

Reversão do dabigatrano com anticorpo monoclonal

Vanessa de Oliveira, 1º ano do Internato Complementar
de Imunoemoterapia

HFF, EPE, Serviço de Sangue e Medicina Transfusional

13/01/2017

Directora Serviço: Anabela Lichtner
Orientador de Formação: António Barra

Dabigatrano (PRADAXA®)

Fármaco anticoagulante - Inibidor direto da trombina

Prevenção e tratamento de TVP e TEP

Profilaxia de AVC em doentes com FA não-valvular

Profilaxia de TVP e TEP em doentes pós-artroplastia anca ou joelho

Tempo de semi-vida de 10-13h – decréscimo de 75% do efeito anticoagulante em 24h em doentes com função renal normal

Aumento do risco de hemorragia

Reversão inespecífica do efeito: PFC, PCC, rFVIIa – falta de estudos prospetivos para determinar a eficácia destes tratamentos

Idarucizumab (PRAXBIND[®])

Reversor específico para o dabigatrano

Fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (Fab) que se liga ao dabigatrano

Afinidade para o dabigatrano 350x superior à afinidade de ligação do dabigatrano à trombina

Pode ligar-se a dabigatrano livre e ligado à trombina

Segurança, tolerabilidade e eficácia do idarucizumab

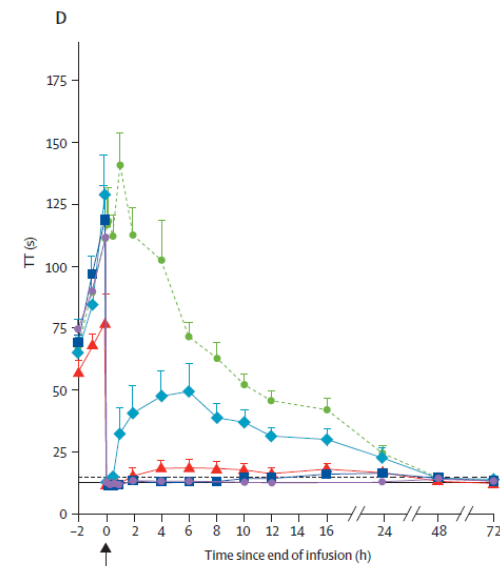
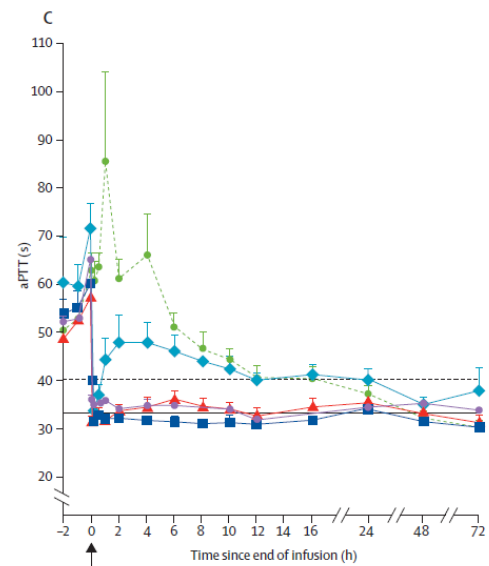
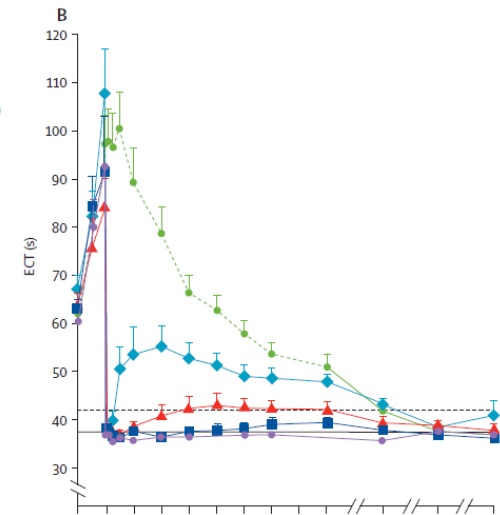
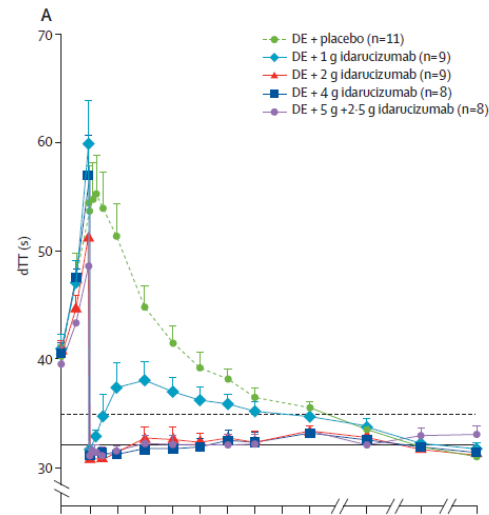
Estudo fase I, randomizado, duplamente cego, com placebo

Método:

- 47 voluntários saudáveis, sexo masculino, 18-45 anos idade
- Tratados com 220mg 2x/dia dabigatran durante 3 dias + 220mg ao dia 4
- Testadas várias doses de Idarucizumab administradas 2h após última toma de dabigatran
- Medição de TT, dTT, ECT ou aPTT

Segurança, tolerabilidade e eficácia do Idarucizumab

- Resultados
 - Redução de dTT, ECT, aPTT e TT



Glund S 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", *Lancet* 2015; 386: pp 680–90

Efeitos adversos após administração de dabigatrano e idarucizumab

	DE pretreatment* (n=47)	DE+ placebo† (n=12)	DE + idarucizumab‡			
			1 g (n=9)	2 g (n=9)	4 g (n=8)	5 g+2.5 g (n=9)
Participants with ≥1 AE	22 (47%)	2 (17%)	4 (44%)	4 (44%)	4 (50%)	3 (33%)
Adverse events						
Dizziness	2 (4%)	0	1 (11%)	1 (11%)	1 (13%)	0
Dizziness postural	1 (2%)	0	0	0	0	0
Presyncope	5 (11%)	0	0	0	0	0
Headache	4 (9%)	1 (8%)	0	0	0	0
Skin irritation	1 (2%)	0	0	2 (22%)	1 (13%)	0
Haematuria	3 (6%)	0	0	0	0	0
Asthenia	1 (2%)	0	0	0	1 (13%)	1 (11%)
Back pain	1 (2%)	0	0	0	1 (13%)	0
Constipation		0	2 (22%)	0	0	0
Abdominal discomfort	2 (4%)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	1 (2%)	0	0	0	0	0
Application site irritation	1 (2%)	0	0	0	0	0
Catheter site pain	1 (2%)	0	0	0	0	0
Epistaxis	1 (2%)	0	0	0	0	1 (11%)
Chest discomfort	1 (2%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	2 (4%)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	1 (2%)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	1 (2%)	0	0	1 (11%)	0	0
Dysphagia	1 (2%)	0	0	0	0	0
Fatigue	1 (2%)	0	0	0	0	0
Feeling hot	0	0	0	1 (11%)	0	0
Glycosuria	0	0	0	0	1 (11%)	0
Influenza-like illness	0	0	0	0	1 (11%)	0
Infusion site erythema	0	0	0	1 (11%)	0	0
Infusion site haematoma	0	1 (8%)	0	0	0	0
Muscle spasms	1 (2%)	0	0	0	0	1 (11%)
Nasopharyngitis	0	0	0	0	1 (11%)	1 (11%)
Oropharyngeal pain	0	1 (8%)	0	0	0	0
Palpitations	1 (2%)	0	0	0	0	0
Polyuria	1 (2%)	0	0	0	0	0
Skin reaction	0	0	0	0	1 (11%)	0
Syncope	1 (2%)	0	0	0	0	0
Tonsillitis	0	0	0	1 (11%)	0	0
Paraesthesia	1 (2%)	0	0	0	0	0

Glund S 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", *Lancet* 2015; 386: pp 680–90

Efeitos adversos após administração de dabigatrano e idarucizumab

Foram encontrados efeitos adversos em 22 participantes, de um total de 47 (47%)

2, de um total de 12 que receberam placebo (17%)

15, de um total de 35, que receberam idarucizumab (43%)

Não se observaram efeitos adversos sérios ou graves

Nenhum efeito adverso provocou a interrupção do ensaio

Segurança, tolerabilidade e eficácia do idarucizumab

Conclusões:

- Idarucizumab reverte de forma imediata a actividade anticoagulante do dabigatrano
- Esse efeito é observado durante 72h
- Não se observaram efeitos adversos clinicamente relevantes ou significativos

Segurança, tolerabilidade e eficácia do idarucizumab

Idarucizumab foi bem tolerado em indivíduos do sexo masculino e feminino de diversas idades e com função renal alterada

Anticoagulação com dabigatrano pode ser restaurada 24h após administração de idarucizumab

Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. "Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects., **Blood**, 2014; vol 124, no 21: 344. **abstract.**

Resultados clínicos relevantes de ensaios de fase I

Objective	Number of subjects	Findings
Reversal of anticoagulant effect of dabigatran in healthy young (age 18–64 years) volunteers	59	Dose dependent decrease in ECT, dTT, aPTT, TT and ACT
Reversal of anticoagulant effect of dabigatran in elderly (age 65–80 years) volunteers	16	Dose dependent decrease in ECT, dTT, aPTT, TT and ACT
Reversal of anticoagulant effect of dabigatran in subjects with creatinine clearance 44–79 ml/min	18	Dose dependent decrease in ECT, dTT, aPTT, TT and ACT
Pharmacokinetics of idarucizumab alone in healthy volunteers	110	Initial t _{1/2} ~45 min
Pharmacokinetics of dabigatran in volunteers given idarucizumab	93	Unbound dabigatran concentrations determined using HPLC/MS parallel results of clotting tests
Reinitiation of dabigatran 24 h after idarucizumab administration	12	Full anticoagulant effect of dabigatran 24 h after idarucizumab administration
Re-exposure to idarucizumab 2 months after initial administration	6	No hypersensitivity, 1 subject developed new anti-drug antibodies
Evaluation of potential procoagulant activity of idarucizumab	104	No increase in thrombin generation compared with placebo
Safety of idarucizumab	203	No dose-related adverse events, no serious adverse events

Ensaio Clínico: RE-VERSE-AD

www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004813-41/PT#A

Estudo multicêntrico, prospetivo, cohort, não-aleatorizado, não-controlado, fase 3

Informações acerca do ensaio:

- Data de início: 14/02/2016 (EU clinical trials register)
- Autoridade nacional competente: Portugal-INFARMED
- Boehringer Ingelheim International GmbH, clintriage.rdg@boehringer-ingelheim.com
- Número de indivíduos até à data: 500 (175 na EEA)
- Ensaio: a decorrer

A Phase III case series clinical study of the reversal of the anticoagulant effects of dabigatran by intravenous administration of 5.0g idarucizumab (BI 655075) in patients treated with dabigatran etexilate who have uncontrolled bleeding or require emergency surgery or procedures. RE-VERSE-AD (A study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) trial.

Ensaio clínico: RE-VERSE-AD

Objectivo do estudo:

- Avaliar o efeito reversor anticoagulante do dabigatrano após administração de idarucizumab (PRAXBIND[®])

Objectivos secundários do estudo:

- Avaliar hemorragia, clinical outcomes, segurança e farmacocinética do dabigatrano na presença do idarucizumab

A Phase III case series clinical study of the reversal of the anticoagulant effects of dabigatran by intravenous administration of 5.0g idarucizumab (BI 655075) in patients treated with dabigatran etexilate who have uncontrolled bleeding or require emergency surgery or procedures. RE-VERSE-AD (A study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) trial.

Critérios de Inclusão

Grupo A (hemorragia)

- Hemorragia activa avaliada pelo clínico como necessitando de agente reversor
- Doente sob terapêutica com dabigatrano
- Pelo menos 18 anos de idade
- Consentimento Informado

Grupo B (cirurgia urgente ou procedimento invasivo)

- Cirurgia ou procedimento invasivo urgente (a realizar nas próximas 8h) que requer hemostase adequada
- Doente sob terapêutica com dabigatrano
- Pelo menos 18 anos de idade
- Consentimento Informado

Critérios a avaliar

Principal:

- Avaliar o efeito reversor do dabigatrano **até 4h** após administração do iadrucizumab (PRAXBIND[®])

Secundários:

- Tempo até cessar a hemorragia (Grupo A) – avaliar até 4h
- Ocorrência de hemorragia grave intraoperatória ou 24h pós-cirurgia (Grupo B) – avaliar ao fim de 15 min
- Quantidade de dabigatrano livre - avaliar até 4h
- Duração da reversão - avaliar até 4h
- Reversão do dTT e ECT após a 1ª infusão e antes da 2ª - avaliar até 24h
- Reversão do aPTT - avaliar até 24h
- Reversão do TT - avaliar até 24h

Administração de idarucizumab

Cada doente recebeu 5g de idarucizumab na forma de dois frascos de 50mL cada um contendo 2,5g

Cada frasco foi administrado em bólus i.v. com um intervalo de, no máximo 15 min, entre as duas administrações

Análise interina do ensaio clínico de fase 3

- Estudo incluiu 90 doentes:
 - 51 doentes grupo A
 - 39 doentes grupo B

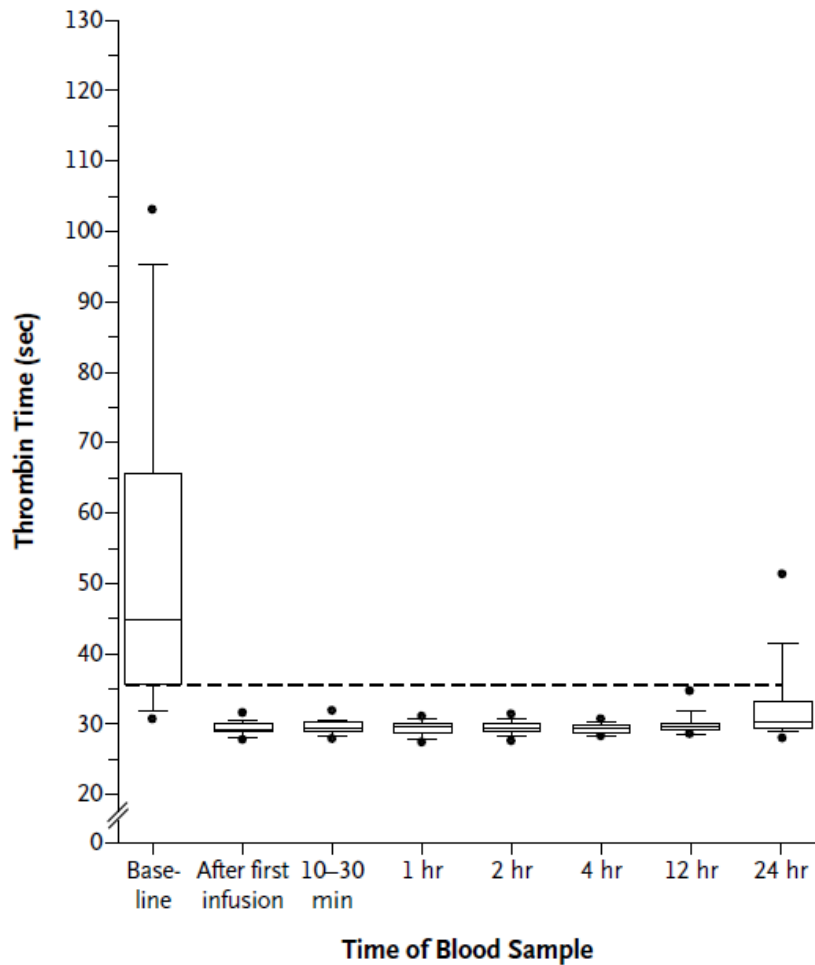
Characteristic	Group A (N=51)	Group B (N=39)	Total (N=90)
Age — yr			
Median	77.0	76.0	76.5
Range	48–93	56–93	48–93
Male sex — no. (%)	32 (63)	18 (46)	50 (56)

Análise interina do ensaio clínico de fase 3

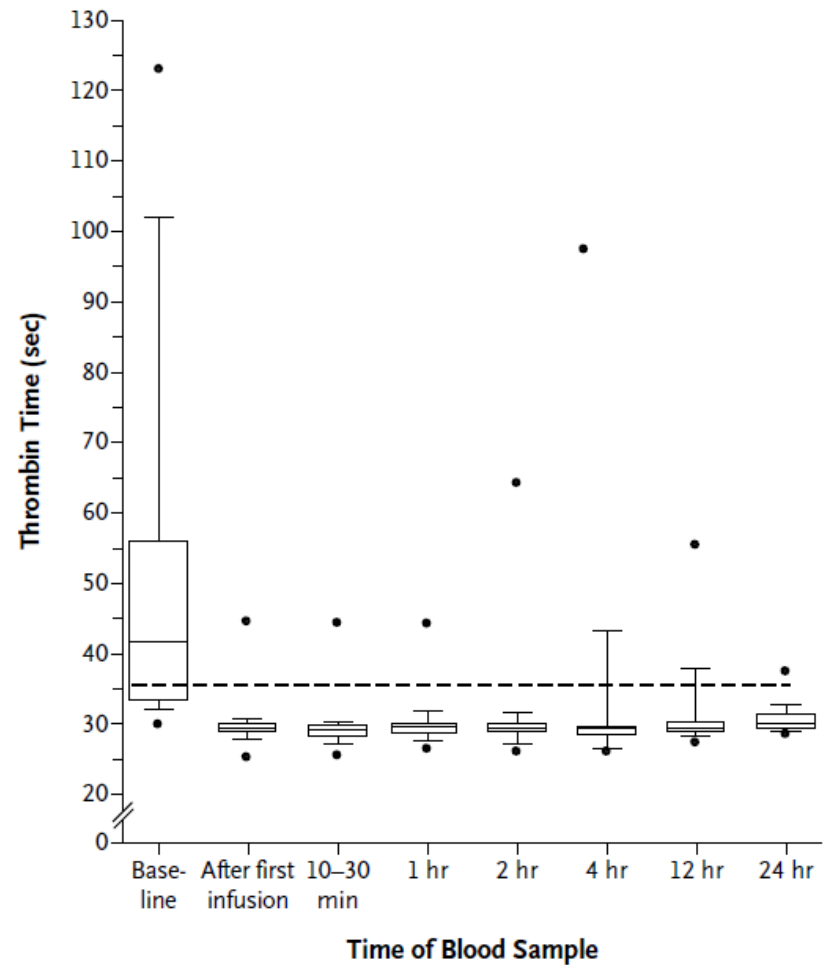
Characteristic	Group A (N=51)	Group B (N=39)	Total (N=90)
Creatinine clearance‡			
Value — ml/min			
Mean	59±33	65±36	62±35
Median	54	60	58
Range	16–187	11–171	11–187
Distribution — no. (%)			
<30 ml/min	5 (10)	7 (18)	12 (13)
30 to <50 ml/min	14 (27)	6 (15)	20 (22)
50 to <80 ml/min	16 (31)	11 (28)	27 (30)
≥80 ml/min	6 (12)	9 (23)	15 (17)
Missing data	10 (20)	6 (15)	16 (18)
Indication for dabigatran — no. (%)			
Atrial fibrillation	47 (92)	39 (100)	86 (96)
Venous thromboembolism	1 (2)	0	1 (1)
Other	3 (6)	0	3 (3)
Time since last intake of dabigatran			
Median — hr	15.2	16.6	15.4
Distribution — no. (%)			
<12 hr	17 (33)	15 (38)	32 (36)
12 to <24 hr	21 (41)	10 (26)	31 (34)
24 to <48 hr	12 (24)	10 (26)	22 (24)
≥48 hr	1 (2)	4 (10)	5 (6)

Reversão imediata da actividade anticoagulante do dabigatrano

A Dilute Thrombin Time in Group A

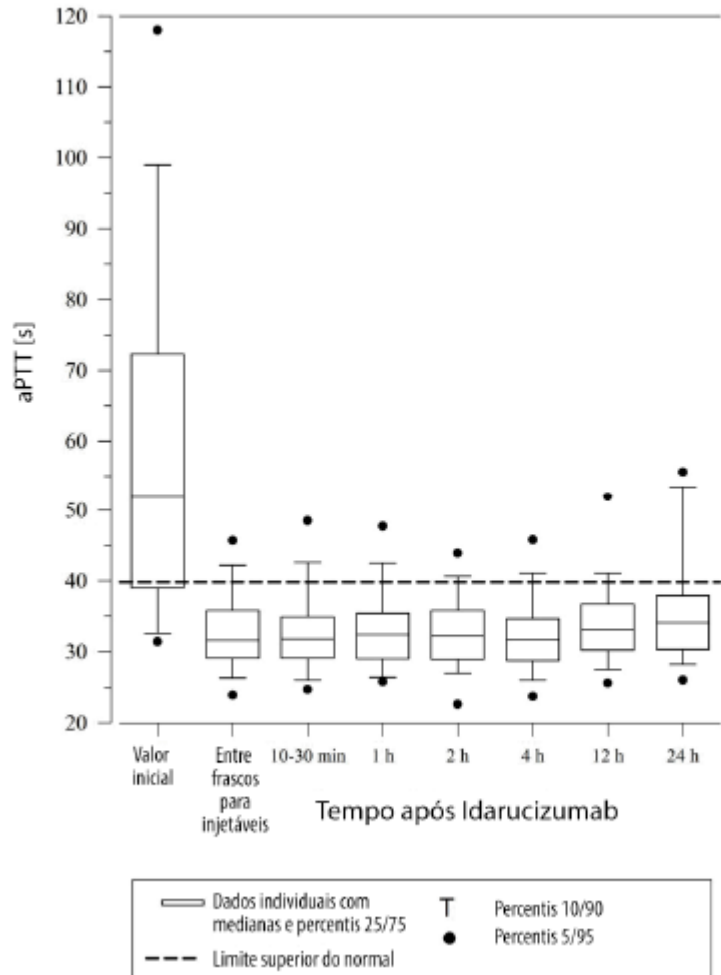


B Dilute Thrombin Time in Group B



Reversão imediata da actividade anticoagulante do dabigatrano

Figura 2 – Reversão do prolongamento do tempo de coagulação induzido pelo dabigatrano, determinado pelo aPTT, em 90 doentes do estudo RE-VERSE AD.



Efeitos adversos imediatos

	Age	Sex		<i>days</i>
	<i>yr</i>			
Cardiac arrest	82	Female	B	<1
Circulatory collapse	93	Male	B	<1
Hemodynamic collapse	88	Female	B	<1
Septic shock	87	Female	B	1
Sepsis, shock, and gastrointestinal bleeding	60	Male	B	1
Progression of respiratory failure	60	Male	A	1
New intracranial hemorrhage	77	Male	A	1
Progression of intracranial hemorrhage	69	Male	A	2
Multiorgan failure	87	Male	B	2
Progression of intracranial hemorrhage	69	Male	A	4

Efeitos adversos tardios

Pulmonary edema	83	Female	A	11
Cardiac arrest	78	Female	B	21
Ischemic stroke	72	Female	B	26
Congestive heart failure	73	Male	A	30
Parkinson's disease	80	Male	A	43
General health deterioration	83	Male	A	42
Pneumonia	86	Female	A	94
Progression of cancer	80	Male	B	101

Efeitos adversos trombóticos

Eventos trombóticos:

- 1 doente - TVP e EP 2 dias após tratamento
- 1 doente – TVP, EP e trombo na aurícula esqda 9 dias após tratamento
- 1 doente EAMSST 13 dias após tratamento
- 1 doente AVC isquémico 26 dias após tratamento

Nenhum destes doentes recebia terapia antitrombótica na ocasião dos eventos trombóticos

Efeitos adversos

Um total de 21 doentes (13 grupo A e 8 grupo B) sofreram efeitos adversos graves

Ocorreram 18 mortes e 5 eventos trombóticos

2 doentes com hemorragia gastrointestinal

De salientar ainda:

- 1 infecção ferida operatória
- 1 episódio de delirium
- 1 falência cardíaca direita
- 1 edema pulmonar

Ensaio clínico - conclusões

Dos 51 doentes do grupo A:

- Tempo médio de paragem de hemorragia -11,4h
- Em 13 doentes não foi possível determinar a hora de paragem da hemorragia

De 36 doentes do grupo B:

- 33 doentes - hemostase intra-operatória normal
- 2 doentes - hemostase intra-operatória ligeiramente anormal
- 1 doente - hemostase intra-operatória moderadamente anormal

Ensaio clínico: conclusões

Idarucizumab reverteu completa e rapidamente a actividade anticoagulante do dabigatrano em 88-98% dos doentes

Não foram observados ocorrências relacionadas com a segurança do idarucizumab

FDA Approval

- On **October 16, 2015**, the U. S. Food and Drug Administration granted **accelerated approval** to idarucizumab (Praxbind Injection, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) for the treatment of patients treated with dabigatran (Pradaxa) when reversal of the anticoagulant effects of dabigatran is needed for emergency surgery/urgent procedures, or in life-threatening or uncontrolled bleeding.
- The approval was based on **three randomized**, placebo-controlled trials enrolling a total of 283 healthy volunteers who received either dabigatran and idarucizumab or dabigatran and placebo. The primary endpoint in healthy volunteer trials was the reduction of unbound dabigatran to undetectable levels after the administration of 5 g idarucizumab. This reduction of dabigatran plasma concentration was observed over the entire 24 hour observation period.
- These trials are supported **by an ongoing open-label trial in which data from 123 patients** receiving dabigatran who had life-threatening or uncontrolled bleeding, or who required emergency surgery/urgent procedures was available for evaluation. This open-label trial continues to enroll and follow patients
- In these 123 patients, the anticoagulant effect of dabigatran was completely reversed in more than 89% of patients within four hours of receiving idarucizumab. Between 12 and 24 hours after idarucizumab administration, elevated coagulation parameters have been observed in a limited number of patients.
- Safety data were evaluated in 224 healthy volunteers who received at least one dose of idarucizumab and 123 patients who received idarucizumab. Headache was the most common adverse event reported in more than 5% of healthy volunteers. Among the 123 patients treated with idarucizumab in the ongoing open-label trial, adverse events reported in more than 5% of patients were hypokalemia, delirium, constipation, pyrexia and pneumonia.

Estudios Clínicos Concluídos

- Clinical Trial: NCT01688830 - **Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655075 Administered Alone or With Dabigatran Etxilate”**
 - Randomised, Double-blind, Placebo-controlled **Phase I** Study in Healthy Male Volunteers. to Investigate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Rising Doses of BI 655075 (Part 1) and to Explore the Dose of BI 655075 Effective to Reverse Dabigatran Anticoagulant Activity (Part 2)
- Clinical Trial: NCT01955720 – **“Safety, Tolerability, PK and PD of BI 655075 and Establishment of BI 655075 Dose(s) Effective to Reverse Prolongation of Blood Coagulation Time by Dabigatran”**
 - Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Two-way Cross-over **Phase Ib** Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655075 and to Establish the Efficacy of BI 655075 in Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in Volunteers
- Clinical Trial: NCT02104947 – **“Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect With Idarucizumab**
 - A **Phase III** Case Series Clinical Study of the Reversal of the Anticoagulant Effects of Dabigatran by Intravenous Administration of 5.0g **Idarucizumab** (BI 655075) in Patients Treated With Dabigatran Etxilate Who Have Uncontrolled Bleeding or Require Emergency Surgery or Procedures. RE-VERSE AD (A Study of the RE-VERSal Effects of **Idarucizumab** on Active Dabigatran) Trial – Completed December 2016 – NO RESULTS YET

PRAXBIND®

Agente reversor específico do dabigatrano

Reversão rápida do efeito anticoagulante:

- Antes de cirurgia emergente/urgente
- Hemorragia activa incontrollável e com risco de vida

Testes para determinar o efeito reversor: ECT, dTT e aPTT

PRAXBIND[®] - Posologia

5g (2x 2,5g/50mL), i.v., duas perfusões 5-10min cada ou injeção única

Ponderar administração de segunda dose de 5g:

- recorrência de hemorragia clinicamente relevante e tempos de coagulação prolongados
- nova hemorragia potencialmente fatal e tempos de coagulação prolongados
- doentes que necessitam de uma segunda cirurgia de emergência/intervenção urgente e tempos de coagulação prolongados

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal, disfunção hepática ou idade \geq 65anos

Retomar a terapia anti-coagulante 24h após o tratamento e se doente estável

PRAXBIND[®]

provoca proteinúria transitória

a proteinúria transitória não é indicativa de lesão renal

Não foram realizados estudos de interacção com Praxbind[®] e outros medicamentos

Não existe experiência clínica com sobredosagens de Praxbind[®] (dose máxima usada em estudos clínicos - 8g)

PRAXBIND[®] - Eventos adversos notificados

- sintomas ligeiros de potencial hipersensibilidade:
 - pirexia
 - broncospasmo
 - hiperventilação
 - exantema ou prurido
- em 5% ou mais dos doentes:
 - hipocalemia (9/123; 7%)
 - delírio (9/123; 7%)
 - obstipação (8/123; 7%)
 - pirexia (7/123; 6%)
 - pneumonia (7/123; 6%)

PRAXBIND® - Imunogenicidade

Testadas amostras de soro de 283 participantes para detecção de anticorpos anti-idarucizumab antes e após tratamento

Em 13% (36/283) detectados anticorpos pré-existentes com reatividade cruzada com idarucizumab → sem impacto na reversão do dabigatrano

Em 4% (9/224) detectados títulos baixos de anticorpos anti-idarucizumab resultantes do tratamento

Num participante foram detetados anticorpos anti-idarucizumab resultantes do tratamento após a segunda administração.

Eliminação do idarucizumab

O idarucizumab eliminado com uma depuração total de 47,0 ml/min

Após a administração i.v. de 5 g de idarucizumab, 32,1% da dose foi recuperada na urina num intervalo de recolha de 6 horas, e menos de 1% nas 18 horas seguintes

Restante da dose é eliminada através do catabolismo proteico, principalmente no rim.

A proteinúria transitória atingiu habitualmente um pico 4 horas após a administração de idarucizumab e normalizou-se no prazo de 12-24 horas

Em casos isolados, a proteinúria transitória persistiu durante mais de 24 horas.

Ensaaios clínicos a decorrer

Estudos em doentes pediátricos

Estudos em doentes asiáticos

Caso Clínico
