



17. Juni 2020

Ondexxya (Andexanet alfa):

Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet

Sehr geehrte Angehörige der Gesundheitsberufe,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur und dem Paul-Ehrlich-Institut möchte Portola Netherlands B.V. Sie im Zusammenhang mit Ondexxya (Andexanet alfa) über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Die Überwachung der Behandlung von Andexanet alfa sollte nicht auf der Anti-FXa-Aktivität beruhen.**
- **Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet. In diesen Tests kommt es zur Dissoziation des FXa-Inhibitors von Andexanet alfa. Dies führt zur Ermittlung fälschlicherweise erhöhter Anti-FXa-Aktivitätsniveaus und somit zu einer erheblichen Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa.**
- **Die Überwachung der Behandlung sollte hauptsächlich auf klinischen Parametern basieren, die auf ein angemessenes Ansprechen (d. h. Erreichen einer Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (d. h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d. h. thromboembolische Ereignisse) hinweisen.**
- **Aufgrund der Art dieser Sicherheitsbedenken möchten wir Sie bitten, diese Informationen auch an interne und externe Vertragslaboratorien weiterzuleiten.**

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Andexanet alfa ist indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Bei Plasmaproben von Patienten, in denen Andexanet alfa enthalten ist, führt die derzeitige kommerzielle klinische Methodik für Anti-FXa-Tests aufgrund eines hohen Verdünnungsfaktors bei den Tests zu

fälschlicherweise erhöhten Ergebnissen für die Anti-FXa-Aktivität. Ähnlich wie FXa-Inhibitoren reversibel an natives FXa binden, bindet auch Andexanet alfa reversibel an die FXa-Inhibitoren. Die reversible Bindung erreicht einen Gesamtgleichgewichtszustand, der der Dissoziationskonstante (K_d) von Andexanet alfa für die FXa-Inhibitoren entspricht. Ist die Probe unverdünnt (wie das Plasma des Patienten), begünstigt das Reaktionsgleichgewicht den „gebundenen“ Status. Bei einer signifikanten Verdünnung der Probe nimmt die Bindungsrate ab, weil der Inhibitor und Andexanet alfa die Tendenz zu einer größeren physischen Entfernung haben.

Aufgrund der vorstehend genannten Sachverhalte führt eine hohe Verdünnung der Probe dazu, dass sich das Gleichgewicht von Bindung/Bindungsaufhebung des Andexanet-Inhibitors zum ungebundenen Zustand verschiebt. Dadurch nimmt die Menge des FXa-Inhibitors im freien oder ungebundenen Zustand zu. Die Folge ist eine erhöhte Menge des Inhibitors, der im Anti-FXa-Test pharmakologisch aktiv ist. Dies kann zu einer Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet und einer fälschlicherweise erhöhten Anti-FXa-Aktivität führen, was sich auf die Therapieentscheidung auswirken kann.

Es ist zu beachten, dass die Verdünnung von Plasmaproben, in denen kein Andexanet alfa enthalten ist, keine Auswirkungen auf die Anti-FXa-Aktivität hat, weil die Wirkung der Dissoziation auf den Andexanet-Inhibitor-Komplex in dem Fall kein Problem darstellt.

Aufforderung zur Meldung

Ondexxya unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen werden aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt an folgende Stelle zu melden:

Deutschland:
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Kontaktstelle des Unternehmens

info@portolaEU.com

Mit freundlichen Grüßen



Martin Völkl
General Manager Germany & Austria



Dr. Leonhard Stross
Senior Medical Advisor Germany & Austria