***Late breaking abstract 01.4***

**I Risultati finali dello studio di Fase III RE-VERSE AD confermano il beneficio di idarucizumab come farmaco che inattiva l’effetto di dabigatran in situazioni d’emergenza**

* *I dati completi relativi ai 503 pazienti dello studio dimostrano che* ***idarucizumab inattiva l’effetto anticoagulante di dabigatran etexilato in situazioni d’emergenza/urgenza1 in modo immediato, completo e sostenuto nel tempo****;*
* *I risultati finali dello studio RE-VERSE AD™ sono stati presentati al Congresso ISTH 20171 e contemporaneamente pubblicati sul New England Journal of Medicine.2*
* *Idarucizumab, il farmaco che inattiva in modo specifico l’effetto di dabigatran etexilato, è approvato* ***in 61 Paesi e disponibile in oltre 8.200 centri****.3,4*

Ingelheim, Germania, 11 luglio 2017 – Boehringer Ingelheim ha presentato oggi i risultati finali dello studio RE-VERSE AD™1,2 (contemporaneamente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*) nel corso del 26° Congresso Biennale della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH 2017) di Berlino. Idarucizumab ha inattivato l’effetto anticoagulante di dabigatran etexilato in maniera immediata, completa e sostenuta nel tempo, in situazioni d’emergenza/urgenza; i risultati sono stati sovrapponibili sia nei pazienti che necessitavano di intervento chirurgico urgente, sia nei casi di sanguinamento non controllato o con un potenziale rischio per la vita degli stessi. Grazie alla neutralizzazione dell’effetto anticoagulante di dabigatran etexilato gli operatori sanitari hanno avviato rapidamente le procedure d’emergenza/urgenza.1,2

L’endpoint primario dello studio RE-VERSE AD™ era il grado di inattivazione dell’effetto anticoagulante di dabigatran etexilato entro quattro ore dalla somministrazione, misurato attraverso il tempo di trombina diluito (dTT) e il tempo di ecarina (ECT), che è stato raggiunto nel 100% dei pazienti (IC al 95%, 100-100). L’inattivazione è risultata evidente immediatamente dopo la somministrazione di idarucizumab e mantenuta per 24 ore nella maggior parte dei pazienti. È stata, inoltre, indipendente da età, sesso, funzionalità renale e concentrazione di dabigatran al basale.1,2 Nel 98% dei pazienti è stato utilizzato il dosaggio standard di 5g già approvato dagli Enti Regolatori. Gli esiti clinici rilevati dagli endpoint secondari hanno messo in luce l’importanza di avere a disposizione un antidoto per i pazienti in terapia anticoagulante:1,2. nei pazienti del Gruppo A (sanguinamento acuto) l’emorragia è cessata in un tempo mediano di due ore e mezza; in quelli che hanno avuto bisogno di una procedura/intervento di emergenza (Gruppo B), si è potuto procedere dopo un tempo mediano di poco più di un’ora e mezza (1,6 ore). Nel 93,4% dei pazienti che hanno avuto necessità di un intervento, l’emostasi nel corso dell’intervento stesso è stata descritta come normale.1,2

“A chiunque può capitare un’emergenza o un incidente e chi soffre di fibrillazione atriale ed è in terapia anticoagulante può essere particolarmente preoccupato di questo” - ha commentato Charles Pollack, Lead Investigator di RE-VERSE AD™, Professore di Medicina d’Emergenza-Urgenza, Sidney Kimmel Medical College, Università Thomas Jefferson di Filadelfia, USA. “RE-VERSE AD™ ha dimostrato che idarucizumab neutralizza l’effetto anticoagulante di dabigatran entro pochi minuti e realizza un’inattivazione immediata, completa e sostenuta nel tempo, consentendo ai medici di concentrarsi sulla gestione clinica dell’emergenza”.

Nello studio non sono stati osservati eventi avversi gravi correlabili a idarucizumab. I pazienti arruolati erano anziani e con numerose co-morbilità, le condizioni cliniche dei pazienti al momento dell’arruolamento nello studio erano gravi, ad esempio, emorragia intracranica, trauma multiplo e sepsi. La mortalità a 90 giorni è stata del 18,8% nel Gruppo A e del 18,9% nel Gruppo B. A 90 giorni, si erano verificati eventi trombotici nel 6,3% dei pazienti del Gruppo A e nel 7,4% dei pazienti del Gruppo B, percentuali in linea con quelle registrate dopo interventi chirurgici maggiori o ospedalizzazioni per sanguinamento non controllato in pazienti che assumono antagonisti della Vit. k.1,2

“Questi risultati finali dello studio RE-VERSE AD™ confermano pienamente quelli intermedi” - ha dichiarato il Professor Jörg Kreuzer, Vice Presidente Medicine, Area Terapeutica Cardiovascolare, Boehringer Ingelheim - “La buona notizia per pazienti e medici è che idarucizumab è già approvato in 61 Paesi e disponibile in oltre 8.200 centri in tutto il mondo, pronto per essere impiegato in quei casi in cui ce ne sia bisogno, per interventi chirurgici urgenti/procedure d’emergenza”.

Idarucizumab è il primo e unico farmaco approvato e disponibile che inattiva in maniera specifica l’effetto di un anticoagulante orale non-antagonista della vitamina K. Boehringer Ingelheim continua a studiare idarucizumab nel programma RE-VECTO™, che valuta l’utilizzo nella pratica clinica quotidiana. Il completamento del programma RE-VECTO™ è previsto per la fine del 2018.5

Lo Studio RE-VERSE AD™

RE-VERSE AD™ è uno Studio internazionale di Fase III in pazienti in terapia con dabigatran che necessitano di un intervento d’emergenza/urgenza o in caso di sanguinamento non controllato.1,2,6 L’analisi finale dello studio RE-VERSE AD™ ha compreso i risultati di pazienti che hanno avuto necessità di procedure/intervento urgente come, ad esempio, intervento chirurgico per frattura esposta a seguito di una caduta, o con complicanze emorragiche incontrollate, che ne abbiano messo a rischio la vita, oppure emorragia intracranica o trauma grave a seguito di un incidente automobilistico.1,2 L’endpoint primario, ovvero il grado di neutralizzazione dell’effetto anticoagulante di dabigatran ottenuto da idarucizumab entro quattro ore dalla somministrazione, è stato misurato attraverso il tempo di trombina diluito (dTT) e il tempo di ecarina (ECT).1,2

Lo studio è iniziato a maggio 2014 ed è il più ampio studio di valutazione di un farmaco che inattiva in maniera specifica l’effetto di un anticoagulante orale non-antagonista della vitamina K (NOAC) in situazioni reali di gestione clinica d’emergenza/urgenza. I pazienti arruolati sono stati 503, presso 173 centri in 39 Paesi e suddivisi in due gruppi:1,2,6

Gruppo A: 301 pazienti (60%) che presentavano sanguinamento incontrollato o che ne metteva a rischio la vita (ad esempio emorragia gastrointestinale, emorragia intracranica);

Gruppo B: 202 pazienti (40%) che necessitavano di essere sottoposti a procedura invasiva o intervento d’urgenza (ad esempio per frattura dell’anca).

Idarucizumab

Idarucizumab è un frammento di anticorpo umanizzato, o Fab, sviluppato come farmaco specifico per inattivare l’effetto di dabigatran.7 Idarucizumab si lega in maniera specifica esclusivamente alle molecole di dabigatran, neutralizzandone l’effetto anticoagulante senza interferire con la cascata della coagulazione.6,7

Idarucizumab è un farmaco approvato in 61 Paesi del mondo e indicato per pazienti in terapia con dabigatran per i quali si renda necessario neutralizzare l’effetto anticoagulante di dabigatran:3,4

* per procedure d’urgenza/interventi di emergenza;
* in caso di sanguinamento non controllato o che metta a rischio la vita del paziente.

Dabigatran etexilato

L’esperienza clinica con dabigatran etexilato supera i 6,9 milioni di anni/paziente per tutte le indicazioni per cui il farmaco è stato approvato nel mondo. Dabigatran è sul mercato da oltre 8 anni ed è approvato in più di 100 Paesi.8

Le indicazioni per cui dabigatran è attualmente approvato sono le seguenti:9,10

* Prevenzione dell’ictus e dell’embolia sistemica in pazienti con Fibrillazione Atriale non-valvolare e almeno 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, che è un inibitore diretto della trombina (IDT), è stato il primo farmaco di una nuova generazione di anticoagulanti orali ad azione diretta ad essere ampiamente approvato e disponibile sul mercato, per rispondere a un forte bisogno insoddisfatto di terapie per la prevenzione e il trattamento delle malattie tromboemboliche acute e croniche.9-11 Gli inibitori diretti della trombina ottengono potenti effetti antitrombotici, bloccando in maniera specifica l’attività della trombina, l’enzima centrale nel processo di formazione deltrombo.12 A differenza degli antagonisti della vitamina K, che hanno un effetto variabile e che bloccano diversi fattori della coagulazione, dabigatran realizza un’anticoagulazione efficace, prevedibile e riproducibile con basso potenziale di interazione con altri farmaci e nessuna interazione con il cibo, senza richiedere il monitoraggio regolare della coagulazione, né aggiustamenti di dosaggio.11,13

Dabigatran etexilato è l’unico nuovo anticoagulante orale per cui esista un farmaco approvato che ne inattivi in maniera specifica l’effetto. Questo farmaco è idarucizumab, approvato nell’Unione Europea e negli Stati Uniti per l’impiego in pazienti adulti trattati con dabigatran etexilato, che necessitano di una rapida inattivazione del suo effetto anticoagulante prima di interventi chirurgici d’urgenza o emergenza, o in caso di sanguinamento incontrollato che possa mettere a rischio la vita del paziente.3,4

Boehringer Ingelheim

Farmaci innovativi per l’uomo e gli animali: per questo è conosciuta, da oltre 130 anni Boehringer Ingelheim, azienda fortemente guidata dalla ricerca. Boehringer Ingelheim, di proprietà familiare, è tra le 20 aziende leader nel settore a livello mondiale. Ogni giorno, circa 50.000 collaboratori creano valore attraverso l’innovazione nelle tre aree di business: farmaci per uso umano, settore veterinario e nella produzione biofarmaceutica conto terzi. Nel 2016, i ricavi delle vendite del gruppo Boehringer Ingelheim ammontavano a circa 15,9 miliardi di euro. L’azienda ha investito più di tre miliardi di euro, pari al 19,6% dell’intero fatturato, in Ricerca e nello Sviluppo.

La responsabilità sociale è un elemento innato per Boehringer Ingelheim. A questo proposito, l’azienda è impegnata nel sociale, con progetti come l’iniziativa “Making More Health”. Inoltre, il gruppo Boehringer Ingelheim promuove attivamente il tema della Diversity in azienda, traendo beneficio dalle esperienze e dalle differenti competenze di ciascun collaboratore. La tutela e la sostenibilità ambientale sono al centro di ogni attività aziendale.

Per maggiori informazioni visitate il sito www.boehringer-ingelheim.com.

Per ulteriori informazioni:

Marina Guffanti

Comunicazione

**Boehringer Ingelheim Italia SpA**

Telefono: 02 5355453

Cell: 348 3995284

Mail: marina.guffanti@boehringer-ingelheim.com

Maria Luisa Paleari

**Value Relations Srl**

Telefono: 02 20424941

Cell: 331 6718518

Mail: ml.paleari@vrelations.it

Bibliografia :

1. Pollack, C.V. *et al*. Final Results of RE-VERSE AD Study: Reversal of Dabigatran by its Specific Reversal Agent Idarucizumab in Patients with Uncontrolled Bleeding or Requiring Urgent Surgery/Procedures. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 26th Biennial Congress and 63rd Annual Scientific and Standardization Committee (SSC), Berlin, July 2017, Late-breaking abstract 503.
2. Pollack et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis NEJM 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
3. Idarucizumab European Summary of Product Characteristics, 2016.
4. Idarucizumab US Prescribing Information 2015.
5. RE-VECTO reference: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/boehringer-ingelheim-launches-re-vecto-global-program>
6. 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*. 2015; **114** (1):198-205.
7. Schiele, F. *et al.* A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;**121**(18):3554-62.
8. Boehringer Ingelheim. Data on File.
9. Pradaxa® US Prescribing Information, 2015.
10. Pradaxa®European Summary of Product Characteristics, 2016.
11. Stangier, J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;**47**(5):285–95.
12. Di Nisio, M. *et al*. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*.2005; **353:1028**–40.
13. 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.