

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa (Ondexxya®)

Portola Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.09.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Gerinnungskaskade und Einfluss von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren und Andexanet alfa.....	8
Abbildung 2-2: Strukturelle Modifikationen von Andexanet alfa im Vergleich zu einem nativen FXa-Protein	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Aktiengesellschaft
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B.V.	niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (Besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	beziehungsweise
EEIG	Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
et al.	und andere
FI	Fibrinogen (Faktor-I)
FIa	Fibrin (Faktor-Ia)
FII	Prothrombin (Faktor-II)
FIIa	Thrombin (Faktor-IIa)
FVa	Faktor-Va
FXa	Faktor-Xa
FXIII	fibrinstabilisierender Faktor (Faktor-XIII)
FXIIIa	aktivierte Form des fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor-XIIIa)
g	Gramm
Gla	γ -Carboxyglutaminsäure-Domäne
l	Liter
LE	Lungenembolie
mg	Milligramm
min	Minute
mmol	Millimol
S	Serin
SGB	Sozialgesetzbuch
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
PZN	Pharmazentralnummer
TVT	tiefe Venenthrombosen
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Andexanet alfa
Handelsname:	Ondexxya®
ATC-Code:	V03AB38
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15640573	EU/1/18/1345/001	200 mg	1 Durchstechflasche mit 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1).

Andexanet alfa wird angewendet als intravenöse Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Geschwindigkeit von etwa 30 mg/min, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis). Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt (1).

Pathophysiologie schwerer Blutungen bei Patienten unter Therapie mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban)

Die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) Apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG) und Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer AG) sind hochselektive, direkte FXa-Inhibitoren, die zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (z. B. kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus), zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierender TVT und LE angewendet werden (2, 3).

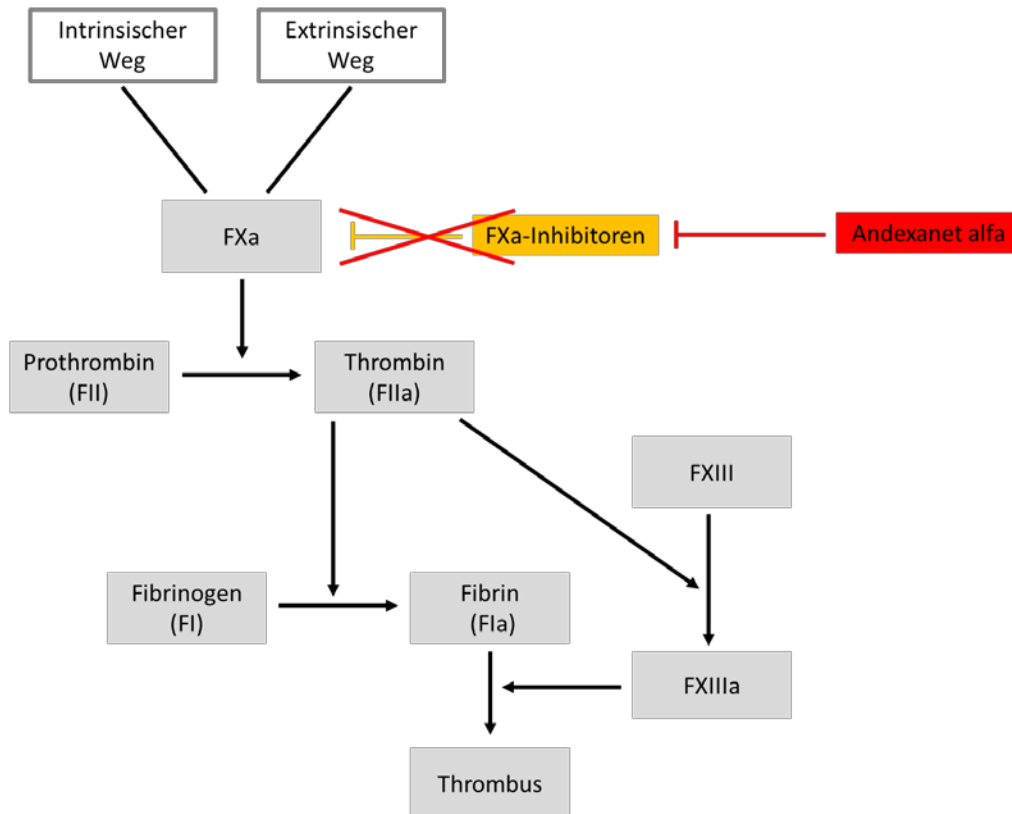
Der in den jeweiligen Zulassungsstudien belegten guten klinischen Wirksamkeit von Apixaban und Rivaroxaban stehen schwere Blutungen als Nebenwirkungen gegenüber (4-7). Schwere Blutungen sind gemäß der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Blutungen, die zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, chronische Folgeerkrankungen verursachen oder hohe Ressourcen im Gesundheitswesen verbrauchen. Dazu zählen Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ (z. B. intrakraniell, intraspinal oder intraartikulär) und/oder Blutungen, die zu einem Abfall des Hämoglobins von ≥ 20 g/l (1,24 mmol/l) oder zu zwei oder mehr Bluttransfusionen (Vollblut oder Erythrozyten) führen (8). Bei Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban treten schwere Blutungen postoperativ, postinterventionell, posttraumatisch oder spontan ohne äußere Einflüsse auf (9).

Zum jetzigen Stand sind in Deutschland keine spezifischen Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen (10, 11).

Wirkmechanismus von Andexanet alfa

Andexanet alfa (Ondexxya[®]) ist ein Antidot für die direkten FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Das Ziel einer Behandlung mit Andexanet alfa ist die spezifische und schnelle Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung dieser direkten FXa-Inhibitoren bei lebensbedrohlichen oder unkontrollierbaren Blutungen (12).

Direkte FXa-Inhibitoren (Apixaban und Rivaroxaban) binden spezifisch an den Gerinnungsfaktor FXa, was zu einer Inhibition der Blutgerinnung führt (13). Andexanet alfa wiederum bewirkt die Wiederherstellung der normalen Gerinnung, indem es spezifisch diese direkten FXa-Inhibitoren bindet (13). Die FXa-Inhibitoren sind nach der Bindung durch Andexanet alfa im Blut nicht mehr frei verfügbar, können nicht mehr an das native FXa-Protein binden und haben somit keinen antikoagulatorischen Einfluss mehr auf die Blutgerinnung (13). Das FXa-Protein kann wieder an die Phospholipidmembran der Thrombozyten binden und zusammen mit Faktor-Va (FVa), Phospholipiden und Calciumionen den Prothrombinase-Komplex bilden. Dieser Komplex bewirkt die Spaltung von Prothrombin (Faktor-II, FII) zu Thrombin (Faktor-IIa, FIIa). Thrombin wiederum katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen (Faktor-I, FI) zu Fibrin (Faktor-Ia, FIa) und aktiviert gleichzeitig den fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor-XIII), der die Fibrinvernetzung (Thrombusbildung) bewirkt (Abbildung 2-1) (12). Die Gerinnungskaskade ist somit wiederhergestellt.



Quelle: adaptiert nach Ghadimi et al. (12) und Rank et al. (14)

Abbildung 2-1: Gerinnungskaskade und Einfluss von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren und Andexanet alfa

In einer Phase-III-Studie wurde der Effekt von Andexanet alfa bei gesunden Studienteilnehmern unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Andexanet alfa innerhalb von Minuten nach der Verabreichung und dauerhaft während der Infusion die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aufhebt (15). Diese Ergebnisse konnten bei Patienten mit schweren Blutungen unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban bestätigt werden (16, 17).

Strukturelle Eigenschaften von Andexanet alfa

Andexanet alfa ist eine modifizierte, rekombinante Form des nativen FXa-Proteins, das in der Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters hergestellt wird (13). In einer Phase-III-Studie mit gesunden Studienteilnehmern lag die Halbwertszeit von Andexanet alfa bei etwa einer Stunde (15).

Das FXa-Protein wurde strukturell so modifiziert, dass Andexanet alfa FXa-Inhibitoren mit hoher Affinität bindet, aber selbst keine enzymatische Aktivität eines Gerinnungsfaktors aufweist (13).

Eine dieser strukturellen Veränderungen des nativen FXa-Proteins ist die Entfernung der γ -Carboxyglutaminsäure-Domäne (Gla). Andexanet alfa verliert damit die Fähigkeit an die Phospholipidmembran der Thrombozyten zu binden und den Prothrombinase-Komplex zu bilden, der für die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin notwendig ist (12, 13). Zudem weist Andexanet alfa im Vergleich zu dem nativen FXa-Protein im aktiven Zentrum Alanin statt Serin (S) auf (13). Diese Mutation ermöglicht eine wirksame Bindung der direkten FXa-Inhibitoren an Andexanet alfa, verhindert aber gleichzeitig die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (Abbildung 2-2) (12, 13).



Quelle: adaptiert nach Lu et. al (13)

Abbildung 2-2: Strukturelle Modifikationen von Andexanet alfa im Vergleich zu einem nativen FXa-Protein

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zum Stand vom 01.09.2019 sind in Deutschland für „erwachsene Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist“ keine spezifischen Arzneimittel bzw. Antidote für die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban zugelassen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Andexanet alfa (Ondexxya [®]) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	nein	26.04.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Information wurden der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya[®]) entnommen (1). Das Datum der Zulassungserteilung wurde der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen (18).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und die Angaben zu dem Wirkmechanismus von Andexanet alfa in Abschnitt 2.2 basieren auf der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®) (1) und Literatur, die durch eine unsystematische Literaturrecherche identifiziert wurden, sowie Portola-internen Unterlagen.

Die Information für Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet von Andexanet alfa in Deutschland wurden der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®) (Stand: Juni 2019) entnommen (1). Das Datum der Zulassungserteilung wurde der Webseite der EMA entnommen (18).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
2. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten [Stand: Februar 2019]. 2019.
3. Bayer AG. Fachinformation Xarelto® 20 mg Filmtabletten [Stand: August 2018]. 2018.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92. Epub 08/30.
5. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2141-7. Epub 2014/03/25.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91. Epub 08/13.
7. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *European heart journal*. 2014;35(28):1873-80. Epub 2014/03/25.
8. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(4):692-4. Epub 2005/04/22.
9. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62. Epub 2014/05/27.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016;37(38):2893-962. Epub 2016/08/28.
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1330-93. Epub 2018/03/22.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby IJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. Expert review of hematology. 2016;9(2):115-22. Epub 2015/12/22.
13. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nature medicine. 2013;19(4):446-51. Epub 2013/03/05.
14. Rank A, Diener HC, Hiller E. NOAK - Gerinnungsmanagement bei schweren Blutungen. Arzneimitteltherapie. 2017(35):321-7.
15. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. The New England journal of medicine. 2015;373(25):2413-24. Epub 2015/11/13.
16. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. The New England journal of medicine. 2016;375(12):1131-41. Epub 08/31.
17. 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. The New England journal of medicine. 2019;doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
18. European Medicines Agency (EMA). Ondexxya. 2019 [Zuletzt aktualisiert 27.06.2019; abgerufen am 18.07.2019]; Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>.