

## **Idarucizumab**

### **En antidot vid blödningar vid behandling med dabigatran (Pradaxa)**

*En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2015-08-18

Datum för leverans: 2015-10-13

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Allmänt om substansen**

Idarucizumab är ett nytt läkemedel och den första antidoten till patienter som behöver en snabb reversering av den antikoagulerande effekten av dabigatran (Pradaxa), som är ett läkemedel i gruppen NOAK (nya orala antikoagulantia), numera också benämnd NOAC (non vitamin K antagonist oral anticoagulants) eller DOAC (direct oral anticoagulants). Idarucizumab är ett humaniserat antikroppsfragment (Fab) och administreras som infusion. Den fulla dosen på 5 gram administreras intravenöst uppdelat på två efterföljande infusioner, under 5 till 10 minuter vardera, eller som en bolusinjektion. Substansen binder snabbt och specifikt till dabigatran och neutraliserar dess antikoagulerande aktivitet [1–4]. Man har visat att idarucizumab binder till dabigatran med en affinitet som är 350 gånger högre än den som observerats med trombin [5,6]. Substansen har många strukturella likheter med trombin men någon prokoagulantaktivitet har ännu inte setts. Vid in vitro-tester sågs inga bindningar till trombinsubstrat och tillsatt till plasma in vitro sågs idarucizumab inte förkorta koagulationstiden, öka omvandlingen av fibrinogen till fibrin, öka trombinbildning eller stimulera trombocytaggregation. Några immunogena reaktioner har inte observerats i prekliniska studier [1].

Utvecklare och tillverkare är Boehringer-Ingelheim (B-I), som även är tillverkare av dabigatran. Något fas II-program finns inte och en pågående fas III-studie beräknas vara avslutad 2015–2016. Ansökan för marknadsgodkännande bygger därför på prekliniska studier, fas 1-studier plus en publicerad interimsanalys från fas III-studien. Idarucizumab har ännu inget officiellt handelsnamn.

### **Förväntat godkännande**

B-I meddelade 3 mars 2015 att företaget lämnat in ansökan för godkännande av försäljnings-tillstånd för idarucizumab till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Idarucizumab genomgår en accelererad godkännandeprocess hos EMA. Ett europeiskt godkännande kan komma under hösten 2015. Sökt indikation är behandling av patienter som behöver en snabb reversering av den antikoagulerande effekten av dabigatran [7].

## **Kliniskt behov och patientpopulation**

Det föreligger ett kliniskt behov av att kunna reversera dabigatrans antikoagulerande effekt vid större blödningar och/eller behov av akut kirurgi. Antalet patienter som kan komma ifråga för behandling är dels beroende på den framtida förskrivningen av dabigatran, dels hur många av dessa patienter som sedan drabbas av blödningar (inklusive trauma) av sådan omfattning att det är indikerat med en antidot. Andelen patienter som drabbas av blödningar vid behandling med dabigatran anges i sin helhet till cirka 14 procent medan frekvensen större blödningar (inklusive blödningar vid operationssår) var < 2 procent [8]. Socialstyrelsens läkemedelsstatistik visar att sammanlagt ca 13 600 personer förskrivits dabigatran 2014 [9]. B-I har även kommit överens med EMA om ett pediatrikt prövningsprogram [10].

## **Förskrivarkategori**

Idarucizumab kommer att användas vid akutsjukvård inom slutenvården.

## **Rekommenderad behandling idag**

Specifika antidoter mot NOAK saknas och det finns begränsat med farmakologiska alternativ för reversering av den antikoagulerande effekten av dabigatran. I litteraturen återfinns en rad artiklar som dels på teoretiska grunder, dels utifrån human- och djurstudier diskuterar för- och nackdelar med olika åtgärder. På grund av bristen på vetenskaplig evidens är handläggningen vid blödning eller behov av akut kirurgi främst baserad på expertutlåtanden. Beroende på graden av blödning rekommenderas en rad olika åtgärder. Vid mindre blödning kan, på grund av dabigatrans relativt korta halveringstid, utsättning och understödande behandling vara tillräckligt i många situationer. Vid moderata till allvarliga blödningar föreslås en rad olika åtgärder: mekanisk kompression, kirurgisk hemostas, vätskeersättning, hemodynamiskt stöd och upprätthållandet av adekvat diures, färskfrusen plasma, hemodialys (särskilt hos patienter med njursvikt) och PCC (protrombinkomplexkoncentrat som innehåller olika koagulationsfaktorer) [1,4,11–17]. Rekombinant aktiverad faktor VII verkar ha effekt på blödningar vid behandling med rivaroxaban och apixaban men mindre god effekt när det gäller dabigatran [4].

## **Klinisk effekt**

Rapporten bygger på publicerade och/eller presenterade djurstudier, fas I-studier och data från en interimanalys från en fas III-studie. B-I har avstått från ett fas II-program då man bedömt att denna typ av studier inte är genomförbara och man har gått direkt till fas III efter diskussion med EMA och FDA [18].

## **Prekliniska studier**

Prekliniska studier har genomförts på möss och grisar. Effekt av behandlingen med PCC med tre eller fyra faktorer kontra idarucizumab har studerats hos dabigatranbehandlade grisar som orsakades ett standardiserat polytrauma. PCC reverserade effekterna av dabigatran huvudsakligen eller helt avseende tromboelastometriska variabler och PT (protrombintid) men inte aPTT (aktiverad partiell tromboplastintid). Idarucizumab neutraliserade plasma-koncentrationerna av dabigatran och reverserade effekterna på koagulationsfaktorer. PCC gav en dosberoende överkorrigering av trombin, vilket innebär att förhöjda nivåer av trombin krävs för att övervinna dabigatraninducerad påverkan på koagulationsfaktorer (koagulopati), vilket inte sågs med idarucizumab [19].

En studie med dabigatranbehandlade möss som orsakats cerebral blödning visade på att idarucizumab förhindrade utvidgning av det intracerebrala hematomet och väsentligt reducerade överdödligheten [20].

## Kliniska studier

### *Tre slutförda fas 1-studier*

**NCT01688830** är en studie i två delar (se **Tabell 1 och 2**). Del ett är en randomiserad, placebokontrollerad studie med dosgrupper. Etthundratio friska män, 18–45 år, inkluderades varav 27 erhöll placebo och 83 idarucizumab, antingen som infusion under en timma i doser från 20 mg upp till 8 g eller som infusion under fem minuter med doserna 1, 2, eller 4 g. Primär utfallsvariabel var antalet deltagare som rapporterade ogynnsamma händelser (AE; adverse event) som av prövaren bedömdes vara orsakade av läkemedlet. Detta inträffade hos fem av 110 (4,5 procent) deltagare. Alla biverkningar bedömdes lindriga, förutom en med migrän som var av måttlig intensitet men som förmodligen var orsakad av studieförfarandet. Inga biverkningar som ansågs läkemedelsrelaterade rapporterades under den 6–14 dagar långa uppföljningsperioden. En dosberoende proteinuri observerades hos försökspersoner som fick idarucizumab men värdena återgick till normala nivåer inom 4–12 timmar efter avslutad infusion. I övrigt inga kliniskt relevanta avvikelser i andra laboratorieparametrar, EKG/hjärttelemetri eller vid fysikalisk undersökning. Även farmakokinetiska data insamlades. Den förväntade kliniska doseringen om 5 g bedömdes kunna vara effektiv och säker [3].

Del två är en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, proof of concept fas 1-studie. Primärt utfallsmått var förekomsten av AE som bedömdes vara relaterade till behandlingen av prövaren. Sekundära utfallsmått inkluderade mätningar av dTT, ECT, aPTT, TT, och ACT plus farmakokinetik för totalt och obundet dabigatran, vilka användes som mått på reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt. Fyrtiosju friska män fick dabigatran 220 mg i tre dagar och ytterligare en dos dag fyra. Två timmar senare gavs tre grupper idarucizumab med doserna 1 g, 2 g eller 4 g som fem minuters infusion. Grupp fyra fick 5 g idarucizumab som fem minuters infusion och en timma senare ytterligare en infusion under fem minuter med 2,5 g idarucizumab. Koncentrationer av obundet dabigatran bestämdes som ett mått på farmakologiskt aktivt dabigatran. Idarucizumab resulterade i omedelbar reversering av dabigatrans antikoagulationsaktivitet med en fullständig och varaktig effekt under 72 timmar vid doser på 2 g eller mer. Sju deltagare i studien hade AE som bedömdes som läkemedelsrelaterade men dessa kan förmodligen tillskrivas dabigatran. Alla AE bedömdes som lindriga [21].

**NCT01955720** (se **Tabell 1 och 2**) är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad överkorsningsstudie som ännu bara är tillgänglig som abstrakt. I studien mättes i vilken utsträckning idarucizumab med doserna 1 g, 2,5 g, 5 g eller 2 x 2,5 g med en timmes mellanrum, reverserade den antikoagulerande effekten av dabigatran hos 46 manliga och kvinnliga friska medelålders (45–64 år) och äldre (65–80 år) plus hos deltagare med nedsatt njurfunktion (CLcr 60–90 respektive 30–60 mL/min). Deltagare med normal njurfunktion behandlades med dabigatran 220 mg och deltagare med nedsatt njurfunktion med dabigatran 150 mg under fyra dagar. Antidoten gavs som fem minuters infusion två timmar efter den sista dosen av dabigatran. Dessutom testades om intag av dabigatran 24 timmar efter idarucizumabbehandling återställde dabigatrans antikoagulerande effekt och vidare om en andra administrering av idarucizumab två månader senare var säker och väl tolererad. Koncentrationer av obundet dabigatran bestämdes som ett mått på farmakologiskt aktivt dabigatran. Den antikoagulerande effekten av dabigatran och dess reversering bedömdes genom mätningar av koagulationstid, inklusive dTT, ECT och aPTT. Mätningar av obundet dabigatran indikerade att den antikoagulerande effekten av dabigatran reverserades omedelbart efter avslutad infusion av idarucizumab. Kvarstående reversering under hela observationsperioden observerades för idarucizumab med doserna 2,5 g, 5 g och 2 x 2,5 g.

Mätningar vid utvalda tidpunkter, och i jämförelse med placebobehandling, visade att den antikoagulerande effekten av dabigatran återficks 24 timmar efter administrering av idarucizumab. Även en andra administrering av idarucizumab, två månader efter den första, var säker och resulterade i fullständig reversering. Studien bedömdes stödja fortsatta studier av idarucizumab i dosen 5 g [22].

Sammantaget visar dessa två studier att idarucizumab snabbt reverserar effekten av dabigatran och, av tillgängliga data att döma, även är säkert hos friska försökspersoner. Studierna svarar dock inte på frågan om när, och i vilken omfattning, hemostas inträder.

#### *En pågående fas I-studie*

**NCT02028780** är en studie med 80 friska japanska försökspersoner som undersökte säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik av enstaka ökande doser av idarucizumab, både ensamt och efter behandling med dabigatran. Data är ännu inte presenterade eller publicerade [23].

#### *En fas III-studie*

**NCT02104947** (RE-VERSE AD) är en öppen, prospektiv kohortstudie i fas III-programmet som ska utvärdera effekt och säkerhet av idarucizumab vid reversering av dabigatran i kliniskt kritiska situationer. Studien är pågående men en interimanalys har publicerats, resultat i **Tabell 3**. Nittio patienter (målet är ca 300) är nu behandlade, varav 86 hade dabigatran på grund av förmaksflimmer. Medianålder 76,5 år. Grupp A är patienter med okontrollerbar och/eller livshotande blödning som bedöms kräva en antidot av den behandlande läkaren. Grupp B är patienter med behov av akut kirurgi eller annat förfarande där tillräcklig hemostas krävs inom åtta timmar. Den enskilde kirurgen bedömer om hemostas föreligger.

Primär utfallsvariabel var den största procentuella reverseringen av dabigatrans antikoagulerande effekt inom fyra timmar efter en andra administrering av idarucizumab, mätt som dTT och ECT. Sekundära utfallsvariabler var återupprättandet av hemostas, andelen patienter som uppnådde fullständig normalisering av dTT eller ECT inom fyra timmar, koncentrationer av obundet dabigatran och kliniskt utfall. Patienterna fick 2 x 2,5 g idarucizumab med maximalt 15 minuters mellanrum. Dosen 5 g valdes utifrån det högsta intervallet plasmakoncentrationer som uppmätts i RE-LY studien. I denna första analys uppnådde studien sin primära endpoint. En viss ökning av fritt dabigatran sågs efter 24 timmar och skulle kunna tillskrivas en omfördelning från det extravaskulära rummet. Sammanlagt inträffade 18 dödsfall men dessa ter sig bero på patienternas grundsjukdom. Några biverkningar av idarucizumab finns inte rapporterade. En begränsning i studien är avsaknad av kontrollgrupp [6].

### **Kliniska observanda**

I djurstudier har idarucizumab visat på en begränsad vävnadsdistribution och återfanns främst i plasma. Få biverkningar har noterats och ännu inga allvarliga. Övergående och dosberoende proteinuri sågs i en fas I-studie (NCT01688830, se ovan). Det finns ännu inga kända interaktioner. Halveringstiden är bifasisk hos friska försökspersoner, initialt en kort halveringstid på cirka 45 minuter. Fyra timmar efter avslutad fem minuters infusion hade plasmakoncentrationerna av idarucizumab minskat till cirka 4 procent eller mindre av  $C_{max}$ . Den terminala halveringstiden i doser  $\geq 600$  mg varierade mellan 4,5 och 8,1 timmar. Spårmängder av idarucizumab kunde detekteras i plasma under upp till 16 timmar efter infusion av 1 g och upp till 24 timmar efter infusion av högre doser [3]. Eliminationen sker huvudsakligen genom renal utsöndring. Komplexen av idarucizumab plus dabigatran filtreras

i glomeruli, där idarucizumab likt alla Fab-fragment, bryts ned och tillsammans med dabigatran elimineras med urinen [2].

Idarucizumabs korta halveringstid ingav initialt oro för en förnyad antikoagulerande effekt från dabigatran när det omfördelas från extravaskulära utrymmet till det intravaskulära. Men detta har inte visats vara fallet och teorin är att gradienten, som bestämmer diffusionshastigheten av dabigatran, involverar primärt fritt, obundet dabigatran som omedelbart neutraliseras av idarucizumab och en hög diffusionsgradient bibehålls tills allt aktivt dabigatran inaktiverats [2].

Potentiella problem vid behandling med idarucizumab skulle kunna vara att cirka 15 procent av normala individer har naturliga antikroppar som binder till klyvningsstället för Fab-fragmentet, sålunda skulle immunogenicitet hos idarucizumab kunna bli ett problem. Baserat på erfarenheterna med andra terapeutiskt använda Fab-fragment är dessa naturliga anti-Fab-antikroppar dock vanligen av mindre relevans för den kliniska effekten. Hos patienter med redan existerande anti-Fab-antikroppar skulle ett problem kunna vara att komplexen av dabigatran + idarucizumab + anti-Fab-antikroppar inte längre kommer att filtreras av njuren eftersom de är för stora, vilket skulle försvåra återinsättandet av dabigatran. Lösningen kan då vara att byta antikoagulantia, om fortsatt antikoagulation krävs. Ytterligare en teoretisk risk är bildningen av anti-idiotyp-antikroppar. Dessa binder till den variabla regionen hos en antikropp och skulle därigenom kunna inaktivera idarucizumab om detta ges igen [2].

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

RE-VERSE AD (NCT02104947) är den pågående fas III-studie vars interimsanalys är redovisad ovan. B-I:s bedömning är att rekryteringen av patienter är klar under 2015. Därefter tar det ytterligare ett par månader innan data sammanställts och hela studien presenterats/publicerats [6,18].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Aripazine (ciraparantag) har bred aktivitet mot olika lågmolekylära hepariner och alla NOAK. Det för närvarande största frågetecknet för aripazine är dess oklara verkningsmekanism och hur denna förening kan visa specificitet för ett brett spektrum av strukturellt mycket olika antikoagulantia utan att samtidigt påverka andra biologiskt relevanta molekyler och/eller läkemedel. Vidare har en djurstudie indikerat att molekylerna kan reversera blödning utan att reversera förändrade koagulationsanalyser, vilket kan bli ett problem vid monitorering av behandlingen [2].

Andexanet alfa är en antidot mot faktor Xa-hämmare (apixaban, edoxaban och rivaroxaban). Preparatet är ett modifierat rekombinant derivat av faktor Xa (fXa) och agerar som en ”falsk” receptor och blir intressant vid framtida rekommendationer av NOAK [2]. Beräknas komma om 1 år.

### **Kostnad**

Idarucizumab kommer att vara ett rekvisitionsläkemedel och ej förskrivas på recept. Kostnaden är idag svårbedömd då något liknande preparat inte finns på marknaden men kan antas inte väsentligt skilja sig från kostnaden för andra, ospecifika medel/behandlingar. Kostnaden kommer också att vara beroende på den framtida förskrivningen av dabigatran. I dagsläget varierar rekommendationerna för de nu tre tillgängliga NOAK. Dessutom har nu edoxaban godkänts. Av dabigatran förskrevs 2014 i Sverige 4 miljoner DDD till en kostnad

av 55 mnkr [24]. Jämfört med rivaroxaban och apixaban hade dabigatran den minsta ökningen jämfört med 2013.

### **Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården**

För patienter som behandlas med dabigatran kan förutsättas att idarucizumab kommer att förordas som ett alternativ i behandlingsriktlinjer för handläggning av allvarliga blödningar och/eller behov av akut kirurgi. Berörda personalkategorier behöver sedvanlig läkemedelsinformation. Förutom kostnaden för att kunna lagerhålla läkemedlet tillkommer inga direkta övriga kostnader. Hållbarhetstester pågår. I dagsläget är hållbarheten två år men kommer troligtvis att ändras till tre år [18]. B-I ser för närvarande över möjligheterna av ett kostnadsfritt utbyte om förpackningens hållbarhetsdatum har passerats [18]. Frågan om upphandling blir aktuell när behovet av antidot blir mer tydligt och även när de andra antidoterna finns på marknaden.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Idag finns inga särskilda nationella register för uppföljning av NOAK som skulle kunna användas även för uppföljning av idarucizumab och andra kommande antidoter. Förskrivare har idag för låg följsamhet till skyldigheten att rapportera allvarliga biverkningar och biverkningsregistret kan förmodligen därför inte användas för uppföljning av allvarliga blödningar av dabigatran, där man kan anta att antidoten kommer att användas. Men med tanke på hur få försökspersoner/patienter som fått substansen vore det önskvärt med någon typ av uppföljning vad gäller eventuella biverkningar och interaktioner.

### **Andra marknader**

Finns ej på andra marknader men ansökan är inlämnad i mars 2015 till Food and Drug Administration (FDA) och Health Canada. B-I meddelade i april 2015 att FDA beviljat prioriterad granskning som Biologics License Application (BLA) för idarucizumab [7] och att FDA har bedömt idarucizumab som "breakthrough therapy" [4].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Idarucizumab i sig kommer förmodligen inte vara föremål för någon intensiv marknadsföring. Däremot kan tillgången till preparatet vara en faktor för en mer intensiv marknadsföring av dabigatran.

### **Författare**

Anders Mellén, öl  
Klinisk farmakologi  
SU/Sahlgrenska

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Författaren har inga bindningar eller jäv att deklarerera.

**Tabell 1.** Fas I-studier – bakgrundsinformation.

	<b>NCT01688830 del 1 [3]</b>	<b>NCT01688830 del 2 [21]</b>	<b>NCT01955720 [22]</b>
<b>Studietyp</b>	Fas 1. RCT Säkerhet och farmakokinetik i eskalerande doser	Fas 1. RCT Säkerhet och effekt i eskalerande doser	Fas 1. RCT Effekt (endast abstrakt)
<b>Antal patienter</b>	110 (M)	47 (M)	46 (M&F)
<b>Inklusionskriterier</b>	18–45 år BMI 18,5–29,9	18–45 år BMI 18,5–29,9	Friska frivilliga 45–64 år plus 65–80 år + deltagare med lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning
<b>Exklusionskriterier</b>	Sjukdom, infektion, eller onormala värden för protrombintid, aPTT och TPK som ansågs av prövaren vara kliniskt relevanta	Inga förutom relevanta avvikelser från ett friskt normaltillstånd	Ej angivet i abstrakt
<b>Primär utfallsvariabel</b>	Antalet (%) av deltagarna med biverkningar (AE) som uppstod under behandlingsperioden och som prövaren ansåg vara läkemedels-relaterade	Säkerhet Reverserande effekt av idarucizumab i eskalerande doser hos dabigatranbehandlade friska deltagare	Säkerhet, tolerabilitet, PK/PD för idarucizumab, vid steady state med dabigatran hos deltagare i åldrarna 45–64 år och 65–80 år eller med lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning
<b>Uppföljningstid</b>	6–14 dagar	48 timmar	2 månader (?)
<b>Jämförelsearmar</b>	Placebo	Placebo	Placebo

**Tabell 2.** Fas I-studier – resultat.

<b>Studie</b>	<b>Resultat</b>
<b>NCT01688830 del 1</b>	5 av 110 deltagare rapporterade AE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 g idarucizumab: 2 deltagare (infusion 1 timme) rapporterade båda huvudvärk och en rodnad vid injektionsstället.</li> <li>• 8 g idarucizumab under 1 timme: 1 deltagare rapporterade migrän.</li> <li>• 2 i placebogruppern (infusion under en timme) rapporterade en smärta i extremiteter och en hade övre buksmärtor och bröstsmärtor.</li> </ul> <p>Dosering med 5 g i kliniken bedömdes som säker och effektiv.</p>
<b>NCT01688830 del 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapporterade AE verkar kunna tillskrivas dabigatran. Inga SAE.</li> <li>• Fullständig och ihållande reversering med doserna 2, 4 och 5 + 2,5 g.</li> </ul>
<b>NCT01955720</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idarucizumab fungerade lika effektivt hos friska yngre och äldre försökspersoner som hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion.</li> <li>• Inga kliniskt relevanta AE rapporterades.</li> <li>• Samma effektiva reversering sågs vid förnyad behandling två månader senare.</li> <li>• Dabigatran kunde återinsättas 24 timmar efter avslutad infusion.</li> </ul>

**Tabell 3.** Fas III-studie RE-VERSE AD [6].

<b>NCT02104947 (RE-VERSE AD)</b>	Studietypp: öppen, prospektiv kohort	
<b>Patienter</b>	<b>Grupp A (n = 51):</b> 20 GI-blödning 18 intrakraniell blödning 9 trauma 11 annan orsak	<b>Grupp B (n = 39):</b> 8 skelettfraktur 5 akut kolecystit 4 behov av kateter pga. akut njurinsufficiens 3 akut appendicit 3 led- eller sårinfektion 16 övriga orsaker
<b>Primär utfallsvariabel</b>	Största procentuella reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt inom fyra timmar efter administrering av idarucizumab mätt som dTT och ECT.	
<b>Uppföljningstid</b>	Minst 1 månad eller till död. Bortre gräns anges ej.	
<b>Resultat - reversering</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22 patienter hade dTT inom normala gränser. 9 av dessa befanns även ha normala ECT-värden. Dessa patienter togs ej med i analysen.</li> <li>• Studien uppnådde sitt primära effektmått: att nå 100 % maximal reversering som medianvärde för alla patienter inom fyra timmar efter infusionen.</li> <li>• Effekten av dabigatran reverserades inom några minuter efter infusion hos 88–98 % av patienterna.</li> <li>• Efter 4 till 12 timmar hade nästan 90 % av patienterna normala nivåer av koagulationsfaktorer.</li> </ul>	
<b>Resultat koncentrationer av obundet dabigatran</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: medianen var ca 80 ng/mL. &lt; 20 ng/mL bedömdes ge liten eller ingen antikoagulerande effekt.</li> <li>• 4 timmar: 97 % hade värden nära nedre gränsen för detektering</li> <li>• 12 timmar: 93 % av patienterna hade &lt; 20 ng/mL</li> <li>• 24 timmar: 79 % av patienterna hade &lt; 20 ng/mL</li> </ul>	
<b>Resultat - klinik</b>	<b>Grupp A:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Av de 51 patienterna gjordes ingen blödningsbedömning av 3 patienter vid baseline och tid till hemostas kunde inte bestämmas hos 13 patienter</li> <li>• Hos övriga var mediantid till hemostas 11,4 timmar.</li> <li>• 33 (65 %) fick även någon typ av blodprodukt (pRBC, färskfrusen plasma, PCC etc.) före eller efter antidot, flertalet efter.</li> </ul>	<b>Grupp B:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Av 39 patienter gick 36 till operation.</li> <li>• 33 (92 %) bedömdes av kirurg ha normal hemostas</li> <li>• 17 (44 %) fick någon typ av blodprodukt</li> </ul>
<b>Serious adverse events</b>	För sammanlagt 21 patienter rapporterades SAE varav 18 dödsfall. 5 hade trombotisk händelse, ingen hade dock fått antikoagulantia återinsatt. Ytterligare 6 SAE av olika genes registrerades.	



## Referenser

1. Mo Y and K. Yam FK. Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. *Pharmacotherapy*. 2015;35(2):198–207.
2. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;113(5):931–942.
3. Glund S, Moschetti V, Norris S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;113(5):1–9.
4. Hobl E-L, Jilma B. Towards the development of specific antidotes: Idarucizumab for reversal of dabigatran effects. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;113(6):1–2.
5. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554–3562.
6. Pollack C Jr, Reilly P, Eikelboom J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511–20. NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa1502000
7. Boehringer-Ingelheim 2015-03-03. Boehringer Ingelheim submits applications for approval of idarucizumab, specific reversal agent to dabigatran etexilate (Pradaxa), to EMA, FDA and Health Canada. [www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)
8. Fass. [www.fass.se](http://www.fass.se)
9. Socialstyrelsen. [www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel](http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel)
10. European Medicines Agency decision P/0069/2014. 2014-03-14. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PIP\\_decision/WC500165478.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500165478.pdf)
11. Dalén M, Hjelmdahl P, Holmström M et al. Blödning och kirurgi vid behandling med nya perorala antikoagulantia. *Läkartidningen*. 2014;111:CRZP.
12. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Am. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *J. Hematol*. 2012;87:S141–S145.
13. Eerenberg E, Kamphuisen P, Sijpkens M et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. *Circulation*. 2011;124:1573–1579.
14. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:1841–1848.
15. Levi M. Reverse engineering for new oral anticoagulants: Non-specific reversal agents and the anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(2):201–202.
16. Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(2):217–224.
17. Enriquez A, Glip G, Baranchuk. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace*. doi:10.1093/europace/euv030
18. Personlig kontakt B-I.
19. Honickel M, Treutler S, van Ryn J et al. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;113(4):728–740.

20. Na S-Y, Mracsko E, van Ryn J et al. Idarucizumab improves outcome in murine brain hemorrhage related to dabigatran. *Annals of Neurology*. 2015; Accepted Article', doi: 10.1002/ana.24421
21. Glund S, Stangier J, Schmohl M et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *The Lancet* published online June 16, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60732-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60732-2).
22. Glund S, Stainger S, Schmolz M et al. Idarucizumab, a Specific Antidote for Dabigatran: Immediate, Complete and Sustained Reversal of Dabigatran Induced Anticoagulation in Elderly and Renally Impaired Subjects. *ASH 2014*:abstract 344.
23. A study of 80 healthy Japanese subjects (NCT02028780) investigated the safety, tolerability and pharmacokinetics of single increasing doses of idarucizumab, administered both alone and after dabigatran. <http://www.us.boehringer-ingenelheim.com>
24. E-hälsomyndigheten; Concise. [ehalsomyndigheten.se/lakemedelsstatistik](http://ehalsomyndigheten.se/lakemedelsstatistik)