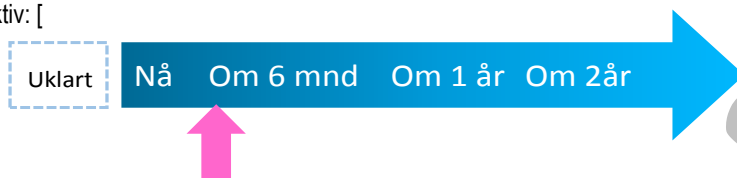


# Idarucizumab (Praxbind) til forebygging og reversering av dabigatran induuerte blødninger

Legemiddel, Anticoagulants; Hemorrhage; Anticoagulants; Antithrombins; Enzyme Inhibitors  
 Hematologic Agents  
 Idarucizumab/ Praxbind/ (Boehringer Ingelheim International GmbH)

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv: [



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse MT, men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Søknaden sendt mars 2015. Positive opinion mottatt 25.september 2015. Forventer EMA godkjenning november 2015. Søkt FDA i mars 2015. Juni 2015 har FDA gitt «breakthrough therapy designation».

## Status for dokumentasjon

### Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.

Det foreligger en engelsk tidligvurdering fra juni 2015 (1) og et engelsk metodevarsel (2). Vi har ikke identifisert publiserte utenlandske metodevurderinger, systematiske oversikter eller økonomiske evalueringer.

### Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter preliminære resultater fra 3 fase I studier samt en pågående fase III studie RE-VERSE AD (NCT02104947). Den kliniske farmakologien til idarucizumab har blitt undersøkt i 3 fase I studier (283 behandlede friske frivillige pasienter): en studie på friske frivillige menn (157 pasienter, NCT01688830), en studie på friske mannlige japanere (80 pasienter, NCT02028780) og en studie på friske menn og kvinner, middelaldrende eller eldre pasienter (45-80 år) og med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (46 pasienter, NCT01955720). Disse studier dannet «proof of concept» og var dosefinnende på samme tid og oppfyller også derfor kravet til en fase II studie.

Den pågående fase III studien (RE-VERSE AD) er en prospektiv, ikke kontrollert, open-label studie (case series) som fortsatt inkluderer pasienter. Studien inkluderer voksne dabigatran pasienter > 18 år som opplever alvorlige/ livstruende blødninger (gruppe A) eller har behov for akutt kirurgisk inngrep (gruppe B). Studien er planlagt for å inkludere totalt 250 pasienter. Produsenten (Boehringer Ingelheim) har offentliggjort preliminære data fra 90 pasienter (3,4).

### Registrerte og pågående studier

[Foreligger det registrerte og pågående studier; Oppgi om data fra disse er tilgjengelig fra produsent]

Intervensjon	Kontrollgruppe	Populasjon (antall deltagere)	Studienummer <sup>1</sup>	Forventet ferdig
Idarucizumab 5 mg (2,5 mg + 2,5 mg) administrert som intravenøs injeksjon (infusjon)	Ikke kontrollert studie	300 pasienter (inkludert pågående)	RE-VERSE AD NCT02104947	Juni 2016 To publikasjoner foreligger, endelige resultater forventet juni 2017.

1.Studienummer ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

### Metoden

Den søkte indikasjonen er: reversering av den antikoagulerende effekten av dabigatran, den aktive ingrediensen i Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) hos pasienter med ukontrollert eller livstruende blødning og/ eller ved behov for akutt kirurgi. Idarucizumab er et fullt humanisert monoklonalt antistoff fragment med høy spesifikk binding til dabigatran med en affinitet 350 ganger høyere enn for trombin. Behandlingen gis som infusjoner. Idarucizumab binder fri og trombinbundet dabigatran i plasma umiddelbart, og bindingen er ikke reversibel. Ønsket effekt av idarucizumab er å virke som motgift (antidot) for dabigatran. Det synes at behandlingen ikke medfører bivirkninger, men dokumentasjonen for sikkerhet og bivirkninger er begrenset. Preparatet gis som en dose på 5 mg og det er ikke behov for gjentatt behandling. Idarucizumab er så langt det eneste legemiddelet som kan reversere den antikoagulerende effekt av dabigatran innen meget kort tid.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Dabigatran (Pradaxa) er et legemiddel i klassen nye perorale antikoagulanter (NOAC). Dabigatran virker ved å hemme koagulasjonsfaktor IIa (trombin). Indikasjonen for dabigatran omfatter forebygging av venøs tromboembolisme hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi og forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer (5; 6). En relativt vanlig bivirkning av dabigatran er blødning.

Vi har ikke undersøkt hvor mange pasienter som i Norge i dag får dabigatran. Produsenten antar at omlag 1,2 % av alle pasienter behandlet med dabigatran kan være aktuelle for akutt behandling med idarucizumab basert på frekvensen av rapporterte alvorlige blødninger på dabigatran i RE-LY studien.

### Alvorlighetsgrad

Store alvorlige blødninger kan forekomme som bivirkninger av dabigatran og er livstruende. Akutt kirurgi er også som oftest knyttet til alvorlighetsgrad av underliggende sykdom/ symptomer.

### Dagens tilbud

Det finnes per i dag ikke et spesifikt reverserende middel mot dabigatran.

Følgende behandling tilbys i dag: seponering av dabigatran, symptomatisk behandling, transfusjon av blodprodukter, hemodialyse for å eliminere dabigatran. Dabigatran har halveringstid på 12 timer og denne behandlingen tar derfor lang tid. Rekombinant aktiv faktor VII (eptacog alfa: Novoseven®); protrombin kompleks konsentrat (PCC: Octaplex®, Prothromplex®); aktivert PCC (aPCC: Feiba®).(6)

Det er ikke gjennomført studier, som viser nytten av koagulasjonskonsentrater hos pasienter med alvorlige blødninger. Dagens data er basert på klinisk skjønn og data fra små dyrestudier og effekt på koagulasjonssystemet hos friske frivillige som har fått antikoagulerende middel.

## Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

### Klinisk effekt

I interim analysen fra studien RE-VERSE AD (NCT02104947) rapporterte produsenten at 5g idarucizumab kunne reversere antikoagulasjonseffekt av dabigatran hos pasienter i akutt nødsituasjon pga. alvorlige blødninger, eller behov for ikke planlagt kirurgisk inngrep eller behov for annen invasiv behandling. Analysen inkluderte 90 pasienter (51 pasienter i gruppe A og 39 i gruppe B). Reversering av antikoagulasjonseffekt av dabigatran (normalisering av DTT; ECT) skjedde hos samtlige pasienter – 100 % respons (3,4).

### Risiko/bivirkninger

Risiko for pasienter: Det synes at behandlingen ikke er forbundet med økt risiko for alvorlige bivirkninger eller død og tolereres godt. Det er fortsatt begrenset erfaring med produktet. Behandling med dabigatran kan gjenopptas etter 24 timer, hvilket er viktig i en pasientpopulasjon med høy risiko for emboli.

### Kostnader

Enhetskostnad: ukjent. Antatt komparator: Feiba (aktivert PCC)

### Finansiering og metodevurdering

Legemiddelet forventes finansiert via sykehus

Hurtig metodevurdering anbefales nå. Produsenter antar at legemiddelet kan være tilgjengelig i norske apotek fra februar 2016.

Nasjonale faglige retningslinjer: Behov for endring av Nasjonale faglige retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling dersom metode tas i bruk. Idarucizumab er allerede implementert i EHRA practical guidelines for NOAK (7).

**Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon**

Varslet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

Hovedkilder for metodevarselet er:

1. <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/idarucizumab-for-the-reversal-of-anticoagulation-due-to-treatment-with-dabigatran-first-line/>
2. [http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record\\_view\\_open.asp?newDrugID=6275](http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=6275)
3. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S et al. Idarucizumab for Dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015; 373(6):511-20
4. Idarucizumab for the reversal of anticoagulation due to treatment with dabigatran – first line. NIHR HSC ID: 10067
5. Norsk legemiddelhandbok <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/?frid=lk-04-300208>
6. Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Helsedirektoratet, Januar 2013. IS-2050.
7. Updated European Heart Rhythm Association: Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Europace doi.101093/europace/euv309.

**Første varsel**

Mars 2015, norsk tittel med lenke til engelsk tidlig-vurdering (1) ble publisert i MedNytt

**Siste oppdatering**

September 2015 norsk metodevarsel (lenker sjekket 24.09.2015)

Konklusjon fra Statens legemiddelverk					
Dato: 25.09.2015					
<b>A) Metoden er ikke ny/relevant</b>	[Kryss av]	<b>B) Metoden er ny og potensielt viktig, men det er for tidlig å vurdere metoden</b>	[Kryss av]	<b>C) Metoden er ny og potensielt viktig, metodevurdering anbefales før metoden tas i bruk</b>	[Kryss av]
Metoden følges ikke		Metoden følges		<b>Type metodevurdering:</b>	
[Annet]				Hurtig	X
				Fullstendig	
				<b>Følgende bør vurderes:</b>	
				Klinisk effekt og sikkerhet	X
				Kostnader/ressursbruk	X
				Kostnadseffektivitet	
				Organisatoriske konsekvenser	X
				Juridiske konsekvenser	
				Etiske konsekvenser	X
<b>Begrunnelse og kommentarer</b>					
[Dersom A: Angi om metoden er i omfattende bruk, hvorfor den antakelig ikke er relevant]					
[Dersom B eller C: Angi hovedgrunn(er) til at metoden er viktig og bør vurderes]:					
<p>REVERSE-AD studien pågår også i Norge på følgende sentre: Tromsø (UNN), Haukeland, Drammen, Fredrikstad og Oslo (Ullevål). Nasjonal koordinator er Dan Atar. Praxbind er gjennom den kliniske studien kjent i fagmiljøet. Det er en forventning om at Praxbind vil kunne tas i bruk umiddelbart fordi det dreier seg om livstruende tilstander, og de kliniske alternativene anses som dårligere (svak dokumentasjon/udokumenterte). Det er viktig å understøtte en prosess i Beslutningsforum slik at avgjørelsen kan fattes nær tidspunktet for markedsføring av preparatet i Norge (antatt: februar 2016).</p>					