

Idarucizumab

Introduzione e contesto clinico di utilizzo appropriato

Gli effetti anticoagulanti di dabigatran 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.**

Idarucizumab è un inattivatore specifico per dabigatran ed è indicato nei pazienti adulti trattati con 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 idarucizumab 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 idarucizumab 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 immunologiche**⁶.

Idarucizumab 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 state 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 (dT_T) 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 (dT_T) 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 idarucizumab 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 dabigatran. **Nessuna reazione avversa è stata identificata**³.

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

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con idarucizumab 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 medicinali**³.

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.

Idarucizumab ed il suo utilizzo in particolari popolazioni di pazienti³

- **Pazienti con compromissione renale:** 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 epatica:** nei pazienti con compromissione epatica non sono necessari aggiustamenti della dose
- **Anziani/Sesso/Razza:** 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 idarucizumab³

Limitato esclusivamente all'uso ospedaliero.

Idarucizumab (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 idarucizumab 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 idarucizumab: nessuna³

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

Ripresa della Terapia Antitrombotica³

Il trattamento con dabigatran può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata. Dopo la somministrazione di idarucizumab, 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 idarucizumab
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/!%E2%80%99ema-raccomanda-idarucizumab-come-antidoto-all%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