**Una nuova analisi dimostra che idarucizumab consente un rapido inizio di interventi chirurgici d’emergenza in pazienti in terapia con dabigatran**

* *Nello studio, il tempo mediano all’intervento chirurgico è stato inferiore a due ore nei pazienti in terapia con dabigatran che hanno ricevuto idarucizumab1*
* *Nessuna complicanza emorragica post-chirurgica è stata riferita nelle 24 ore successive all’intervento chirurgico1*

Ingelheim, Germania, 1 settembre 2015 – I risultati di una interim analysis dello studio di Fase III RE-VERSE AD™ dimostrano che la somministrazione di 5g di idarucizumab\* ha consentito di iniziare rapidamente un intervento chirurgico d’emergenza in situazioni urgenti che coinvolgano pazienti in terapia con dabigatran.1 L’effetto immediato e specifico della inibizione dell’azione anticoagulante di dabigatran ha consentito ai pazienti di essere trattati urgentemente con le procedure necessarie, in un tempo mediano di 1,7 ore dalla somministrazione di idarucizumab e l’inizio della procedura.1 Nessuna complicanza emorragica è stata riferita a 24 ore dall’intervento chirurgico.1 Questi risultati sono stati presentati oggi in occasione del Congresso 2015 della Società Europea di Cardiologia (ESC 2015) che si tiene a Londra, Regno Unito.

“E’ importante che la coagulazione sia normale durante un intervento chirurgico. Dabigatran ha un’emivita breve, di circa 12 ore, e grazie a ciò, in molti pazienti, è possibile procedere con interventi chirurgici non-urgenti entro un tempo ragionevole dalla sospensione della terapia con questo anticoagulante” ha dichiarato lo sperimentatore di RE-VERSE AD™ Prof. Jerrold Levy, Professore di Anestesiologia e Condirettore dell’Unità di Terapia Intensiva Cardiotoracica del *Duke University Medical Centre*, North Carolina, USA. “Tuttavia in situazioni di emergenza bisogna andare quanto prima in sala operatoria. I risultati presentati oggi indicano che l’immediata inattivazione dell’azione di dabigatran, svolta da idarucizumab, produce una rapida normalizzazione della coagulazione e consente di cominciare rapidamente l’intervento chirurgico nei casi in cui è necessario”.

L’interim analysis dello studio RE-VERSE AD™ ha incluso dati di pazienti che hanno avuto bisogno di interventi chirurgici d’emergenza o altra procedura invasiva, ad esempio interventi per aneurisma aortico o frattura aperta a seguito di una caduta, che non potevano aspettare oltre le 8 ore.1,2 Per i 39 pazienti che presentavano livelli di scoagulazione elevata al basale (misurata dal tempo di ecarina) i risultati indicano che:1

* la somministrazione di idarucizumab ha consentito di avviare rapidamente l’intervento chirurgico – il tempo mediano tra la somministrazione di idarucizumab e l’intervento chirurgico è stato di sole 1,7 ore;
* nel 92% dei pazienti si è avuta coagulazione normale durante l’intervento
* non sono state riferite complicanze emorragiche post-intervento chirurgico nelle 24 ore successive all’intervento

“Questi risultati confermano ulteriormente l’efficacia e la sicurezza di idarucizumab in quelle rare situazioni in cui un paziente in terapia con dabigatran abbia bisogno di un intervento d’emergenza” ha dichiarato il Professor Jörg Kreuzer, Vice Presidente Medicine, Area Terapeutica Cardiovascolare, Boehringer Ingelheim. “Idarucizumab comporta un’immediata e completa inattivazione di dabigatran nella maggior parte dei pazienti e ciò consente di avviare rapidamente l’intervento chirurgico d’urgenza, un aspetto che può essere di importanza vitale nella gestione di questi pazienti”.

Per la natura critica e particolarmente complessa, insita nella condizione di ermergenza in cui i pazienti in studio si sono presentati, si è verificato il decesso di sei pazienti a due giorni dall’intervento d’emergenza e di altri tre durante i 90 giorni del periodo di follow-up.1 La mortalità a 96 ore dall’inclusione nello studio clinico è stata correlata alla causa originaria del ricovero d’urgenza del paziente, mentre tutti gli eventi successivi sono apparsi essere correlati alle co-morbilità.2 In due pazienti si è verificato un evento tromboembolico (al giorno 7 e al giorno 26 post intervento rispettivamente), ma in entrambi i casi non era in corso una terapia antitrombotica in quel momento.1

Idarucizumab è attualmente in valutazione da parte di diverse autorità regolatorie tra cui la Food and Drug Administration statunitense, l’Agenzia Europea del Farmaco e la canadese Health Canada.3 Sono in corso in altri Paesi le sottomissioni del dossier registrativo.

**~** **FINE~**

Note per i giornalisti

Idarucizumab

Idarucizumab è un frammento di anticorpo umanizzato, o Fab, sviluppato come *reversal agent* per l’inibizione dell’effetto anticoagulante di dabigatran.4 Idarucizumab si lega in maniera specifica, esclusivamente alle molecole di dabigatran, neutralizzandone l’effetto anticoagulante senza interferire con la cascata della coagulazione.5

La valutazione da parte delle autorità regolatorie e l’inoltro delle richieste di autorizzazione del farmaco sono in corso.3,5 Idarucizumab è l’unico farmaco che svolge un’azione d’inattivazione specifica dell’effetto anticoagulanto di un NAO a essere in valutazione da parte delle autorità regolatorie.7 Boehringer Ingelheim prevede di sottomettere il dossier registrativo di idarucizumab alle autorità competenti in tutti i Paesi dove dabigatran è approvato.5

Lo studio RE-VERSE AD™

RE-VERSE AD™ è uno studio globale di Fase III in corso su pazienti, avviato da Boehringer Ingelheim nel 2014 per valutare idarucizumab in contesti d’emergenza.4,6 Si prevede che nello studio saranno inclusi sino a 300 pazienti in terapia con dabigatran, di età uguale o superiore a 18 anni, in oltre 400 centri in 38 Paesi del mondo, di cui 10 in Italia.1,4

Gli ampi criteri d’inclusione riflettono le tipologie di pazienti che possono aver necessità dell’inibizione dell’azione anticoagulante in situazioni *real life* di emergenza.1,4 Questi comprendono pazienti in situazioni cliniche critiche o gravemente traumatizzati (ad esempio pazienti che presentano grave emorragia intracranica, sepsi o lesione di un grande vaso sanguigno).4

Ai pazienti vengono somministrati per via endovenosa 5g di idarucizumab\* in due boli da 50 ml, ciascuno contenente 2,5g di idarucizumab, a non più di 15 minuti di distanza.4 Vengono eseguiti prelievi di sangue per la valutazione della coagulazione al basale, dopo l’infusione della prima fiala di idarucizumab, e poi tra 10 e 30 minuti e a 1, 2, 4, 12 e 24 ore dall’infusione della seconda fiala.4

L’endpoint primario è il grado massimo di inibizione dell’effetto anticoagulante di dabigatran, stabilito con diversi esami di laboratorio, compresi i test della coagulazione, tempo di trombina diluito (dTT) e tempo di ecarina (ECT ), in qualsiasi momento dalla fine della prima infusione di idarucizumab sino a 4 ore dopo la seconda infusione.4

Lo scorso giugno sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine (NEJM*) i risultati di una prima analisi intermedia dello studio RE-VERSE ADTM che comprendeva i dati di 90 pazienti.2 Questi risultati mostrano che:2

* Lo studio ha raggiunto l’endpoint primario, in quanto è stato ottenuto il 100% della massima inibizione dell’effetto anticoagulante come valore mediano per tutti i pazienti
* L’inattivazione dell’effetto anticoagulante è stata evidente subito dopo l’infusione della prima fiala di idarucizumab\* ed è stata completa in tutti i pazienti tranne 1
* Dopo 4 e 12 ore, gli esami di laboratorio hanno indicato livelli normali di coagulazione in quasi il 90% dei pazienti.

Dabigatran etexilato



**Per maggiori informazioni su dabigatran**

visitate:

www.newshome.com

L’esperienza clinica con dabigatran supera i 4 milioni di anni/paziente per tutte le indicazioni per cui è stato approvato nel mondo.5 Dabigatran è sul mercato da oltre 6 anni ed è approvato in più di 100 paesi.5

Le indicazioni per cui dabigatran è attualmente approvato sono le seguenti:7

* Prevenzione dell’ictus e delle embolie sistemiche in pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare e un fattore di rischio per l’ictus
* Prevenzione primaria di eventi di tromboembolismo venoso in pazienti che si sottopongono a chirurgia elettiva di sostituzione totale dell’anca o del ginocchio
* Trattamento di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti

Dabigatran è il farmaco pioniere e diffusamente approvato di una nuova generazione di farmaci anticoagulanti orali all’interno della classe degli inibitori diretti della trombina (IDT), il cui obiettivo è quello di far fronte alle esigenze mediche non ancora soddisfatte nella prevenzione e nel trattamento delle principali malattie tromboemboliche acute e croniche.7,8 E’ possibile ottenere potenti effetti antitrombotici con gli inibitori diretti della trombina che ne bloccano l’attività in maniera mirata (sia di trombina libera, che legata al coagulo); l’enzima ha, infatti, un ruolo centrale nel dei processo di formazione coaguli (trombi).9 Diversamente dagli antagonisti della vitamina K, che agiscono in maniera variabile tramite i diversi fattori della coagulazione, dabigatran etexilato esplica un’azione anticoagulante sicura, efficace, prevedibile e costante, con un basso potenziale di interazione con altri farmaci e nessuna interazione con il cibo o adeguamenti di dosaggio.8,10

Boehringer Ingelheim

Il gruppo Boehringer Ingelheim è una delle prime 20 aziende farmaceutiche del mondo. Il gruppo ha sede a Ingelheim, Germania, e opera a livello globale con 146 affiliate e più di 47.700 dipendenti. Fondata nel 1885, l’azienda a proprietà familiare si dedica a ricerca, sviluppo, produzione e commercializzazione di prodotti innovativi dall’elevato valore terapeutico nel campo della medicina e della veterinaria.

Operare in maniera socialmente responsabile è un punto centrale della cultura e dell’impegno di Boehringer Ingelheim. La partecipazione a progetti sociali in tutto il mondo, quali ad esempio l’iniziativa "*Making more Health*", e l’attenzione per i propri dipendenti sono parte di questo impegno di responsabilità sociale, così come lo sono il rispetto, le pari opportunità e la conciliazione dei tempi di lavoro e della famiglia che costituiscono le fondamenta della mutua collaborazione fra l’azienda e i suoi dipendenti, e l’attenzione all’ambiente, alla sua tutela e sostenibilità, che sono sottese in ogni attività che Boehringer Ingelheim intraprende.

Nel 2014, Boehringer Ingelheim ha registrato un fatturato netto di circa 13,3 miliardi di euro e investimenti in ricerca e sviluppo pari al 19,9 percento del suo fatturato netto.

Per maggiori informazioni visitate il sito [www.boehringer-ingelheim.com](http://newscentre.boehringer-ingelheim.com/content/internet/opu/com_EN/muc/disclaimer_ext/external_link_disclaimer.html?targeturl=http%3A%2F%2Fwww.boehringer-ingelheim.com)

Ulteriori canali di comunicazione

[www.newshome.com](http://www.newshome.com)

[www.facebook.com/boehringeringelheim](http://www.facebook.com/boehringeringelheim)

[www.twitter.com/Boehringer](http://www.twitter.com/Boehringer)

[www.youtube.com/user/boehringeringelheim](http://www.youtube.com/user/boehringeringelheim)

www.youtube.com/user/CVTV

[www.pinterest.com/biglobal](http://www.pinterest.com/biglobal/)

[www.instagram.com/boehringer\_ingelheim](http://www.instagram.com/boehringer_ingelheim)

Contatti

Marina Guffanti

Comunicazione

**Boehringer Ingelheim Italia SpA**

Phone: + 39 – 02 5355453

Cell. +39 348 3995284

e-mail: [marina.guffanti@boehringer-ingelheim.com](mailto:marina.guffanti@boehringer-ingelheim.com)

Maria Luisa Paleari

**Value Relations Srl**

Phone: + 39 – 02 20424941

Cell. + 39 331 6718518

e-mail: [ml.paleari@vrelations.it](mailto:ml.paleari@vrelations.it)

Bibliografia

1. Levy J. H. *et al*. Initial experience with idarucizumab in dabigatran-treated patients requiring emergency surgery or intervention: interim results from the RE-VERSE AD™ study. Moderated poster presentation on Tuesday 1 September 2015 at the ESC Congress 2015, London, United Kingdom
2. Pollack C. V. *et al*. Idarucizumab for dabigatran reversal. *NEJM*. 2015 Aug 6; 373(6):511-20.
3. Boehringer Ingelheim Press Release – 03 March 2015. Boehringer Ingelheim submits applications for approval of idarucizumab, specific reversal agent to dabigatran etexilate (Pradaxa®), to EMA, FDA and Health Canada. <http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2015/03_march_2015_dabigatranetexilate.html>. Last accessed August 2015.
4. Pollack C. V. *et al.* Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. [*Thromb Haemost.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020620) 2015 May 28;114(1). <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-03-0192>.
5. Boehringer Ingelheim Data on File.
6. Boehringer Ingelheim Press Release – 22 May 2015. Antidote for rapid reversal of Pradaxa® (dabigatran etexilate) progresses into next stage of clinical investigation with study in patients. <http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/22_may_2014_dabigatranetexilate.html> Last accessed August 2015.
7. Pradaxa® European Summary of Product Characteristics, 2015.
8. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):285–95.
9. Di Nisio M. *et al.* Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005;353:1028–40.
10. Stangier J. *et al.* Pharmacokinetic Profile of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Total Hip Replacement. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:555–63.