

## **Andexanet alfa (IndexXa)** **en antidot vid blödningar vid behandling med faktor Xa-hämmare**

### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2017-01-13

Datum för leverans: 2017-03-02

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Andexanet är ett nytt läkemedel och den första antidoten med effekt mot både direkta och indirekta faktor Xa-hämmare för patienter med behov av snabb reversering av den antikoagulerande effekten. Ges som en bolusdos plus en efterföljande infusion. Substansen har framtagits med hjälp av rekombinant genteknik och är en modifierad faktor Xa-molekyl med en mutation i det katalytiska stället som upphäver den prokoagulerande aktiviteten hos faktor Xa, men behåller i övrigt den nativa strukturen. Detta gör att faktor Xa-hämmare binder med stark affinitet till proteinet som agerar som en "falsk" receptor, vilket leder till att fXa-hämmarens antikoagulerande aktivitet neutraliseras. Även svansen av molekylen har modifierats för att förhindra interaktion med andra koagulationsfaktorer [1, 2]. Utvecklare och tillverkare är Portola Pharmaceuticals. Andexanet kommer att få handelsnamnet IndexXa inom EU [3].

#### **Förväntat godkännande**

Portola meddelade 19:e augusti 2016 att deras Marketing Authorization Application (MAA) godkänts av EMA [3]. På EMA:s hemsida anges att sökt indikation är behandling av faktor Xa-inducerad blödning. Här finns också en överenskommelse om ett pediatrikt studieprogram [4]. Ansökan bygger på två fas III-studier, se nedan. Ett europeiskt godkännande kan därmed komma under kvartal 3 2017.

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Det föreligger ett kliniskt behov av att kunna reversera den antikoagulerande effekten av faktor Xa-hämmare vid större blödningar och/eller behov av akut kirurgi. Antalet patienter som kan komma ifråga för behandling är dels beroende på den framtida förskrivningen av faktor Xa-hämmare, dels hur många av dessa patienter som sedan drabbas av blödningar (inklusive trauma) av sådan omfattning att det är indikerat med en antidot. Av de nya antikoagulantia som nyligen kommit ut på marknaden är faktor Xa-hämmarna dominerande vad gäller förskrivning. Socialstyrelsens läkemedelsstatistik visar att sammanlagt har cirka 81 000 patienter förskrivits apixaban och rivaroxaban 2015 [5].

## Förskrivarkategori

Andexanet kommer att användas vid akutsjukvård inom slutenvården.

## Rekommenderad behandling idag

Vid allvarlig blödning under pågående behandling med apixaban eller rivaroxaban rekommenderas idag PCC (protrombinkomplexkoncentrat, vilket innehåller olika koagulationsfaktorer). Rekombinant aktiverad faktor VIIa kan övervägas i samråd med koagulationsexpert om behandling med PCC ej gett avsedd effekt [6].

## Klinisk effekt

Rapporten bygger på en fas II-studie, som är publicerad som abstrakt, och två publicerade fas III-studier plus en pågående studie (se nedan). För mer detaljerad info om fas III-studierna och fas IIIb/IV-studien se Tabell 1 för baselineinformation och Tabell 2 för resultat.

En fas II-studie återfinns publicerad som abstrakt och är även rapporterad på Portola Pharmaceuticals hemsida [7]. Det är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, kohort, doseskalerings- och proof-of-concept studie. 36 friska försökspersoner behandlades med en oral dos av rivaroxaban 20 mg en gång dagligen under sex dagar och randomiserades sedan i ett 6:3 förhållande till andexanet i fyra olika doseringskohorter. Tre kohorter fick en intravenös bolus-dos av andexanet på respektive 210 mg, 420 mg eller 600 mg. En fjärde kohort fick en intravenös bolus-dos på 720 mg följt av en 4 mg/minut infusion under en timme. Omedelbart efter administrering minskade anti-faktor Xa-aktiviteten dosberoende med respektive 20, 53, 70 och 81 procent och steg sedan till samma nivå som placebogrupper, vilket tog ungefär två timmar efter avslutad behandling. Parallellt minskade plasma-koncentrationerna av obundet rivaroxaban med respektive 32, 51, 75 och 70 procent jämfört med värden innan andexanetbehandling. Säkerhetsdata visade att andexanet tolererades väl utan att några trombotiska händelser eller andra allvarliga biverkningar rapporterats. Inga antikroppar mot faktor Xa eller faktor X observerades i denna eller andra fas 2-studier, vilka totalt har inkluderat mer än 80 försökspersoner.

Två fas III-studier har genomförts, ANNEXA-A [NCT02207725] och ANNEXA-R [NCT02220725]. De är publicerade i en och samma artikel [2]. Deltagare var friska försökspersoner i åldern 50-75 år (i genomsnitt 57,9 år). Några särskilda exklusionskriterier anges ej, mer än att eventuella kroniska sjukdomar skulle vara välkontrollerade. Sammanlagt deltog 145 personer. I ANNEX-A inkluderades 65 personer som fick apixaban 5 mg 1x2 i 3,5 dagar varefter 48 behandlades med andexanet och 17 personer fick placebo. I ANNEXA-R fick inkluderades 80 personer som fick rivaroxaban 20 mg 1x1 i 4 dagar varefter 53 personer behandlades med andexanet och 27 fick placebo. Båda studierna genomfördes i två delar; i del 1 gavs behandling med enbart en bolusdos och i del två en bolusdos plus en 120 minuters infusion. Efter bolusdosen sjönk anti-faktor Xa-aktiviteten i både apixaban och rivaroxabangruppen snabbt, inom 2-5 minuter. I apixabanstudien med 94±2 procent vs 21±9 procent för placebogrupper. I rivaroxabanstudien var motsvarande siffror 92±11 vs 18±15 procent. Effekten av andexanet minskade sedan under cirka två timmar, vilket överensstämmer med halveringstiden för läkemedlet som är cirka en timme. Därefter var anti-faktor Xa-aktiviteten tillbaka på nivå som i placebogrupper. Vid behandling med andexanet som bolus plus infusion var motsvarande siffror för apixabanstudien 93±3 vs 33±6 procent och för rivaroxabanstudien 97±2 vs 45±12 procent. Effekten av andexanet varade under en till två timmar efter avslutad infusion, beroende på antikoagulantia, följt av en återgång till placebonivåer. Alla deltagare som behandlades med andexanet hade minst 80 procent reversering av anti-faktor Xa-aktivitet. För deltagarna som fick placebo minskade

anti-faktor Xa-aktiviteten som vid förväntad utsöndring (clearance) av respektive antikoagulantia.

Den plasmakoncentration av obundet apixaban och rivaroxaban som beräknats ge liten eller ingen antikoagulantiaeffekt är <3,5 ng/mL respektive <4,0 ng/mL. Efter andexanet i bolusdos sjönk plasmakoncentration inom 2-5 minuter av obundet apixaban med i genomsnitt 9,3 ng/mL (placebo 1,9 ng/mL). Motsvarande siffror för rivaroxaban var i genomsnitt 23,4 ng/mL (placebo 4,2 ng/mL). Detta innebar för apixabangruppen att plasmakoncentrationen sjönk väl under gränsen 3,5 ng/mL och i rivaroxabangruppen nåddes nivån 4 ng/mL. Behandling med andexanet i bolusdos plus en tvåtimmarsinfusion sjönk plasmanivåerna för apixabangruppen med i genomsnitt 6,5 ng/mL (placebo 3,0 ng/mL) och i rivaroxabangruppen var motsvarande reduktion 30,3 ng/mL (placebo 12,1 ng/mL). Både apixaban- och rivaroxabangruppen uppnådde reduktion av koncentrationen i plasma under aktiv nivå. Både vid bolusdos och bolusdos plus infusion var plasmakoncentrationerna, beroende på antikoagulantia, tillbaka på samma nivå som i placebogrupperna inom 1-3 timmar.

Trombinbildning steg till en nivå över den nedre gränsen för normalområdet inom 2-10 minuter efter bolusadministrering av andexanet hos 100 procent av deltagarna i apixaban-studien jämfört med 11 procent i placebogrupperna. I rivaroxabanstudien var motsvarande siffror 96 procent (26 av 27) vs 7 procent för placebogrupperna. Efter administrering av bolus plus infusion erhöles trombinbildning till en nivå över den nedre gränsen för normalintervallet hos alla deltagare i både apixaban- och i rivaroxabanstudien. Hos deltagarna som fick placebo, återställdes trombinbildning hos 25 procent av deltagarna i apixabanstudien, men inte hos någon i rivaroxabanstudien. Uppföljningstiden var 22 timmar.

Inga allvarliga eller svåra biverkningar, och inga trombotiska händelser rapporterades. Inga antikroppar mot faktor X eller faktor Xa (mätt fram till dag 43) detekterades. Inte heller några neutraliserande antikroppar mot andexanet. Däremot sågs icke-neutraliserande antikroppar mot andexanet hos 17 av 101 deltagare (17 procent) som fick andexanet (2 av dessa deltagare hade icke-neutraliserande antikroppar innan administration av andexanet) och hos 1 av 44 deltagare (2 procent) som fick placebo. Antikroppar tenderade att uppträda inom 15 till 30 dagar efter administration av andexanet och titrarna var generellt låga.

Sammanfattningsvis så återställde andexanet snabbt faktor Xa-aktivitet och trombinbildning och reducerade koncentrationer obunden faktor Xa-hämmare hos apixaban- och rivaroxaban-behandlade äldre friska försökspersoner. Reverseringen med andexanet gav inte i dessa grupper några biverkningar eller trombotiska händelser.

### **Kliniska observanda**

Halveringstiden för andexanet är ca en timme [2]. Inga allvarliga eller svåra biverkningar har rapporterats i tillgängliga studier, inklusive trombotiska händelser av andexanet, under behandling av friska deltagare [2, 8]. Trombotiska händelser efter behandling inträffade hos 12 patienter (18 %), hos fyra patienter inom tre dagar och övriga dag 4-30, vilket resulterade i 10 dödsfall (15 %) i den pågående fas IIIb/IV-studien [9]. Det utvecklades inga antikroppar mot faktor Xa eller X, inte eller några neutraliserande antikroppar mot andexanet [2, 8, 9]. Andra data kring farmakokinetik och hållbarhet har efterfrågats hos Portola Pharmaceuticals och deras samarbetspartners, men svar har inte inkommit vid tidpunkten för slutförandet av denna rapport.

## **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

ANNEXA-4 (NCT02329327) är en pågående fas IIIb/IV-studie och en interimrapport är publicerad [8]. Patienter som inkluderades behandlades med en av fyra följande antikoagulantia: apixaban (Eliquis), rivaroxaban (Xarelto), edoxaban (Lixiana), eller enoxaparin (Klexane) och i samband med detta ådragit sig blödning som var allvarlig nog, och tillräckligt nyligen, för att kvalificera sig för studien. De viktigaste utfallsmåtten med studien är:

- hur väl andexanet reverserar effekten av ovanstående läkemedel
- hur väl andexanet stoppar blödning
- säkerhet vid behandling hos blödande patienter.

Målet är att inkludera 270 patienter, men interimresultat är publicerade och här ingår säkerhetsdata från 67 patienter som drabbats av livshotande gastrointestinal blödning (49 procent), intrakraniell blödning (42 procent) eller blödning på en annan plats (9 procent) inom 18 timmar efter administrering av apixaban (31 patienter), rivaroxaban (32 patienter) eller enoxaparin (fyra patienter). I effektanalysen exkluderades 20 patienter på grund av för låg anti-faktor Xa-aktivitet eller så uppfyllde de inte blödningskriterierna. Endast en patient i effektanalysen fick enoxaparin. Av de 47 patienterna bedömdes 37 ha utmärkt (31 stycken) eller god hemostas (6 stycken) 12 timmar efter andexanetinfusionen. Nio patienter bedömdes att ha dålig eller ingen hemostatisk effekt, fem behandlades med rivaroxaban och fyra med apixaban. För de 67 patienterna i den 30 dagar långa säkerhetsuppföljningen uppstod inga infusionsreaktioner och det utvecklades inga antikroppar mot faktor Xa eller X, inte eller några neutraliserande antikroppar mot andexanet. Antikoagulation återupptogs hos 18 patienter (27 %) inom 30 dagar. Trombotiska händelser efter behandling inträffade hos 12 patienter (18 %), hos fyra patienter inom tre dagar och övriga dag 4-30, vilket resulterade i 10 dödsfall (15 %). Sex bedömdes som kardiovaskulära händelser och fyra som icke-kardiovaskulära. Terapeutisk dos av antikoagulation startades hos endast en av de 12 patienter som fick en trombotisk händelse. I en liknande studie där patienter som behandlades med idarucizumab i samband med blödning under pågående behandling med dabigatran avled 12 procent av patienterna under en 30 dagars uppföljningsperiod [10].

Sammanfattningsvis, i denna preliminära rapport visade behandling med andexanet att hemostas uppnåddes i 12 timmar efter en infusion av andexanet hos 79 procent av patienterna. Trombotiska händelser inträffade hos 18 procent av patienterna och 15 procent av patienterna dog under uppföljningsperioden. Studien fortsätter nu som planerat.

## **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Ciraparantag, som utvecklas av bolaget Perosphere, är en liten, syntetisk molekyl som enligt uppgift binder till ofraktionerat heparin, lågmolekylära hepariner, fondaparinux och direktverkande orala antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, och edoxaban). Det inaktiverar antikoagulantiaeffekten genom att blockera bindningen till målställena på FIIA och FXa. Det binder inte till koagulationsfaktorer eller andra plasmaproteiner och har ingen mätbar protrombotisk effekt [10].

## **Kostnad**

Andexanet kommer att vara ett rekvisitionsläkemedel och ej förskrivas på recept. Kostnaden kommer att vara beroende på den framtida förskrivningen av apixaban, rivaroxaban och edoxaban, som är i stigande, och hur många av dessa patienter som sedan drabbas av en allvarlig blödning eller behöver akut kirurgi. 2014 utfärdades i riket 56 000 recept (2,5 miljoner DDD) av apixaban och 71 000 recept (4,2 miljoner DDD) av rivaroxaban. 2015 hade förskrivningen av recept ökat för apixaban till 223 000 (8,9 miljoner DDD) och för

rivaroxaban 144 000 (7,8 miljoner DDD) [5]. Dessutom har edoxaban nyligen godkänts för försäljning. Andexanet är ett biologiskt läkemedel och kostnaden kan antas komma ligga på samma nivå som för idarucizumab (Praxbind), som är antidoten vid blödningar vid behandling med dabigatran (Pradaxa) och vars officiella listpris är 23 600 kr för 2,5 g/50 mL (december 2016) [11]. Detta får jämföras med kostnaden för alternativa behandlingar och vårdkostnader.

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

För patienter som behandlas med faktor Xa-hämmare kan förutsättas att andexanet kommer att förordas som ett alternativ i behandlingsriktlinjer för handläggning av patienter med allvarliga blödningar och/eller behov av akut kirurgi. Berörda personalkategorier behöver sedvanlig läkemedelsinformation. Förutom kostnaden för inköp och lagerhållning av läkemedlet tillkommer inga direkta övriga kostnader. Information om hållbarhet för produkten har inte funnits tillgänglig vid tid för rapportskrivning.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Idag finns inga särskilda nationella register för uppföljning av NOAK som skulle kunna användas även för uppföljning av andexanet och andra antidoter. Förskrivare har idag för låg följsamhet till skyldigheten att rapportera allvarliga biverkningar och biverkningsregistret kan förmodligen därför inte användas för uppföljning av allvarliga blödningar av faktor Xa-hämmare. Men med tanke på hur få försökspersoner/patienter som i studier fått substansen vore det önskvärt med någon typ av uppföljning vad gäller eventuella biverkningar och interaktioner.

### **Andra marknader**

Finns ej på andra marknader. I februari 2016 tillkännagav Portola Pharmaceuticals att deras Biologics License Application (BLA) för andexanet accepterats för granskning av amerikanska Food and Drug Administration (FDA). I augusti 2016 meddelade Portola Pharmaceuticals att de mottagit ett Complete Response Letter (CRL) från FDA där myndigheten begärde att Portola Pharmaceuticals ska lämna ytterligare information, främst relaterad till tillverkningen. Myndigheten begärde också ytterligare data för att kunna inkludera edoxaban och enoxaparin i ett godkännande. Andexanet kommer i USA att få handelsnamnet AndexXa [12].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Andexanet kommer förmodligen inte vara föremål för någon intensiv marknadsföring. Tillgång till antidot kommer att dock stärka faktor Xa-hämmarnas position på läkemedelsmarknaden.

### **Författare**

Anders Mellén, öl  
Klinisk farmakologi  
SU/Sahlgrenska

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Författaren har inga bindningar eller jäv att deklarerera.

## Tabeller

**Tabell 1.** Fas III-studier – bakgrundsinformation.

	<b>NCT02207750 ANNEXA-A</b>	<b>NCT02220725 ANNEXA-R</b>	<b>NCT002329327 ANNEXA-4 (pågående)</b>
<b>Studietyp</b>	Fas III. RCT Apixaban (Eliquis)	Fas III. RCT Rivaroxaban (Xarelto)	Fas IIIb/IV. Prospektiv, open-label, single group
<b>Antal patienter</b>	66 (M+F)	80 (M+F)	270 (M+F)
<b>Inklusionskriterier</b>	Friska frivilliga 50-75 år gamla.	Friska frivilliga 50-75 år gamla.	≥18 år och erhållit apixaban (ap), rivaroxaban (ri), edoxaban, eller enoxaparin under de sista 18 timmarna och drabbats av akut större blödning.
<b>Exklusionskriterier</b>	Anges inga särskilda. Kroniska medicinska tillstånd skulle vara under kontroll.	Anges inga särskilda. Kroniska medicinska tillstånd skulle vara under kontroll.	Planerad operation inom <12 timmar med undantag för minimalt invasiva ingrepp. Patient med ICH med: - Glasgow coma score <7 - Beräknat intracerebralt hematom volym > 60 cc Förväntad överlevnad på mindre än en månad Patienten har en anamnes (<2 veckor) av en diagnostiserad trombotisk händelse (DIC, TIA, infarkt mm.).
<b>Primär utfallsvariabel</b>	Genomsnittlig förändring (SD) i anti-FXa-aktivitet från baslinjen till nadir (dalvärde) post-bolus (del 1) eller efter bolus + infusion (del 2).	Genomsnittlig förändring (SD) i anti-FXa-aktivitet från baslinjen till nadir (dalvärde) post-bolus (del 1) eller efter bolus + infusion (del 2).	De två primära utfallsmåtten var den procentuella förändringen i anti-faktor Xa-aktivitet och graden av utmärkt eller bra hemostatisk effekt 12 timmar efter andexanet infusion.
<b>Uppföljningstid</b>	Dag 15, 36 och 43 säkerhetsuppföljning	Dag 15, 36 och 43 säkerhetsuppföljning)	30 dagars uppföljning av AE
<b>Jämförelsearmar</b>	Placebo (3:1 apixaban:placebo).	Placebo (2:1 rivaroxaban:placebo).	Ingen jämförelse.

**Tabell 2.** Resultat från fas III-studierna.

<b>Resultat</b>
<b>ANNEXA-A</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Efter en bolusdos sjönk anti-faktor Xa-aktiviteten för apixaban snabbt med <math>94\pm 2</math> procent vs <math>21\pm 9</math> procent för placebogruppen. Anti-faktor Xa-aktiviteten steg sedan för att efter 2 timmar vara på samma nivå som i placebogruppen.</li><li>• Vid behandling med bolus + infusion var motsvarande siffror <math>93\pm 3</math> procent vs <math>33\pm 6</math> procent. Anti-faktor Xa-aktiviteten kvarstod låg under de två timmar som infusionen varade. Därefter följde en återgång till samma nivå som i placebogruppen.</li><li>• Plasmakoncentration av obundet apixaban sjönk inom 2-5 minuter med i genomsnitt <math>9,3</math> ng/mL (placebo <math>1,9</math> ng/mL), vilket innebar att det understeg gränsvärdet för antikoagulantiaeffekt (<math>&lt;3,5</math> ng/mL).</li><li>• Trombinbildning inom normalområdet uppmättes inom 2-10 minuter efter bolusadministrering av andexanet hos 100 procent av deltagarna vs 11 procent i placebogruppen.</li><li>• Inga allvarliga eller svåra biverkningar, inklusive trombotiska händelser, rapporterades. Inga antikroppar mot faktor X eller faktor Xa detekterades. Inte heller neutraliserande antikroppar mot andexanet.</li></ul>
<b>ANNEXA-R</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Efter en bolusdos sjönk anti-faktor Xa-aktiviteten för rivaroxaban med <math>92\pm 11</math> procent vs <math>18\pm 15</math> procent i placebogruppen. Anti-faktor Xa-aktiviteten steg sedan för att efter 2 timmar vara på samma nivå som i placebogruppen.</li><li>• Vid behandling med bolus + infusion var motsvarande siffror <math>97\pm 2</math> procent vs <math>45\pm 12</math> procent. Anti-faktor Xa-aktiviteten kvarstod låg under de två timmar som infusionen varade. Därefter följde en återgång till samma nivå som i placebogruppen.</li><li>• Plasmakoncentration av obundet rivaroxaban sjönk inom 2-5 minuter med i genomsnitt <math>9,3</math> ng/mL (placebo <math>1,9</math> ng/mL), vilket innebar att det understeg gränsvärdet för antikoagulantiaeffekt (<math>&lt;4,0</math> ng/mL)</li><li>• Trombinbildning inom normalområdet uppmättes inom 2-10 minuter efter bolusadministrering av andexanet hos 96 procent av deltagarna vs 7 procent i placebogruppen.</li><li>• Inga allvarliga eller svåra biverkningar, inklusive trombotiska händelser, rapporterades. Inga antikroppar mot faktor X eller faktor Xa detekterades. Inte heller neutraliserande antikroppar mot andexanet.</li></ul>
<b>ANNEXA-4 (pågående)</b> <p>Minskning av anti-faktor Xa aktivitet (46 patienter)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rivaroxaban bolusdos: 89 procent, infusion: 86 procent</li><li>• Apixaban bolusdos: 93 procent, infusion: 92 procent</li></ul> <p>Effekt på hemostas 12 timmar efter infusion (46 patienter)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 31 mycket god hemostas</li><li>• 6 stycken god hemostas</li><li>• 9 dålig eller ingen hemostas (5 med rivaroxaban och 4 med apixaban)</li></ul> <p>Säkerhetsdata (30 dagars uppföljning)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inga infusionsreaktioner</li><li>• Inga antikroppar mot faktor Xa eller X</li><li>• Inga neutraliserande antikroppar mot andexanet.</li><li>• 12 trombotiska händelser inträffade hos 12 patienter (18 procent).</li><li>• 10 dödsfall (15 procent); 6 kardiovaskulära och 4 icke-kardiovaskulära</li></ul>

## Referenser

1. Antidote for Factor Xa Anticoagulants.  
Connors J M.  
NEJM 373;25:2471-72
2. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity.  
Siegal D, Curnutte J, Connolly S et al.  
N Engl J Med 2015;373:2413-24
3. Portola Pharmaceuticals Announces Validation of Marketing Authorization Application (MAA) by European Medicines Agency (EMA) for IndexXa™ (andexanet alfa), a Factor Xa Inhibitor Antidote. Ana Kapor Portola Pharmaceuticals.  
<http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=2196428>. 2016-08-19
4. EMEA-001902-PIP01-15  
EMA  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001902-PIP01-15/pip\\_001485.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001902-PIP01-15/pip_001485.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)
5. Socialstyrelsen statistikdatabas läkemedel.  
[www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel](http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel)
6. Hemostas vid allvarlig blödning.  
Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH). Version 3.  
[www.ssth.se](http://www.ssth.se)
7. Portola Pharmaceuticals Announces New Phase 2 Results Confirming Immediate, Dose-Dependent and Well-Tolerated Reversal of Anticoagulation Activity of XARELTO(R) (rivaroxaban) With Andexanet Alfa (PRT4445\*), Investigational Factor Xa Inhibitor Reversal Agent.  
<http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=1883157>. 2013-12-09
8. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors  
Connolly S, Milling T, Eikelboom J et al.  
N Engl J Med 2016;375:1131-41.
9. Idarucizumab for Dabigatran Reversal.  
Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J et al.  
N Engl J Med 2015;373:511-20.
10. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab.  
Hu T, Vaidya V, Asirvatham S.  
Vascular Health and Risk Management 2016;12 35–44.
11. Janusinfo.  
[www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Hjart-karlsjukdomar/Praxbind--antidot-mot-dabigatran-Pradaxa/](http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Hjart-karlsjukdomar/Praxbind--antidot-mot-dabigatran-Pradaxa/)
12. AndexXa Approval Status.  
Drugs.com.  
[www.drugs.com/history/andexxa.html](http://www.drugs.com/history/andexxa.html)