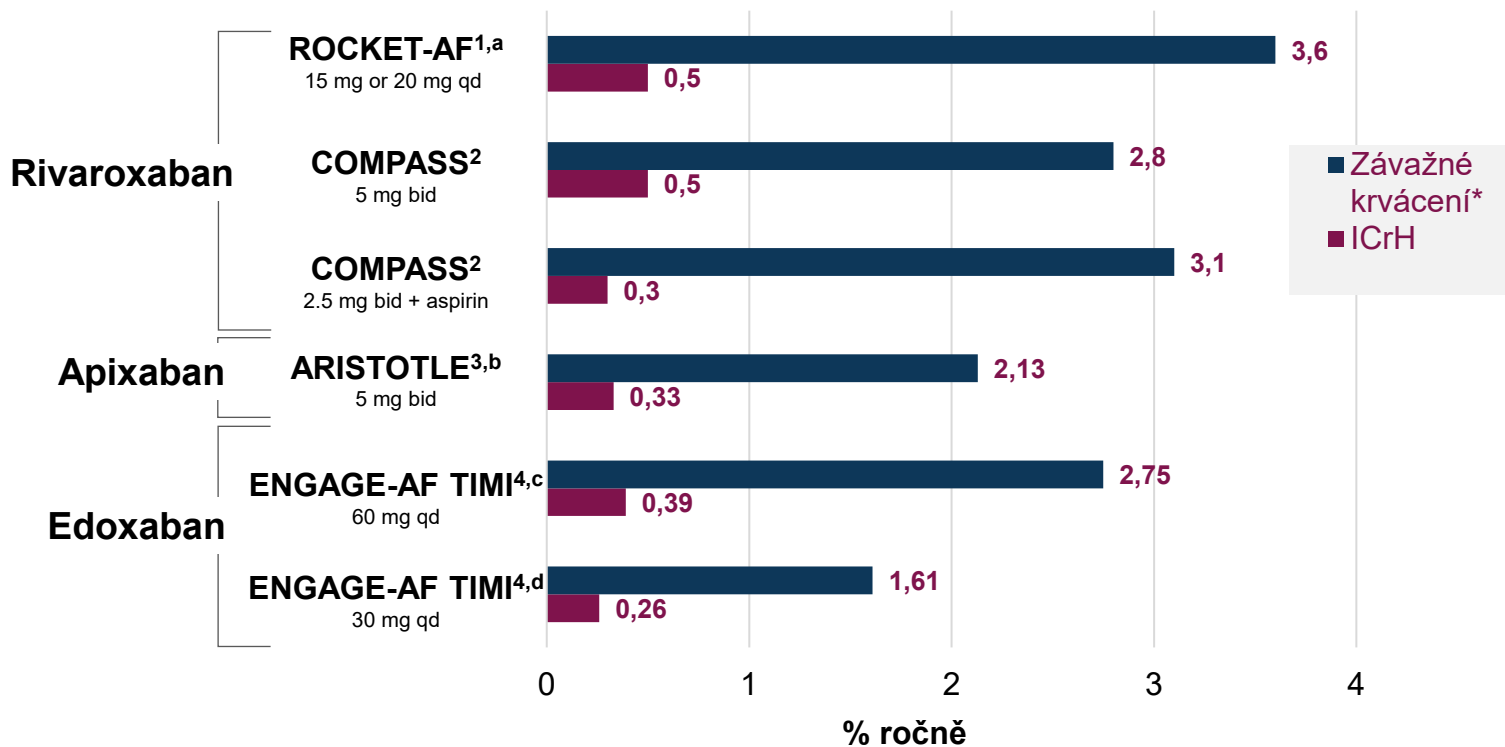
The scope of andexanet (3/4)

- Apixaban (FXa inhibitor) as the most prescribed DOAC for NVAF

The scope of andexanet (4/4)

- **Real risk of bleeding and related morbidity and mortality** in patients on DOAC
- Contributing factors for bleeding in DOAC patients are: aspirin, NSAID, steroids

Výskyt závažného krvácení jednotlivých FXa inhibitorů v jejich hlavních studiích



ICrH, intrakraniální krvácení, *definice závažného krvácení se může lišit v závislosti na studii

1. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891; 2. Eikelboom JW, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1319–1330; 3. Granger CB, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992; 4. Giugliano RP et al. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–2104.

Rate of bleeding in real world data

| Real-world Retrospective Analyses | Analysis Period | Major Bleeding [‡] | Intracranial Hemorrhage | Gastrointestinal Bleeding |
|---|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Truven MarketScan, rivaroxaban or apixaban (12) | 1/1/2011–12/31/2014 | 3.3% | 0.3% | 1.9% |
| DRESDEN, rivaroxaban (13) | 10/1/2011–12/31/2013 | 3.4% | 0.21% | 1.49% |
| OLDW, apixaban vs warfarin (14) | 10/1/2010–6/30/2015 | 2.33% vs 4.46%; $p < 0.001$ | 0.29% vs 1.06%; $p < 0.001$ | 1.78% vs 3.04%; $p < 0.001$ |
| OLDW, dabigatran vs warfarin (14) | | 2.37% vs 3.03%; $p < 0.01$ | 0.28% vs 0.79%; $p < 0.001$ | 1.97% vs 1.95%; $p = 0.78$ |
| OLDW, rivaroxaban vs warfarin (14) | | 4.04% vs 3.64%; $p = 0.60$ | 0.44% vs 0.79%; $p < 0.001$ | 3.26% vs 2.53%; $p = 0.03$ |
| RIETE, patients with acute VTE (15,16) | 3/2001–12/2009 | 3.0% | 0.5% | 1.1% |

OLDW = OptumLabs Data Warehouse.

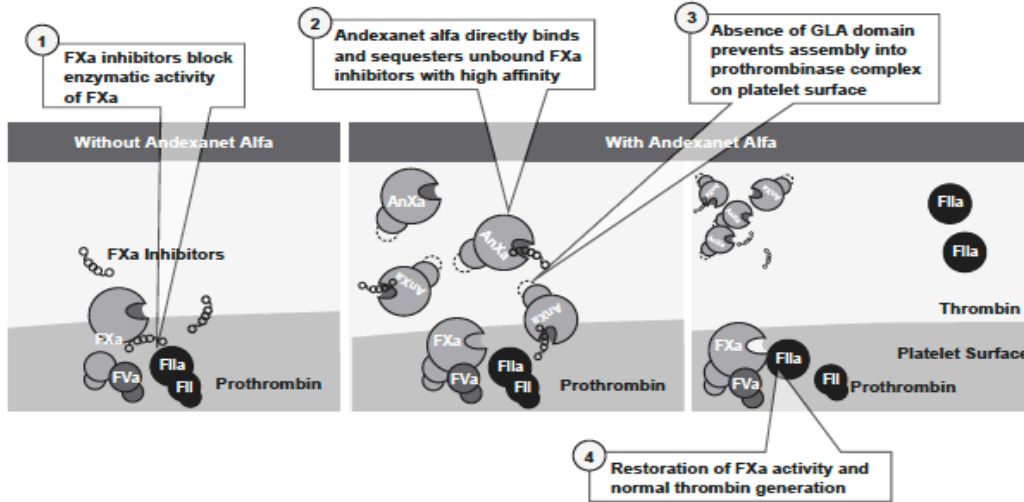
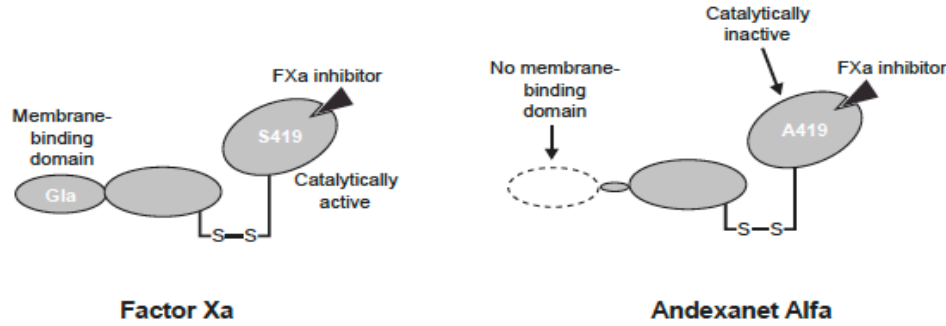
All rates are in percent per year, except where indicated. Because of differences in trial designs and patient populations, no direct comparisons between agents can be made.

* Definition of major bleeding based on the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria, except for the ROCKET-AF trial, which also included permanent disability.

† Proportion of patients with gastrointestinal bleeds.

‡ Definition of major bleeding varied across studies.

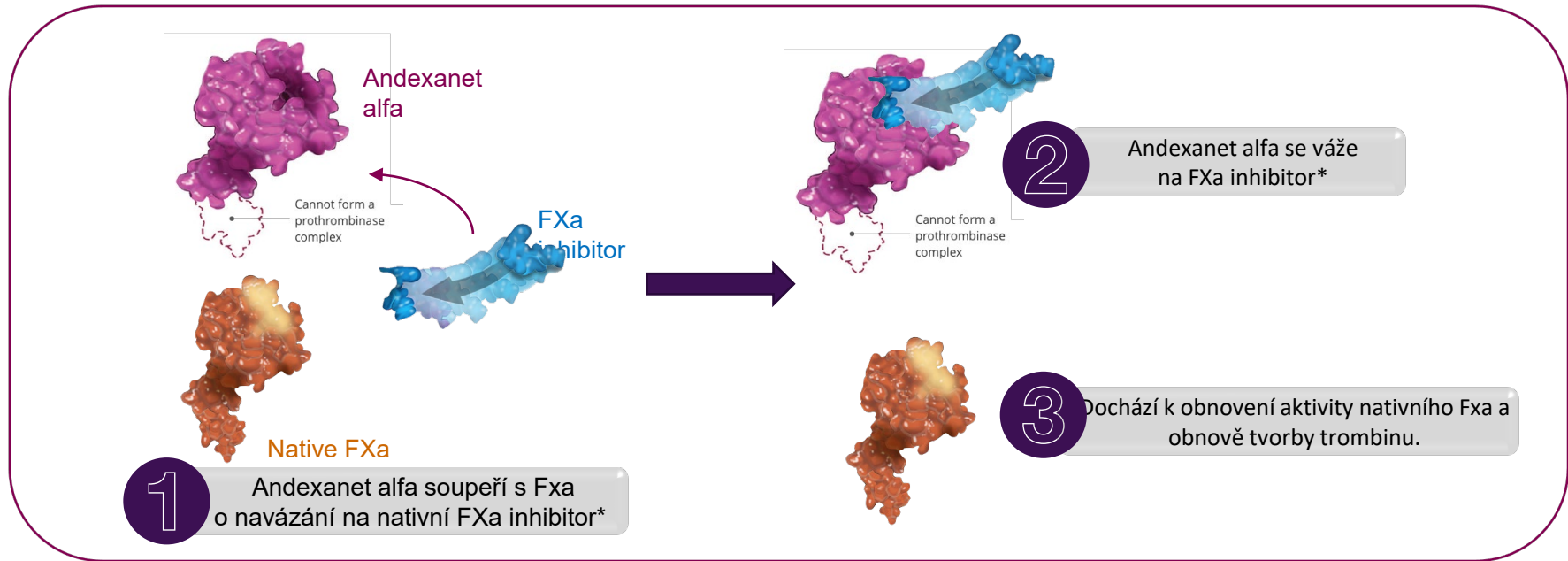
0,2-4% (liší se podle typu krácení)



When Ondexxya is given, the anticoagulants attach to andexanet alfa instead, and they are no longer available to block factor Xa. **As a result, the excessive bleeding caused by the anticoagulants is reduced**

(EMA, 2023)

Mechanismus účinku



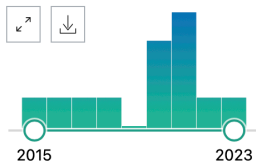
Obsah

- 1) Základní východiska
- 2) Evidence – účinnost a bezpečnost**
- 3) Andexanet v mezinárodních guidelines
- 4) Na čem založit náš postoj k jeho použití

Sorted by: Most recent ↓

MY NCBI FILTERS

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

ARTICLE TYPE

- Books and Documents
- Clinical Trial
- Guideline
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled Trial
- Review
- Systematic Review

PUBLICATION DATE

13 results

Page 1 of 2

 Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)

- 1 [Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors.](#)
 Cite Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW, Verhamme P, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Gibson CM, Lopez-Sendon J, Crowther M, Shoamaneh A, Coppens M, Schmidt J, Albaladejo P, Connolly SJ; ANNEXA-4 Investigators.
 Share *Circulation.* 2023 Mar 28;147(13):1026-1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844. Epub 2023 Feb 20.
 PMID: 36802876 [Free article.](#) Clinical Trial.
 BACKGROUND: **Andexanet alfa** is a modified recombinant inactive factor Xa (FXa) designed to reverse FXa inhibitors. ANNEXA-4 (**Andexanet Alfa**, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors) was a multicenter, prospective, phase-3 ...
- 2 [Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis.](#)
 Cite Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, Bashline M, Houghton DE, Rabinstein A, Adamski J, Arndt R, Ou NN, Rudis MI, Brown CS, Wieruszewski ED, Wanek M, Brinkman NJ, Linderbaum JA, Sorenson MA, Atkinson JL, Thompson KM, Aiyer AN, McBane RD 2nd.
 Share *JAMA Netw Open.* 2022 Nov 1;5(11):e2240145. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.40145.
 PMID: 36331504 [Free PMC article.](#)
 RESULTS: A total of 36 studies met criteria for inclusion, with a total of 1832 patients (967 receiving 4-factor prothrombin complex concentrate [4F-PCC]; 525, **andexanet alfa** [AA]; 340, idarucizumab). The mean age was 76 (range, 68-83) years, and 57% were men. ...
- 3 [Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants.](#)
 Cite Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri M, Vargas-Castrillón E.
 Share *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jun 22;77(24):2987-3001. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.061.
 PMID: 34140101 [Free article.](#)

338 hits
13 papers
 May 17, 2023

350 hits
27 papers
 June 17, 2023

Summary of current scientific evidence on andexanet

- 1) Clinical hemostatic efficacy in 80% of patients
- 2) Thrombotic events do occur mainly before restarting anticoagulation or in those they did not restart
- 3) Evidence supports the use of andexanet for reversal in life-threatening bleeding

Summary of real world data on **andexanet vs. PCC**

- 1) Higher effective hemostasis at 24 hrs
- 2) Higher incidence of thrombotic events
- 3) After adjusting for patients factors there is lower in-hospital mortality
- 4) Lower 30-days mortality after propensity score matching

Reversal Versus Replacement of Factor Xa Inhibitor-Induced Bleeding - Pharmacology

Reversal

- Andexanet alfa
 - Inactive factor Xa protein
 - Binds to factor Xa inhibitors, thereby allowing the patients' natural factor Xa to promote thrombin generation to assist with stopping bleeding

Replacement

- 4F-PCC
 - Provides inactive clotting factors II, VII, IX, and X
 - Additional clotting factors can be provided to overwhelm factor Xa concentrations in addition to assisting with stopping bleeding

Obsah

- 1) Základní východiska
- 2) Evidence – účinnost a bezpečnost
- 3) Andexanet v mezinárodních guidelines**
- 4) Na čem založit náš postoj k jeho použití

Guidelines on andexanet

(andexanet in various guidelines?)

... there is a high variability what they recommend regarding the use of andexanet

GUIDELINES

Open Access



The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

Rolf Rossaint^{1*}, Arash Afshari², Bertil Bouillon³, Vladimir Cerny^{4,5}, Diana Cimpoesu⁶, Nicola Curry^{7,8}, Jacques Duranteau⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Oliver Grottke¹, Lars Grønlykke¹¹, Anatole Harrois⁹, Beverley J. Hunt¹², Alexander Kaserer¹³, Radko Komadina¹⁴, Mikkel Herold Madsen², Marc Maegele¹⁵, Lidia Mora¹⁶, Louis Riddez¹⁷, Carolina S. Romero¹⁸, Charles-Marc Samama¹⁹, Jean-Louis Vincent²⁰, Sebastian Wiberg¹¹ and Donat R. Spahn¹³

Recommendation 34

Management of direct oral anticoagulants – factor Xa inhibitors

If bleeding is life-threatening in the presence of an apixaban or rivaroxaban effect, especially in patients with TBI, we suggest reversal with andexanet alfa

Grade 2C

Recommendation 34

Management of direct oral anticoagulants

– factor Xa inhibitors

If andexanet alfa is not available, or in patients receiving edoxaban, we suggest the administration of PCC (25–50 U/kg)

Grade 2C

| | Apixaban / Rivaroxaban | Edoxaban |
|-------------------------------|---|--|
| ACC 2020 ¹ | <u>Recommended:</u> andexanet alfa <u>If andexanet alfa not available:</u> administer PCC or aPCC <u>Consider:</u> activated charcoal, recent ingestion (within 2-4 h) | <u>Recommended:</u> Administer off-label treatment with high-dose andexanet alfa <u>If andexanet alfa not available:</u> administer PCC or aPCC <u>Consider:</u> activated charcoal, recent ingestion (within 2-4 h) |
| AC Forum 2019 ² | <u>Suggested:</u> andexanet alfa dosed according to label <u>If andexanet alfa is not available:</u> 4F-PCC 2000 units | <u>Suggested:</u> high-dose andexanet alfa (off-label) or 4F-PCC 2000 units |
| ACCP 2018 ³ | <u>Management framework:</u> NOAC-specific reversal agent <u>If NOAC-specific reversal agent is not available:</u> PCC | |
| A CEP 2020 ⁴ | <u>Tier 1:</u> andexanet alfa <u>Tier 2:</u> 4F-PCC > 3FPCC | <u>Tier 1:</u> andexanet alfa <u>Tier 2:</u> 4F-PCC > 3FPCC |
| AHA/ACC/HRS 2019 ⁵ | '[Can be useful': andexanet alfa | - |
| AHA/ASA 2015 ⁶ | Consider: FEIBA, PCC, rhFVIIa, activated charcoal | - |
| ASH 2018 ⁷ | andexanet alfa + cessation of FXa vs cessation alone 4F-PCC + cessation of FXa or cessation alone | - |
| EHRA 2018 ⁸ | <u>Recommended:</u> andexanet alfa <u>Alternative:</u> 4F-PCC 50 units/kg (+ additional 25 units/kg if needed), aPCC 50 units/kg (max 200 units/kg/day) | |
| ESO 2019 ⁹ | <u>1st line:</u> andexanet alfa <u>2nd line:</u> PCC | <u>1st line:</u> PCC |
| ISTH 2016 ¹⁰ | <u>Agents under investigation:</u> andexanet alfa, ciraparantag | |
| NCCN 2020 ¹¹ | Discontinue drug Consider: oral charcoal if dose within 2 hr of ingestion and repeat within 6 hr <u>Recommended:</u> andexanet alfa (consider for patients with ICH) <u>Alternatives:</u> aPCC, 4F-PCC, 3F-PCC (if 4F-PCC unavailable or patient is allergic to heparin and/or a history of HIT in the last 12 months) | Discontinue drug. No specific antidote exists. Consider: oral charcoal if dose within 2 hr of ingestion of edoxaban dose and repeat within 6 hr <u>May be helpful:</u> aPCC, 4F-PCC, rhFVIIa, 3F-PCC (if 4F-PCC unavailable or patient is allergic to heparin and/or a history of HIT in the last 12 months) |
| NCS/SCCM 2016 ¹² | Consider: activated charcoal <u>Suggested:</u> 4F-PCC, aPCC <u>Alternative:</u> rFVIIa | |

Obsah

- 1) Základní východiska
- 2) Evidence – účinnost a bezpečnost
- 3) Andexanet v mezinárodních guidelines
- 4) Na čem založit náš postoj k jeho použití?**

Odborna diskuze

- 1) Advisory Board AstraZeneca
- 2) **Mezioborové stanovisko k použití andexanetu alfa**
- 3) Diskuze na půdě jednotlivých OS
- 4) Diskuze na úrovni nemocnic, týmů

Advisory Board AZ

- prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC (ČSARIM)
- doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA, LL.M. (ČSARIM)
- doc. MUDr. Roman Škulec, Ph.D. (SUMMK)
- prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc. (ČHS)
- prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC (ČKS)
- prof. MUDr. Radan Keil, Ph.D. (ČGS)
- doc. MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO (ČNS)
- prof. MUDr. David Netuka, Ph.D. (ČNCHS)

Mezioborové stanovisko

- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
- Česká společnost intenzivní medicíny
- Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof
- Česká hematologická společnost
- Česká společnost pro trombózu a hemostázu
- Česká kardiologická společnost
- Česká gastroenterologická společnost
- Česká neurologická společnost
- Česká neurochirurgická společnost

- 1) *V souladu s SPC má být přípravek Ondexxya zvážen jako **postup první volby** ... časová dostupnost je taková, že nepovede k prodlení v léčbě život ohrožujícího stavu ...*
- 2) *Přípravek Ondexxya má být podáván výhradně pacientům, kde je ... reálný předpoklad obnovení integrity orgánových funkcí a **dosažení dlouhodobého příznivého klinického výsledku***

- 3) *Přípravek Ondexxya má být podáván na pracovištích, které mají **dostatečnou zkušenost** s pacienty se závažným / život ohrožujícím krvácením.*
- 4) *Považujeme za vhodné a potřebné, aby ve spolupráci s plátcí péče vznikla jednotná **databáze pacientů léčených přípravkem Ondexxya k vyhodnocení nákladové efektivity** jeho podání a pro jednání o nastavení úhradových mechanismů v budoucnu.*

1. 10. 2023

Děkuji za pozornost