

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa (akute schwere Blutungen)

Berlin, den 20. Dezember 2019

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Andexanet alfa (akute schwere Blutungen) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 849,

Auftrag: A19-76, Version 1.0, Stand: 28.11.2019:

https://www.iqwig.de/download/A19-76_Andexanet-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/>

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| TEIL 1: Allgemeine Aspekte | 4 |
| Arzneimittel | 4 |
| TEIL 2: Spezifische Aspekte | 4 |
| Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie | 4 |
| Bewertung der AkdÄ | 4 |
| Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte | 5 |
| Studie ANNEXA-4 | 5 |
| Bewertung des IQWiG | 7 |
| Bewertung der AkdÄ | 7 |
| Ergebnisse: Nutzen | 8 |
| Mortalität | 8 |
| Morbidity | 8 |
| Interessante, aber letztlich <u>nicht</u> relevante Endpunkte: | 8 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 8 |
| Bewertung der AkdÄ | 8 |
| Ergebnisse: Schaden | 9 |
| Bewertung der AkdÄ | 9 |
| Klinische Aspekte | 9 |
| Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 9 |
| Fazit | 10 |
| Literaturverzeichnis | 11 |

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Andexanet alfa (Ondexxya®) ist nur zur Anwendung im Krankenhaus zugelassen für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Hemmer (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1).

Andexanet alfa ist ein rekombinant hergestellter inaktiver Faktor Xa, der kompetitiv an Faktor-Xa-Hemmer bindet und deren Wirkung dadurch aufheben soll.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Das Ziel des IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. [IQWiG Dossierbewertung, S. 6; Dossier pU, Modul 4A, S. 49]

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Andexanet alfa

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------|--|--|
| 1 | Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. | eine optimierte Standardtherapie ^b der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.

Bewertung der AkdÄ

Als ZVT wurde eine Behandlung mit Blutprodukten, Volumenersatzmitteln oder Prothrombinkonzentraten (PPSB) definiert.

Zur Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen unter den Xabanen Apixaban oder Rivaroxaban sind keine Arzneimittel zugelassen. PPSB sind beispielsweise lediglich für Blutungen unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zugelassen, aber nicht für Blutungen unter Xabanen (2).

Die Festlegung der ZVT entspricht zwar dem Stand der gängigen nationalen und internationalen Therapieempfehlungen zum Vorgehen bei Blutungen unter Apixaban und

Rivaroxaban. Dabei ist aus Sicht der AkdÄ allerdings problematisch, dass die ZVT eine Kombination aus einer Therapie mit gerinnungsaktiven Substanzen und einer Basaltherapie eines akuten Blutverlusts darstellt. Hinzu kommt, dass die Anwendung des aktivierten Prothrombinkomplexkonzentrats FEIBA und des rekombinanten Faktor VIIa (rFVIIa) nicht erwähnt werden.

Bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen sind bei jedem Patienten eine intensivmedizinische Therapie, ein Volumenersatz und ein Ausgleich des Blutverlustes erforderlich. Ein Therapieziel bei schweren Blutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren ist die schnellstmögliche Unterbrechung ihrer antikoagulatorischen Wirkung. Insofern sollte aus Sicht der AkdÄ die ZVT auf eine Therapie mit gerinnungsaktiven Präparaten beschränkt werden: vorzugsweise PPSB, FEIBA und rFVIIa; Tranexamsäure, Desmopressin (DDAVP) und Plasma sollten ebenfalls berücksichtigt werden.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) identifizierte keine randomisierten kontrollierten Studien zum direkten oder zum adjustierten indirekten Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der ZVT. Er stellt ausführlich die unkontrollierte Studie ANNEXA-4 dar, die als Zulassungsstudie diente. [IQWiG Dossierbewertung, S. 6–9; Dossier pU, Modul 4A, S. 133–187]

Der pU identifizierte zudem einen Pool von 18 prospektiven oder retrospektiven Untersuchungen, in denen der Behandlungsverlauf von Patienten mit Blutungen unter Antikoagulanzen dokumentiert wurde. Zur Behandlung konnten in diesen Studien zur Blutstillung PPSB eingesetzt werden (neben Transfusionen anderer Blutprodukte wie Thrombozyten, Erythrozyten, Plasma, Gerinnungsfaktor-VII-Präparate und Fibrinogenkonzentrate) sowie Tranexamsäure oder Vitamin K.

Der pU hält selbst fest, dass diese „aufgrund methodischer Unterschiede und teils sehr heterogener Ergebnisse nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden“ können. [Dossier pU, Modul 4A, S. 20]

Studie ANNEXA-4

ANNEXA-4 ist eine prospektiv und nicht verblindet durchgeführte Studie ohne Kontrollgruppe, in die 352 Patienten mit einer akuten, schweren Blutung unter Behandlung mit Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban oder Enoxaparin eingeschlossen wurden. Die Studie ANNEXA-4 wurde multizentrisch in 63 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die Antikoagulanzen mussten zuletzt in den 18 Stunden zuvor angewendet worden sein. Schwere Blutung war definiert als potenziell lebensbedrohlich mit Zeichen der hämodynamischen Instabilität, Abfall des Hämoglobins um mindestens 2 g/dl oder kritische Lokalisation der Blutung, z. B. intrakraniell oder retroperitoneal. Die Einschlusskriterien der Studie wurden im Verlauf mehrfach modifiziert, so durften beispielsweise von Juli 2016 bis August 2017 nur Patienten mit intrakraniellen Blutungen eingeschlossen werden, um deren Anteil an der Studienpopulation zu erhöhen. Zu den Ausschlusskriterien, die im Verlauf der Studie ebenfalls geändert wurden, gehörten u. a. geplante Operationen, sehr schwere Hirnblutungen, Lebenserwartung \leq 1 Monat, Glasgow Coma Score $<$ 7 und thrombotische Ereignisse in den letzten zwei Wochen. Es ist unklar, ob nur Patienten mit

elektiven chirurgischen Eingriffen ausgeschlossen wurden oder auch Patienten mit einer Notfallindikation für einen chirurgischen Eingriff. Die Patienten wurden von April 2015 bis Mai 2018 rekrutiert und über mindestens 30 Tage nachbeobachtet (3).

Alle Patienten erhielten Andexanet alfa als Bolus (400 mg oder 800 mg), gefolgt von einer Infusion über zwei Stunden (4 mg/min oder 8 mg/min). Die Kriterien für den Einsatz der hohen oder niedrigen Dosierung von Andexanet alfa wurden nach einer Zwischenanalyse von 213 Patienten geändert: Zunächst wurde bei allen Patienten, bei denen die letzte Einnahme mehr als sieben Stunden zurücklag, die niedrige Dosierung eingesetzt, in allen anderen Situationen die hohe. Nach der Zwischenanalyse erhielten Patienten mit letzter Einnahme des Antikoagulans vor acht oder mehr Stunden sowie bei der Anwendung in niedriger Dosierung (Rivaroxaban \leq 10 mg/d, Apixaban \leq 5 mg) die niedrige Dosierung von Andexanet alfa, ansonsten die hohe. Die Infusion von Andexanet erfolgte im Mittel 12,1 bzw. 12,3 Stunden nach letzter Einnahme von Apixaban bzw. Rivaroxaban und 4,5 bzw. 4,7 Stunden nach stationärer Aufnahme (3).

Als primärer Endpunkt war zunächst die Wirksamkeit in der Blutstillung vorgesehen, die 24 Stunden nach Einsatz des Andexanet-alfa-Bolus bewertet werden sollte. Im Verlauf der Studie wurde der primäre Endpunkt geändert und die prozentuale Änderung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität gegenüber dem Ausgangswert von einem sekundären zu einem koprimary Endpunkt aufgewertet. Außerdem wurde der Zeitpunkt, an dem das Ausmaß der Blutstillung bewertet wurde, auf zwölf Stunden nach Andexanet-alfa-Bolus verändert. Für diese Änderungen wurde keine Begründung gegeben. Die beiden Endpunkte wurden sequentiell evaluiert, d. h. die Stillung der Blutung wurde nur dann bewertet, wenn zuvor eine Änderung der Faktor-Xa-Aktivität nachgewiesen worden war. Die Hämostase wurde durch mindestens zwei Mitglieder einer unabhängigen Kommission in die Kategorien sehr gut, gut oder schlecht/keine klassifiziert; die Kriterien dafür waren je nach Blutungslokalisation unterschiedlich. Exzellente Blutstillung war beispielsweise definiert durch klinisch keine Zeichen einer Zunahme der Blutung, bei intrazerebraler Blutung Volumenzunahme in der Bildgebung \leq 20 % (3;4). [Dossier pU, Modul 4A, S. 188]

Primäre Endpunkte zur Sicherheit waren Tod, thrombotische Ereignisse sowie die Bildung von Antikörpern gegen Andexanet alfa, Faktor X oder Faktor Xa.

In die Analysen zur Effektivität (Anti-Faktor-Xa-Aktivität und Blutungskontrolle) wurden nur Patienten einbezogen, die retrospektiv eine Anti-Faktor-Xa-Aktivität von \geq 75 ng/ml aufwiesen. Allein dadurch wurden 83 Patienten ausgeschlossen; bei weiteren 11 lag laut Komitee keine schwere Blutung vor, bei weiteren 4 beides nicht. In der Summe wurden von 128 Patienten mit Blutungen unter Rivaroxaban nur 100 bez. Effektivität ausgewertet, von 194 Patienten mit Blutungen unter Apixaban nur 134.

In die Analysen zur Sicherheit (thrombotische Ereignisse, Tod etc.) gingen alle Patienten ein. Dadurch wurde der Nenner für die Sicherheitsendpunkte systematisch vergrößert.

Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 77 Jahre alt und 53 % waren Männer. Die Patienten wurden größtenteils wegen Vorhofflimmerns (80 %) oder venöser Thromboembolien (17 %) antikoaguliert. Eine Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $<$ 30 ml/min lag bei 9 % der Patienten vor und bei 39 % eine CrCl von 30–60 ml/min. Die Blutungen waren bei 64 % der Patienten intrakraniell, bei 26 %

gastrointestinal und bei 10 % woanders lokalisiert. Bei 55 % der Patienten war die Blutung unter Apixaban aufgetreten (im Mittel 7,7 mg/Tag), bei 36 % unter Rivaroxaban (im Mittel 19,3 mg/Tag). Die wenigen Daten zu Andexanet alfa bei Blutungen unter Edoxaban und Enoxaparin reichten für eine Zulassung nicht aus.

Aus der Studie ANNEXA-4 sind aufgrund der Zulassung von Andexanet alfa nur Patienten mit Blutungen unter Apixaban (194 = 55 %) und Rivaroxaban (128 = 36 %) für die Nutzenbewertung relevant.

Der pU stellt Analysen für diese beiden Subgruppen (oder für beide gemeinsam) bez. der relevanten Endpunkte (z. B. Blutstillung, Tod, thrombotische Ereignisse) im Dossier Modul 4A nur vereinzelt dar. Das IQWiG stellt die Ergebnisse der ANNEXA-4-Studie gar nicht dar.

Bewertung des IQWiG

Aus Sicht des IQWiG eignen sich die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur ZVT. Als Gründe führt das IQWiG an, dass sich die Studien hinsichtlich der Methodik, der Patientenpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte unterscheiden. Darüber hinaus ergeben sich laut IQWiG auf Basis der verfügbaren Daten im Vergleich der verschiedenen Studien für keinen Endpunkt Unterschiede, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnten.

Bewertung der AkdÄ

Der pU konnte keine geeigneten Studien zur Bewertung eines Zusatznutzens identifizieren. Dies spiegelt die derzeitige Studienlage korrekt wider. Er bezieht sich für die Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich auf die Studie ANNEXA-4. Die Studie wurde un-verblindet und ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Dieses Studiendesign ist ungeeignet, um einen Zusatznutzen festzustellen.

Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht adäquat, die Raten der Blutstillung nur für diejenigen Patienten auszuwerten, bei denen die Blutungen bei Einnahme der Arzneimittel innerhalb der letzten 18 Stunden auftraten. Bei der bekannt variablen Kinetik der Wirkstoffe können auch mehr als 18 Stunden nach der letzten Einnahme noch hohe Wirkstoffspiegel vorliegen. Zudem wird nichts über den Beginn der Blutungen vor Aufnahme oder Therapiebeginn berichtet – was möglicherweise auch nicht immer genau eruiert werden kann.

Die Veränderung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität ist ein Surrogatparameter. Ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und Blutstillung nach zwölf Stunden konnte nicht festgestellt werden (4), obwohl die Studie dafür gepowert war (5). Der ko-primäre Endpunkt ist deshalb aus Sicht der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa nicht geeignet.

Ergebnisse: Nutzen

Mortalität

[Dossier pU, Modul 4A, S. 189–279; Dossier pU, Modul 4A, S. 191–204; Dossier pU, Modul 4A, S. 205–279]

nach 30 Tagen:

- Apixaban: 37 von 194 = 19,1 %
- Rivaroxaban: 15 von 218 = 11,7 %

Morbidität

Exzellente oder gute Blutstillung 12 Stunden nach Infusion von Andexanet:

- Apixaban: 109 von 131 = 83 %
- Rivaroxaban: 79 von 99 = 80 %

Nach Blutungsquellen exzellente oder gute Blutstillung (ANNEXA-4-Studie gesamt):

- gastrointestinal: 51 von 60 = 85 %
- intrakraniell: 135 von 168 = 80 %

Interessante, aber letztlich nicht relevante Endpunkte:

Anti-Xa-Aktivitäten am Ende der Infusion (2 Stunden) vs. Baseline im „Effektivitätskollektiv“:

- Apixaban: von 149,7 ng/ml auf 11,5 ng/ml = 92 %
- Rivaroxaban: von 211,8 ng/ml auf 16,5 ng/ml = 92 %

Anti-Xa-Aktivitäten 12 Stunden nach Ende der Infusion vs. Baseline im „Effektivitätskollektiv“:

- Apixaban: 62 % vom Ausgangswert
- Rivaroxaban: 38 % vom Ausgangswert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Bewertung der AkdÄ

Bei fehlendem Kontrollkollektiv ist eine Bewertung eines möglichen Zusatznutzens von Andexanet alfa hinsichtlich Mortalität und Morbidität nicht möglich; Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht vorgelegt.

Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-4 weisen darauf hin, dass durch die Gabe von Andexanet alfa eine effektive Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung der Xabane Apixaban und Rivaroxaban erreicht wird, die allerdings nicht mit der klinischen Blutstillung korreliert.

Die AkdÄ kritisiert, dass für alle statistischen Auswertungen in der ANNEXA-4-Studie – mit Ausnahme der Auswertungen zur Sicherheit von Andexanet alfa – nur Patienten eingeschlossen wurden, deren initiale Anti-Faktor-Xa-Aktivität > 75 ng/ml unter Apixaban und Rivaroxaban lag (4). Dies betraf 72 % der Patienten. Die anderen Patienten hatten eine geringere Aussicht, von Andexanet alfa zu profitieren. Die schlechte Verfügbarkeit von Tests zur Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität in vielen Kliniken führt im klinischen Alltag wahrscheinlich dazu, dass auch Patienten mit niedriger Anti-Faktor-Xa-Aktivität behandelt werden – mit einer vermutlich ungünstigeren Nutzen/Schadens-Bilanz des Antidots als in der ANNEXA-4-Studie.

Ergebnisse: Schaden

Angaben aus der Studie ANNEXA-4 gesamt (ohne Subgruppen für Apixaban, Rivaroxaban oder beide zusammen) im Gesamt- oder Safety-Kollektiv für beide Dosierungen (jeweils Tag 30 oder bis Entlassung): [Dossier pU, Modul 4A, S. 280–303]

- unerwünschte Ereignisse (UE): 71,0 %
- schwerwiegende UE (SUE): 40,9 %
- spezifische UE: thrombotische Ereignisse 34 von 352 = 9,7 %
- Therapieabbruch aufgrund von UE: 0,6 %
- Todesfälle: 54 von 352 = 15,3 %

Bewertung der AkdÄ

Bei fehlendem Kontrollkollektiv ist eine vergleichende Bewertung des Schadens aus Sicht der AkdÄ nicht möglich.

Klinische Aspekte

Es fehlen Angaben, wie das Volumen der in den bildgebenden Verfahren dargestellten intrazerebralen Blutungen, berechnet wurde. Es ist unklar, ob dafür eine Formel oder eine Software verwendet wurde und wie objektiv die Methode war.

Darüber hinaus fehlen Angaben zur eventuell zusätzlichen Verwendung von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, PPSB und Fresh Frozen Plasma (FFP), die alle das Behandlungsergebnis beeinflussen können. Diese Angaben sind für eine Interpretation der Ergebnisse unerlässlich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 2: Andexanet alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

[IQWiG Dossierbewertung, S. 10; Dossier pU Modul 4A, S. 600–602]

| Indikation/Fragestellung | pharmazeutischer Unternehmer | IQWiG |
|--|--|---------------------------|
| Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht | Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen | Zusatznutzen nicht belegt |

| Indikation/Fragestellung | pharmazeutischer Unternehmer | IQWiG |
|--|------------------------------|-------|
| beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist | | |

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für Andexanet alfa in der Indikation akute schwere Blutungen bei Erwachsenen, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, ein **Zusatznutzen nicht belegt**, da der pU dafür keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Mit Andexanet alfa ist eine schnelle und gezielte Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban möglich. Dies zeigen die vorgelegten Daten zum Verlauf der Anti-Faktor-Xa-Aktivität. In der Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung ist Andexanet alfa vermutlich anderen Antagonisationsstrategien überlegen, wie z. B. PPSB-Applikation. Dies scheint zunächst die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens durch den pU zu rechtfertigen. Die klinischen Verläufe der eingeschlossenen Patienten lassen jedoch vermuten, dass die Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung nicht zu einer Verbesserung des Outcomes führt. Dies bestätigen vorherige Untersuchungen zum Einfluss der VKA-Antagonisation durch PPSB auf das klinische Outcome (6;7). Eine Bewertung über einen möglichen Zusatznutzen ist aus Sicht der AkdÄ deswegen erst bei Vorliegen einer klinischen Studie möglich, die Andexanet alfa mit anderen Antagonisationsstrategien vergleicht. Insofern ist der vom IQWiG vorgenommenen Bewertung eines nicht belegten Zusatznutzens zuzustimmen.

Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses bis Juni 2023. Zu diesem Zeitpunkt sollen Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie vorliegen, die als Auflage für die Zulassung von Andexanet alfa durchgeführt wird (s. (8) S. 119).

Literaturverzeichnis

1. Portola Netherlands B.V.: Fachinformation "Ondexxya® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2019.
2. CSL Behring GmbH: Fachinformation "Beriplex® P/N 250/500/1000". Stand: Januar 2018.
3. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al.: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335.
4. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al.: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335.
5. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW et al.: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131-1141.
6. Johansen M, Wikkelso A, Lunde J et al.: Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD010555.
7. Brekelmans MPA, Abdoellakhan RA, Scheres LJJ et al.: Clinical outcome of patients with a vitamin K antagonist-associated bleeding treated with prothrombin complex concentrate. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 77-84.
8. European Medicines Agency (EMA): Ondexxya® - Andexanet alfa: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 10. Dezember 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004108/0000, EMA/347546/2019. Amsterdam, 28. Februar 2019.