

Regione Toscana



# Presentazione del Rapporto sui farmaci in Toscana 2019

**Come è stato utilizzato l'idarucizumab, l'unico antidoto a un farmaco  
anticoagulante diretto che è stato disponibile fino ad ora?**

Alfredo Vannacci, MD PhD

**CONVEGNO**  
**11 DICEMBRE 2019**  
**8.30 - 17.00**

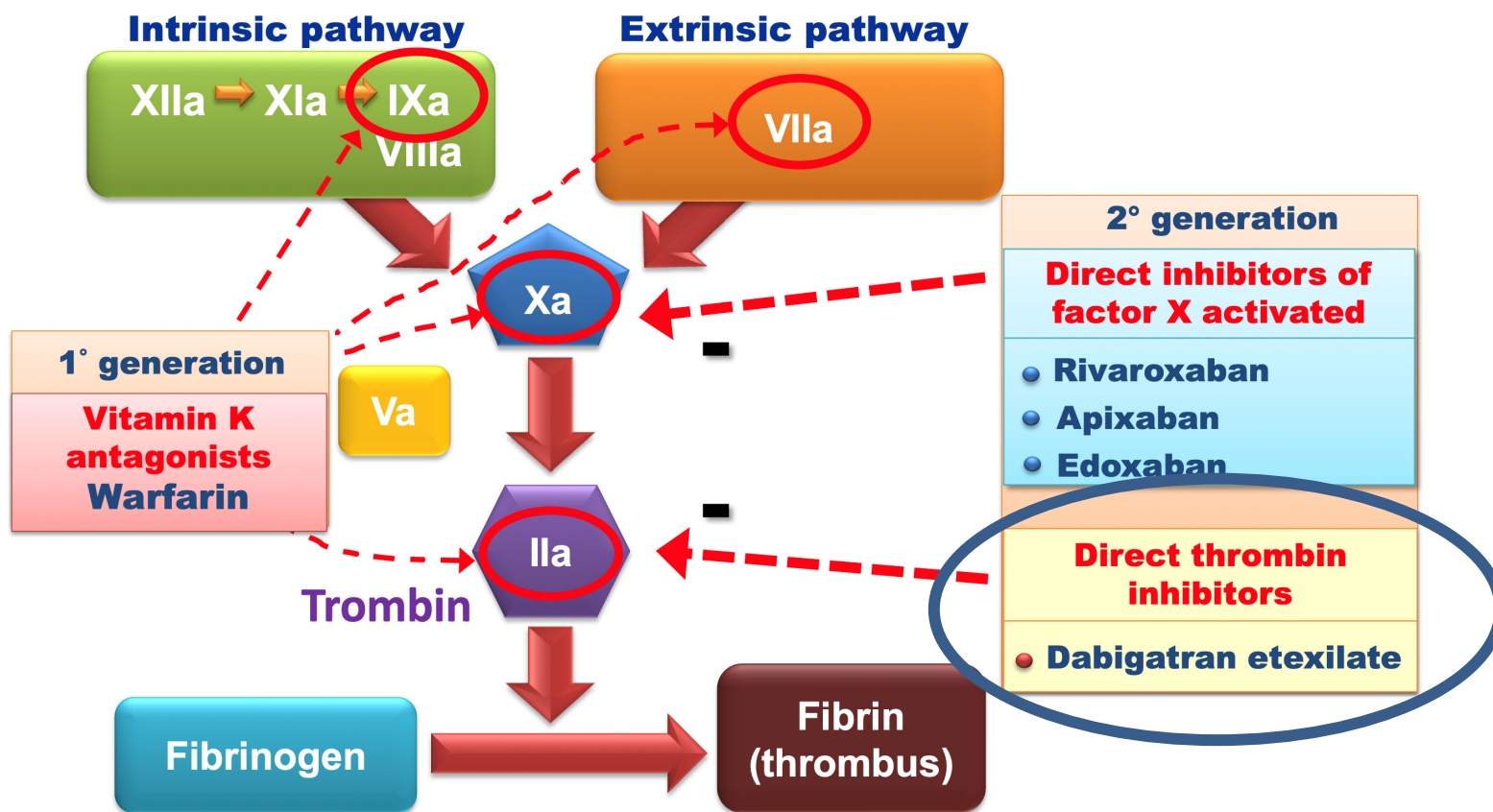
SALONE DELLE ROBBIANE  
VILLA LA QUIETE  
VIA DI BOLDRONE 2 - FIRENZE

Organizzato da ARS Toscana



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

# Farmaci anticoagulati orali



# Dabigatran

Capostipite degli anticoagulanti diretti, approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa «più sicura» rispetto agli storici antagonisti della vitamina K (es. warfarin).

Autorizzato per:

- prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio;
- prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio;
- trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare nonché prevenzione delle recidive.

L'incidenza di **emorragia intracranica** correlata all'utilizzo di dabigatran è stata significativamente inferiore rispetto a quella in corso di terapia con warfarin, indipendentemente dal dosaggio del farmaco e dall'età dei pazienti. Differentemente, i **sanguinamenti gastrointestinali** hanno presentato un rischio dose-dipendente.

**N Engl J Med. 2009;361:1139-51**

# Dabigatran

Capostipite degli anticoagulanti diretti, approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa «più sicura» rispetto agli storici antagonisti della vitamina K (es. warfarin).

Autorizzato per:

- prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio;
- prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio;
- trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare nonché prevenzione delle recidive.

Nonostante la **bassa frequenza**, con l'utilizzo di dabigatran possono verificarsi sanguinamenti maggiori o non controllati che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti o perfino fatali. Pertanto, sussiste la necessità di un **trattamento antidotale**.

N Engl J Med. 2009;361:1139-51

# Dabigatran

Capostipite degli anticoagulanti diretti, approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa «più sicura» rispetto agli storici antagonisti della vitamina K (es. warfarin).

Autorizzato per:

- prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio;
- prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio;
- trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare nonché prevenzione delle recidive.

**Quanto di frequente gli utilizzatori toscani di dabigatran hanno fatto ricorso all'idarucizumab, il suo antidoto? Per quali ragioni vi hanno fatto ricorso? E quali sono stati gli esiti di questi pazienti?**

N Engl J Med. 2009;361:1139-51

# Idarucizumab

Frammento di **anticorpo monoclonale** umanizzato che si lega a dabigatran con affinità 300 volte più alta di quella per la trombina.

Nel 2015 è stato approvato in Europa per trattare pazienti adulti esposti a dabigatran quando è richiesta una **rapida interruzione** del suo effetto anticoagulante, e in particolare:

- in caso si renda necessaria una procedura o un intervento chirurgico urgente;
- in caso avvenga un sanguinamento incontrollato o potenzialmente fatale.

La somministrazione di idarucizumab è limitata esclusivamente all'**ambiente ospedaliero**. La sua dose raccomandata è di 5 g, costituiti dalla somministrazione di due fiale da 2,5 g/50 ml ciascuna, ripetibile al massimo una seconda volta.

Idarucizumab è soggetto a un controllo supplementare di sicurezza a livello Europeo in virtù del suo **potenziale effetto trombo-embolico**.

N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):431-441

## Incidence rate (IR)

- Abbiamo estratto dal **database integrato** dell'Agencia Regionale di Sanità (ARS) della Toscana tutte le somministrazioni di idarucizumab e tutte le erogazioni di dabigatran dal 2015 al 2018.
- Abbiamo attribuito a ogni erogazione di dabigatran la durata corrispondente al numero di *defined daily doses* (DDD).
- Abbiamo calcolato l'incidenza d'uso di idarucizumab dividendo il numero di somministrazioni con gli anni-persona esposti a dabigatran.

### Tasso di incidenza di somministrazioni di idarucizumab per 1.000 anni-persona (2015-2018)

Anno	Casi	Anni-persona	IR
2015	0	4.340	0,0 (0,0;0,8)
2016	21	5.944	3,5 (2,2;5,4)
2017	35	7.397	4,7 (3,3;6,6)
2018	56	9.140	6,1 (4,6;8,0)
<b>Totale</b>	<b>112</b>		<b>4,2 (3,4;5,0)</b>

# Record-linkage probabilistico

Poiché idarucizumab è somministrato durante un accesso al pronto soccorso (PS) e/o ricovero, al momento dell'invio la farmacia ospedaliera registra la data e il reparto di destinazione, ma non l'**identificativo del paziente**.

Per caratterizzare i pazienti esposti abbiamo pertanto individuato, per ciascuna somministrazione di idarucizumab, quali pazienti trattati con dabigatran avevano avuto un accesso al PS e/o ricovero nel **periodo corrispondente** alla somministrazione di idarucizumab.

- Complessivamente sono state identificate 120 somministrazioni di idarucizumab e di queste 103 (86%) sono state associate ad almeno un paziente.
- Dopo un controllo manuale delle cause di accesso al PS e/o ricovero, abbiamo associato ad esse 50 (41.6%) somministrazioni di idarucizumab.
- Gli accessi sono riferiti a 47 soggetti; tre pazienti, infatti, avevano avuto due somministrazioni consecutive.



## Caratteristiche e mortalità dei pazienti

		Indicazione		Totale [N=47]
		Intervento chirurgico d'urgenza [N=17]	Sanguinamento incontrollato [N=30]	
<b>Femmine</b>		8 (47,1)	13 (43,3)	<b>21 (44,7)</b>
<b>Età media</b>		81,5	80,9	<b>81,1</b>
<b>Classe di età</b>	<b>60-69</b>	1 (5,9)	4 (13,3)	<b>5 (10,6)</b>
	<b>70-79</b>	2 (11,8)	8 (26,7)	<b>10 (21,3)</b>
	<b>80+</b>	14 (82,4)	18 (60,0)	<b>32 (68,1)</b>
<b>Anno</b>	<b>2016</b>	4 (23,5)	3 (10,0)	<b>7 (14,9)</b>
	<b>2017</b>	3 (17,6)	11 (36,7)	<b>14 (29,8)</b>
	<b>2018</b>	10 (58,8)	14 (46,7)	<b>24 (51,1)</b>
	<b>2019</b>		2 (6,7)	<b>2 (4,3)</b>
<b>Tipo di accesso</b>	<b>Pronto soccorso</b>	8 (47,1)	14 (46,7)	<b>22 (46,8)</b>
	<b>Ricovero</b>	9 (52,9)	16 (53,3)	<b>25 (53,2)</b>
<b>Decesso entro 30 giorni</b>		<b>4 (23,5)</b>	<b>4 (13,3)</b>	<b>8 (17,0)</b>

Campione preliminare di pazienti che hanno fatto ricorso a idarucizumab tra il 2016 e il giugno del 2019.

## Commento ai risultati preliminari

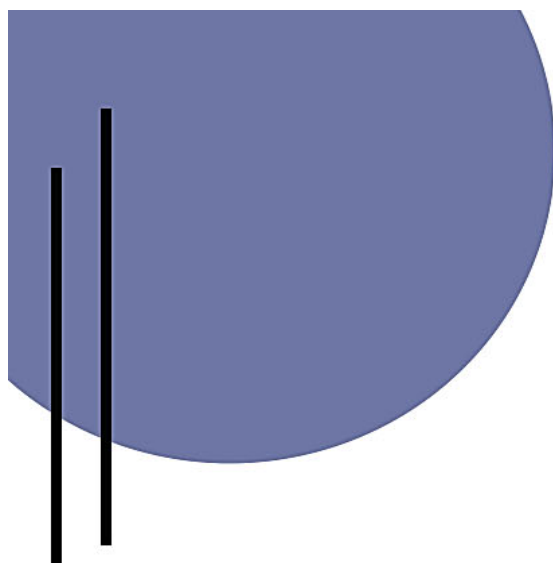
Nel nostro campione di 47 pazienti che è stato possibile identificare tra il 2016 e il 2019:

- 17 (36,1%) hanno utilizzato idarucizumab per un intervento chirurgico d'urgenza;
- 30 (63,9%) hanno utilizzato l'antidoto per sanguinamento incontrollato.

Otto (17%) sono deceduti entro trenta giorni dall'utilizzo di idarucizumab.

Questi risultati preliminari non permettono di trarre alcuna inferenza tra i risultati di esito e il profilo di sicurezza *real-world* di idarucizumab.

La capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera permette di iniziare un **percorso di monitoraggio** sul pattern prescrittivo e sul profilo di sicurezza di idarucizumab, potenzialmente associato a **eventi trombo-embolici**.



Regione Toscana



# Presentazione del Rapporto sui farmaci in Toscana 2019

## Grazie per l'attenzione

**Idarucizumab, l'antidoto per l'anticoagulante orale diretto dabigatran**

Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alessandra Bettiol, Alfredo Vannacci, *Università di Firenze*

Valentina Brilli, Guido Mannaioni, Stefano Fumagalli, *Università di Firenze e Azienda Ospedaliera Careggi*

Rosa Gini, *ARS Toscana*

Giampiero Mazzaglia, *Università di Milano-Bicocca*