



## Ondexxya (andexanet alfa) vid reversering av antikoagulation vid behandling med faktor Xa-hämmare NT-rådets yttrande till regionerna 2020-10-16

### Rekommendation och sammanvägd bedömning

#### NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att inte använda Ondexxya för reversering av antikoagulation för patienter som behandlas med faktor Xa-hämmare (apixaban eller rivaroxaban).

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.

Tillståndet är vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

Vad gäller 30-dagarsmortalitet jämfört med protrombinkomplexkoncentrat (PCC) värderar TLV kostnaden per vunnet QALY för Ondexxya till mellan 380 000 och 1,6 miljoner kronor för en intrakraniell blödning. Det föreligger mycket stora osäkerheter i hur stor effektfördelen är för Ondexxya vid allvarlig gastrointestinal blödning. TLV har därför inte kunnat beräkna kostnaden per vunnet QALY för den subgruppen.

NT-rådet har rådgjort med kliniska experter som bedömer att osäkerheten är stor vad gäller nyttan med behandlingen jämfört med PCC. Den kliniska evidensen är begränsad. Studierna visade effekt på surrogatparametern anti-faktor Xa-aktivitet och hemostas. I nuläget saknas direkt jämförande studier mellan Ondexxya och PCC. En jämförande fas 3-studie pågår och resultatet av denna kan komma att föranleda en ny värdering.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer, med stor osäkerhet både vad gäller klinisk effekt och kostnadseffektivitet, gör att NT-rådet inte kan rekommendera regionerna att använda Ondexxya. Det föreligger även en ökad risk för tromboskomplikationer vid behandling med Ondexxya.



## Om läkemedlet

Ondexxya (andexanet alfa) är en rekombinant form av humant faktor Xa-protein som har modifierats så att det saknar enzymatisk faktor Xa-aktivitet. Den huvudsakliga verkningsmekanismen är bindning och inaktivering av faktor Xa-hämmaren. Det finns även en interaktion mellan andexanet alfa och tissue factor pathway inhibitor (TFPI; ett kroppseget protein med antikoagulationseffekt) som innebär att andexanet alfa kan hämma TFPI. Denna del av verkningsmekanismen är ofullständigt klarlagd.

Läkemedlet blev villkorat godkänt för försäljning i EU den 26 april 2019. Fullständig indikation: För vuxna patienter som behandlas med en direkt faktor Xa (FXa)-hämmare (apixaban eller rivaroxaban) där reversering av antikoagulation krävs på grund av livshotande eller okontrollerad blödning.

Ondexxya ges som en intravenös bolusdos följt av en infusion.

Ondexxya är ett rekvisitionsläkemedel och får endast administreras på sjukhus.

## NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

### Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Behandling med faktor Xa-hämmare medför ökad risk för blödning. Allvarliga blödningar kan leda till blödningsskomplikationer och dödsfall. Intrakrainella blödningar är den mest allvarliga formen av blödning av orala antikoagulantia med en dödlighet på 50 %.

### Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med läkemedlet bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Effekten av höga och låga dosregimer av Ondexxya har utvärderats i två fas III-studier; ANNEXA-A med apixaban och ANNEXA-R med rivaroxaban samt en global, öppen prospektiv multicenterstudie i fas 3b/4 (ANNEXA-4) hos patienter med en akut stor blödningsepisod som kräver akut reversering av faktor Xa-antikoagulation.

### ANNEXA-A och ANNEXA-R

74 friska patienter inkluderades i studierna. 33 patienter gavs apixaban i 3,5 dagar och 41 patienter gavs rivaroxaban i 4 dagar varefter patienterna behandlades med Ondexxya. Primärt effektmått var procentuell förändring i anti-faktor Xa-aktivitet från baslinjen till nadir.

Studierna visade en signifikant skillnad i den procentuella förändringen i anti-faktor Xa-aktivitet från baslinjen till nadir efter behandling med Ondexxya jämfört med placebo.

I ANNEXA-A sjönk aktiviteten (mean [ $\pm$ SD] reduction) med  $94\pm 2$  % för deltagarna som behandlades med Ondexxya och med  $21\pm 9$  % för placebogruppen ( $p < 0,001$ ). I ANNEXA-R var motsvarande siffror  $92\pm 11$  % jämfört med  $18\pm 15$  % ( $p < 0,001$ ).

#### ANNEXA-4

ANNEXA-4, en prospektiv enkelarmad öppen fas 3b/4-studie för utvärdering av effekt och säkerhet av Ondexxya, utvärderade behandling av vuxna patienter som drabbats av en allvarlig blödning inom 18 timmar efter administrering av en faktor Xa-hämmare. 352 patienter med medelålder 77 år inkluderades. 64 % hade en intrakraniell blödning och 26 % hade en blödning i magtarmkanalen. Studiens primära effektmål uppnåddes. Medianminskningen av anti-faktor Xa-aktivitet från baslinjen till omedelbart efter given bolusdos var 92 % för både apixaban och för rivaroxaban (95% KI: 91–93 respektive 88–94). Tolv timmar efter avslutad infusion bedömdes 82 % av patienterna (95% KI: 77–87) ha effektiv hemostas. Effektiv hemostas uppnåddes oavsett blödningsområdet.

#### Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Ondexxya bedöms ha bättre effekt än placebo avseende surrogatparametern anti-faktor Xa-aktivitet och hemostas inom de tolv första timmarna efter insättning. En ökad risk för trombos med Ondexxya kan inte uteslutas baserad på trombotiska händelser i ANNEXA-4 och de ökningarna i koagulationsmarkörer som påvisats hos friska frivilliga. Det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan andexanet alfa och PCC.

#### Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Cirka 256 000 svenska patienter behandlades med apixaban och rivaroxaban under 2019. Cirka 2 % drabbas av en allvarlig blödning per år.

#### Åtgärdens kostnadseffektivitet

Kostnaden för att behandla en blödning med Ondexxya är cirka 182 000 kronor.

Vad gäller 30-dagarsmortalitet jämfört med protrombinkomplexkoncentrat (PCC) värderar TLV kostnaden per vunnet QALY för Ondexxya till mellan 380 000 och 1,6 miljoner kronor för en intrakraniell blödning. Enligt TLV:s känslighetsanalyser ökar kostnaden per vunnet QALY betydligt om mortalitetsrisken och vårdkostnaderna ökar samt livskvaliteten minskar efter 30 dagar. TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY är högre för patienter som drabbas av fler än en intrakraniell blödning. Detta eftersom överlevanden antas vara lägre för dessa patienter. TLV kan inte bedöma kostnaden per vunnet QALY för en allvarlig gastrointestinal blödning eftersom det föreligger mycket stora osäkerheter i hur stor effektfördelen är för Ondexxya för denna subgrupp.

TLV redovisar en kostnadsjämförelse för övriga blödningstyper där Ondexxya i genomsnitt kostar cirka 177 000 kronor mer per blödning jämfört med PCC.

#### Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är låg (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).



TLV bedömer att antaganden i företagens och TLV:s hälsoekonomiska analyser är förenade med mycket höga osäkerheter vilket främst omfattar skillnaden i andelen dödsfall upp till 30 dagar med Ondexxa och PCC.

## Referenser

[TLV:s hälsoekonomiska värdering](#)  
[Produktresumé Ondexxa](#)  
[Assessment report](#) (effekt och säkerhet)

Pivotala studier

[ANNEXA-A och ANNEXA-R](#)  
[ANNEXA-4](#)

### Kliniska experter som deltagit i bedömningen

Magnus Esbjörnsson, Hässleholms sjukhus och Margareta Holmström, Karolinska Universitetssjukhuset och Linköpings universitet.

## Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.