



Prot. n. NP/2016/1952

Olbia, 1/04/2016

Al Responsabile del Servizio Provveditorato
e Gestione del Patrimonio

p.c. Direzione Medica P.O. Olbia

Oggetto: Acquisizione antidoto farmaco Praxind (idarucizumab) Infus/50ml 2/2,5g.

Si comunica che che si rende necessario, come da nota indicata in oggetto, e come da richiesta che si allega del Direttore dell'U.O. di Cardiologia dr.ssa R. Pes, acquisire l'antidoto specificato sopra del farmaco Pradaxa, si precisa che tale prodotto non è presente in nessun elenco di gara e neanche in quello dello SDA Consip.

Si chiede di acquisire n. 6 fiale di Praxind per una spesa presunta di 7875 euro iva esclusa, da assegnare sul conto economico A0501010101

gstaico

Il Responsabile S.S. Az. Farmacia Ospedaliera
Dr.ssa C. Bucciero

Prot. n.

Al Dr Giuseppe Staico
e pc alla Responsabile della Farmacia del PO dott.ssa Buccero

Oggetto: richiesta di Idarucizumab (Praxind)

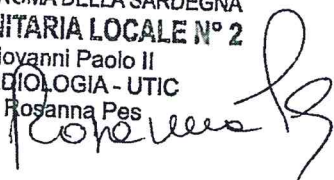
Premesso che gli anticoagulanti diretti (NAO) indicati per la prevenzione dell'ictus e della embolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare, 1. sono sempre più presenti nel mercato, 2. come tutti gli anticoagulanti sono gravati da un tasso di sanguinamento, che seppure inferiore a quello del Warfarin (vedi risultati dei trials clinici Rely, Rocket e Aristotle) non è trascurabile, 3. è attualmente disponibile, solo per uso ospedaliero e in sede di Pronto Soccorso, l'antidoto del Dabigatran (Pradaxa) che neutralizza l'anticoagulante in pochi secondi (si veda relazione tecnica allegata).

Ciò premesso, data l'importanza strategica della disponibilità dell'antidoto si chiede, con urgenza di avere la disponibilità del Praxind presso questo presidio ospedaliero (non meno di 4 scatole perché per il singolo paziente potrebbero necessitare anche due confezioni)

Cordialmente

Dott. Rosanna Pes

Olbia 21 marzo 2016

**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
AZIENDA SANITARIA LOCALE N° 2**P.O. Giovanni Paolo II
U.O. CARDIOLOGIA - UTIC
D.ssa Rosanna Pes

Praxbind - Idarucizumab

Introduzione e contesto clinico di utilizzo appropriato

Gli effetti anticoagulanti di Pradaxa sono importanti e salvavita per alcuni pazienti, ma ci sono situazioni in cui è necessario inattivare rapidamente gli effetti del farmaco - ha affermato Richard Pazdur, Direttore dell'Ufficio dei Prodotti Ematologici e Oncologici del Centro FDA per la Valutazione e la Ricerca sui Farmaci¹.

Tutte le emergenze hanno molteplici impatti diretti ed indiretti che potrebbero non essere immediatamente evidenti a causa dello stress gestionale, delle incertezze e delle circostanze cliniche ad esse correlate². **Nelle emergenze, il rischio diventa dinamico².**

Praxbind è un inattivatore specifico per dabigatran ed è indicato nei pazienti adulti trattati con Pradaxa (dabigatran etexilato) nei casi in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti³:

1° Negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti³;

2° Nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato³.

Nei pazienti trattati con dabigatran, idarucizumab è l'agente inattivante da preferire appena è disponibile⁴.

Il Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) ha raccomandato la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Praxbind a seguito di una **valutazione accelerata**, procedura che consente di **velocizzare l'accesso dei pazienti ai trattamenti che possono rappresentare un'opzione terapeutica innovativa⁵.**

Cosa è Praxbind e qual è il suo meccanismo d'azione

Idarucizumab è un inattivatore specifico per dabigatran. È un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab) che si lega con **altissima affinità a dabigatran**, circa 300 volte più potente dell'affinità di legame di dabigatran per la trombina. Il complesso idarucizumab-dabigatran è caratterizzato da una associazione rapida e da una dissociazione estremamente lenta che lo rendono un complesso molto stabile. **Idarucizumab si lega in maniera potente e specifica a dabigatran e ai suoi metaboliti e ne neutralizza l'effetto anticoagulante³.**

L'uso di un **frammento anticorpale monoclonale umanizzato**, invece di una molecola anticorpale intera, si associa ad una **più breve emivita** e ad un **ridotto rischio di reazioni immunologiche⁶.**

Praxbind, se disponibile,

è ragionevole che sia il **trattamento di scelta per i pazienti trattati con dabigatran** in corso di un **sanguinamento non controllato o pericoloso per la vita**, nonché per i pazienti che richiedano un **intervento chirurgico di emergenza o procedure invasive d'urgenza⁶.**

Praxbind e le evidenze di efficacia e sicurezza clinica

Tre studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo di **fase I** sono stati condotti in 283 soggetti (224 trattati con idarucizumab) per valutare sicurezza, efficacia, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di idarucizumab, somministrato da solo o dopo la somministrazione di dabigatran etexilato³. La popolazione studiata era composta da soggetti sani e soggetti che presentavano caratteristiche tipiche della popolazione in termini di età, peso corporeo, razza, sesso e compromissione renale. In questi studi le dosi di idarucizumab variavano da 20 mg a 8 g e i tempi di infusione da 5 minuti a 1 ora. I valori di riferimento per i parametri farmacocinetici e farmacodinamici sono stati stabiliti sulla base dei soggetti sani, di età compresa tra 45 e 64 anni, che ricevevano 5 g di idarucizumab³.

In sintesi, idarucizumab è stato testato in oltre 200 volontari ed
è stato ben tollerato in dosi fino a 8 g.

Non ci sono reazioni di ipersensibilità nè sono state riportate gravi reazioni di anticorpi antifarmaco⁶.

Alla data di stesura del presente documento, uno studio prospettico, in aperto, non randomizzato, non controllato (RE-VERSE AD), è attualmente in corso per valutare il trattamento dei pazienti adulti che presentano sanguinamento correlato a dabigatran, potenzialmente fatale o non controllato (Gruppo A) o per i quali si rendono necessari interventi chirurgici di emergenza o procedure d'urgenza (Gruppo B)³. Si stima che circa 500 pazienti provenienti da 400 centri a livello internazionale, verranno complessivamente arruolati in questo studio clinico che completerà il reclutamento durante l'anno 2016⁶. L'endpoint primario è la percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab, sulla base della determinazione del tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o del tempo di ecarina (ECT) effettuata dal laboratorio centrale. Un endpoint secondario rilevante è il ripristino dell'emostasi³.

La mediana di massima percentuale di inattivazione nei pazienti del gruppo A e in quelli del gruppo B è stata del 100% (intervallo di confidenza 95 %, 100 a 100), valutata sia dal test del tempo di trombina su plasma diluito (dTT) sia dal test del tempo di ecarina (ECT), con una inattivazione evidente sul campione prelevato dopo la prima infusione⁷.

L'analisi ad interim dei primi 90 pazienti dello studio **REVERSE AD** ha dimostrato che **idarucizumab ha normalizzato sia il test dTT sia il test ECT in pochi minuti**⁸.

La sicurezza di Praxbind è stata valutata in 224 soggetti sani unitamente a 123 pazienti coinvolti in uno studio in corso di fase III, che presentavano sanguinamento non controllato o che necessitavano di un intervento chirurgico o procedure di emergenza e che erano in terapia con Pradaxa (dabigatran etexilato). **Nessuna reazione avversa è stata identificata**³.

Interazioni di Praxbind con altri medicinali ed altre forme d'interazione³

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con Praxbind e altri medicinali. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche e dell'elevata specificità del legame con dabigatran, **si considera improbabile la comparsa di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali³.**

Studi preclinici con idarucizumab non hanno evidenziato interazioni con³:

- espansori del volume plasmatico;
- concentrati dei fattori della coagulazione, quali i concentrati del complesso protrombinico (PCC, ad es. a 3 fattori e a 4 fattori), PCC attivati (aPCC) e fattore VIIa ricombinante;
- altri anticoagulanti (ad es. inibitori della trombina diversi da dabigatran, inibitore del fattore Xa compresa l'eparina a basso peso molecolare, antagonisti della vitamina K, eparina). Ne consegue che idarucizumab non inattiverà gli effetti degli altri anticoagulanti.

Praxbind ed il suo utilizzo in particolari popolazioni di pazienti³

- **Pazienti con compromissione renale³:** nei pazienti con compromissione renale non sono necessari aggiustamenti della dose. La compromissione renale non ha influito sull'effetto inattivante di idarucizumab;
- **Pazienti con compromissione epatica³:** nei pazienti con compromissione epatica non sono necessari aggiustamenti della dose
- **Anziani/Sesso/Razza³:** Nei pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni non sono necessari aggiustamenti della dose. Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, il sesso, l'età e la razza non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di idarucizumab.

Posologia e modo di somministrazione di Praxbind³

Limitato esclusivamente all'uso ospedaliero.

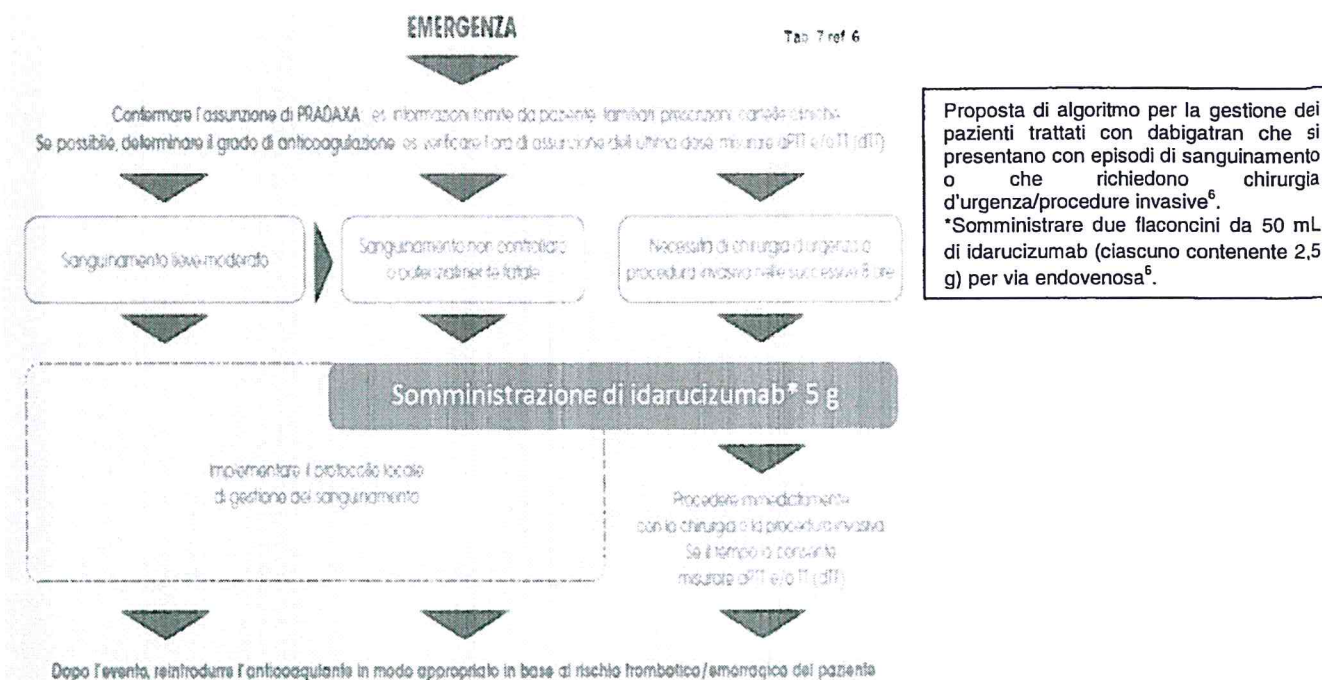
Praxbind (2 x 2,5 g/50 mL) viene somministrato per via endovenosa, tramite due infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna o tramite iniezione in bolo³.

La somministrazione di una seconda dose di 5 g di Praxbind può essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni³:

- in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante con tempi di coagulazione prolungati, o
- se la potenziale ricomparsa del sanguinamento dovesse essere pericolosa per la vita e se si dovessero osservare tempi di coagulazione prolungati, o
- se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza/una seconda procedura d'urgenza e presentare tempi di coagulazione prolungati.

Controindicazioni di Praxbind: nessuna³

Precauzioni particolari per la conservazione: Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.



Ripresa della Terapia Antitrombotica³

Il trattamento con Pradaxa (dabigatran etexilato) può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di Praxbind, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

Dopo la somministrazione di Praxbind, è possibile avviare un'altra terapia antitrombotica (ad es. eparina a basso peso molecolare) in qualsiasi momento, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

L'assenza di terapia antitrombotica espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia o condizione di base³.

Bibliografia:

1. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>
2. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/253488/Emergency_Response_and_Recovery_5th_edition_October_2013.pdf
3. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto del medicinale Praxbind
4. Heidbuchel H. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507
5. <http://www.agenziafarmaco.com/it/content/I%E2%80%99ema-raccomanda-idarucizumab-come-antidoto-alla%E2%80%99anticoagulante-dabigatran-etexilato> (05.10.2015)
6. Eikelboom John W. et al. Idarucizumab - The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015;132:2412-2422
7. Pollack CV Jr, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6; 373(6): 511-20.
8. Aronis K. N. et al. *J Thromb Thrombolysis* 2016 41:253-272