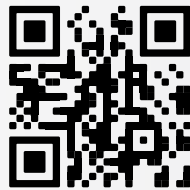




ANNEXA-I ed evidenza del mondo reale

ONDEXXYA® – l'unico
antidoto specifico
per gli inibitori di FXa
con **efficacia superiore**
rispetto a PPSB^{1-2, a-c}

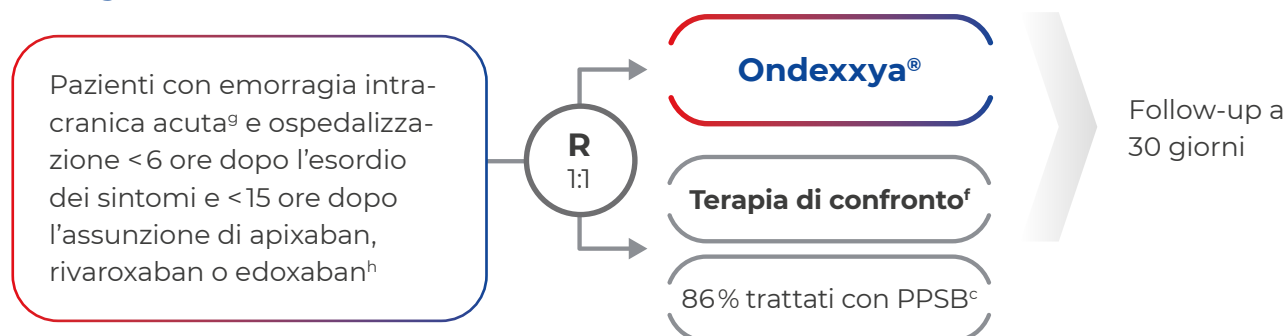


Scaricare qui la
pubblicazione
integrale di
ANNEXA-I

Ondexxya® è omologato per l'uso in pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban) quando è necessaria l'interruzione del trattamento anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente mortali o non controllabili.¹

ANNEXA-I: studio di fase IV multicentrico, in aperto per il confronto diretto dell'efficacia di Ondexxya® vs la terapia di confronto^{f,2}

Disegno dello studio²



ANNEXA-I non era dotato della potenza necessaria per evidenziare una differenza in termini di mortalità o outcome funzionale.



✓ Criteri di inclusione selezionati³

- Min. 18 anni
- **Emorragia intracerebrale acuta** (volume ematico stimato compreso tra ≥ 0.5 e ≤ 60 ml), radiologicamente documentata nel cervello in fase acuta
- **Scansione TC/RM** del cranio per documentare la presenza di emorragia intracerebrale <2 ore prima della randomizzazione
- **Punteggio NIHSS ≤ 35** al momento del consenso



✗ Criteri di esclusione selezionati³

- **Intervento chirurgico programmato** < 12 ore dopo la randomizzazione
- **Punteggio GCS < 7** al momento del consenso
- Tempo di **sopravvivenza** previsto < 1 mese
- Diagnosi recente (<2 settimane) di **evento trombotico^e**
- **Shock cardiogenico/insufficienza cardiaca** scompensata acuta al momento della randomizzazione
- Somministrazione di **AVK, dabigatran, PPSB^c, rFVIIa, plasma fresco congelato o sangue intero** entro 7 giorni

Endpoint dello studio²

Endpoint primario:

efficacia emostatica dopo 12 ore al raggiungimento di **tutti i 3 criteri**:



Volume dell'ematoma

$\leq 35\%$ di aumento del volume dell'ematoma vs il basale, sulla base della TC/RM effettuata dopo 12 ore



NIH Stroke Scale (NIHSS)

variazione di **≤ 6 punti** dopo 12 ore vs il basale



Terapia di emergenza emostatica

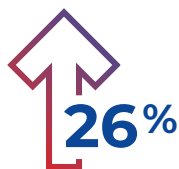
Nessuna somministrazione 3-12 ore dopo la randomizzazione

Principale endpoint di sicurezza:

comparsa di eventi trombotici

ANNEXA-I: Ondexxya® evidenzia un'efficacia superiore rispetto a PPSB^{b,c,2}

Risultati²



di probabilità in più di raggiungere un'emostasi efficace rispetto a PPSB^{b,c}
(aumento relativo; assoluto del 67% con Ondexxya® vs il 53% con PPSB^{b,c}; p=0.003)



I pazienti trattati con Ondexxya® hanno riportato una minore frequenza di espansione dell'ematoma rispetto al braccio di confronto: nel **76.7%** di tutti i pazienti trattati con Ondexxya® (165/215) e nel **64.6%** di tutti i pazienti (137/212) del gruppo di controllo è stata osservata **un'espansione dell'ematoma di ≤35%** (differenza corretta per 100 pazienti, IC 95%, 12.1 (da 3.6 a 20.5))



Eventi trombotici hanno interessato **27 dei 263 (10.3%) pazienti** trattati con Ondexxya® e **15 dei 267 (5.6%) pazienti** che hanno ricevuto lo standard di cura (differenza 4.6 punti percentuali; IC 95%, da 0.1 a 9.2; P=0.048)

Il tasso di sopravvivenza a 30 giorni era bilanciato tra i due gruppi:
72% con Ondexxya® vs 74% con PPSB.^{b,c,2}

Rapporto rischio-beneficio positivo

Una sottoanalisi³, presentata all'International Stroke Congress a febbraio, ha esaminato anche il Number-Needed-to-treat (NNT) e il Number-Needed-to-harm (NNH).

Con Ondexxya® è stato evidenziato un rapporto rischio-beneficio positivo³:

**NNT per prevenire
un'espansione
dell'ematoma:**

7.3^d

**NNH per
un evento
trombotico:**

25.7^d

Inoltre, in occasione della European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2024 è stato nuovamente dimostrato che l'espansione dell'ematoma è associata a un peggiore outcome funzionale (mRS 4-6) e a mortalità⁴ e che la sua prevenzione precoce deve costituire una priorità.⁵ Inoltre, l'espansione dell'ematoma è risultata quattro volte più frequente degli eventi trombotici.⁴

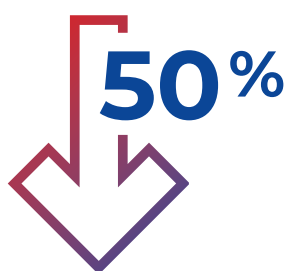
Dati della RWE: Vantaggio significativo in termini di mortalità: 50% di riduzione del rischio vs PPSB^{i,6}

Vantaggio in termini di mortalità con Ondexxya^{®6}

Lo **studio di coorte osservazionale, multicentrico, retrospettivo**, ha valutato la **mortalità ospedaliera in 4'395 pazienti** di 354 ospedali statunitensi trattati con Ondexxya[®] o PPSB per emorragia maggiore associata a trattamento anticoagulante con apixaban o rivaroxaban tra maggio 2018 e settembre 2022.



Tutte le emorragie^{j,k}



Il trattamento con Ondexxya[®] indica un **rischio ridotto del 50%** di mortalità ospedaliera vs 4F-PPSB
OR corretto: 0.50
[IC 95%: 0.39–0.65; p < 0.01]

Vantaggio in termini di mortalità con Ondexxya[®] anche nei due sottogruppi con condizioni emorragiche:^k



ICH^l

rischio ridotto del **45%**

OR corretto: 0.55
[IC 95%: 0.39–0.76; p < 0.01]



Emorragie GI^m

rischio ridotto del **51%**

OR corretto: 0.49
[IC 95%: 0.29–0.81; p = 0.01]

Ulteriori studi confermano il vantaggio in termini di mortalità di Ondexxya[®] vs PPSB^{c,7-10}

Studio	Vantaggio in termini di mortalità	
Cohen et al. ⁷	Rischio di mortalità a 30 giorni ridotto del 57% vs PPSB	Rischio relativo: 0.43 [IC 95%: 0.29–0.63]
Sutton et al. ⁸	Rischio di mortalità ospedaliera ridotto del 69% vs 4F-PPSB	Hazard ratio: 0.31 [IC 95%: 0.14–0.71]
Coleman et al. ⁹	Mortalità ospedaliera minima assoluta vs altri metodi terapeutici	4% con Ondexxya [®] vs 8–11% con altri metodi
Costa et al. ¹⁰	Rischio di mortalità a 30 giorni ridotto del 64% vs 4F-PPSB (odds ratio relativo)	Odds ratio: 0.36 [IC 95%: 0.13–0.98]

Dati svizzeri: i dati della RWE confermano per Ondexxya® una riduzione dell'espansione dell'ematoma nel contesto svizzero¹¹

Analisi dei dati individuali dei pazienti degli studi ANNEXA-4 e TICH-NOAC¹¹

Metodi

Analisi dei dati individuali dei pazienti partecipanti a due studi prospettici indipendenti: ANNEXA-4 (180 pazienti che hanno ricevuto Ondexxya®) e TICH-NOAC (63 pazienti che hanno ricevuto acido tranexamico o placebo ± concentrato di complesso protrombinico). In entrambi gli studi sono stati utilizzati modelli di regressione logistica binaria corretti per il volume al basale dell'ematoma, l'età, l'attività anti-Xa calibrata, il periodo intercorso tra l'ultima assunzione di FXaI e la comparsa dei sintomi fino al trattamento.

Efficacia

- L'espansione degli ematomi durante il trattamento con Ondexxya® è risultata più ridotta rispetto a quanto osservato nel gruppo di TICH-NOAC: **14% vs 41%** (ANNEXA-4: n=24 (14%); TICH-NOAC: n=26 (41%).
- Ondexxya® è stato associato a una ridotta probabilità di espansione degli ematomi: **67%** (aOR 0.33, IC 95% 0.13–0.80, p=0.015).

Sicurezza

- Una complicanza tromboembolica ha interessato in un arco di 30 giorni l'11% dei pazienti trattati con Ondexxya® rispetto al 10% dei pazienti dello studio TICH-NOAC (ANNEXA-4: n=20 (11%); TICH-NOAC: n=6 (10%).
- Non è emersa alcuna associazione tra Ondexxya® ed eventi tromboembolici (aOR 0.70, IC 95% 0.16–3.12, p=0.641).

Ondexxya®: l'unico antidoto specifico per invertire l'attività dell'inibitore dell'FXa¹

- Rispetto al trattamento abituale, Ondexxya® ha evidenziato un'efficacia emostatica superiore²
- Riduzione significativa del 95% dell'attività dell'inibitore di FXa rispetto al 27% con PPSB^{b,c,2}
- Diversi studi della RWE hanno riscontrato un vantaggio in termini di mortalità⁷⁻¹⁰

Quali pazienti tratterebbe con Ondexxya®?

3F-PCC: concentrato di complesso protrombinico a 3 fattori, **4F-PCC:** concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori, **4F-PPSB:** concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori, **MRC:** malattia renale cronica, **TC:** tomografia computerizzata, **DIC:** coagulopatia intravasale disseminata, **DNR:** do not resuscitate/non rianimare, **FXa:** fattore Xa, **GI:** gastrointestinale, **GCS:** Glasgow Coma Scale, **ICH:** emorragia intracranica, **IC:** intervallo di confidenza, **LE:** embolia polmonare, **MI:** infarto miocardico, **RM:** risonanza magnetica, **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale, **NNT:** Number needed to treat/numero necessario da trattare, **NNH:** Number needed to harm/numero necessario per ottenere un effetto avverso, **OR:** odds ratio, **PPSB:** concentrato di complesso protrombinico, **rFVIIa:** fattore VIIa ricombinante, **RWE:** Real-World-Evidence/evidenza del mondo reale, **TVT:** trombosi venosa profonda, **AVK:** antagonista della vitamina K.

a Ondexxya® è omologato per l'uso in pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban) quando è necessaria l'interruzione del trattamento anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente mortali o non controllabili.¹ **b** Il 14.5% della coorte non ha ricevuto PPSB come terapia di confronto. **c** Nessuna differenza tra 3F-PCC e 4F-PCC. **d** Calcolato sulla base di Shoamanesh et al.³ **e** Oppure sintomi clinicamente rilevanti di uno dei seguenti: tromboembolia venosa (ad es. TVP, LE, trombosi venosa cerebrale), infarto miocardico, DIC, insulto cerebrovascolare, attacchi ischemici transitori, sindrome coronarica acuta o embolia sistemica arteriosa. **f** La terapia di confronto – standard di cura – comprendeva qualsiasi terapia (anche nessuna terapia) ad eccezione di andexanet alfa somministrata <3 ore dopo la randomizzazione e ritenuta idonea dal medico sperimentatore o prescrittore. **g** Emorragia intracerebrale acuta (volume ematico stimato compreso tra ≥0.5 e ≤60 ml), radiologicamente documentata nel cervello (TC/RM del cranio) <2 ore prima della randomizzazione. Criteri di esclusione: intervento chirurgico programmato <12 ore dopo la randomizzazione, punteggio GCS <7 al momento del consenso, tempo di sopravvivenza previsto <1 mese, diagnosi recente (<2 settimane) di evento trombotico (o sintomi clinicamente rilevanti di uno dei seguenti: tromboembolia venosa – ad es. TVP, LE, trombosi venosa cerebrale – infarto miocardico, DIC, insulto cerebrovascolare, attacchi ischemici transitori, sindrome coronarica acuta o embolia sistemica arteriosa), shock cardiogenico/insufficienza cardiaca scompensata acuta al momento della randomizzazione. **h** In Svizzera Ondexxya® è omologato solo per pazienti trattati con apixaban o rivaroxaban.¹ **i** Pazienti trattati con 4F-PPSB. **j** N = 4'128 con 352 eventi. **k** Per l'analisi di regressione logistica multivariabile non sono stati inclusi pazienti di cui non era noto lo stato mentale né chi era assegnato al gruppo «altre emorragie» (inclusi tipi/siti dell'emorragia eterogenei). La regressione logistica multivariabile è stata aggiustata per età, sesso, pressione arteriosa sistolica, stato mentale, ordine DNR, comorbilità con malattie epatiche, MRC, insufficienza cardiaca e diabete, tempo dall'ultima dose di anticoagulante, tempo trascorso prima della somministrazione e data della raccolta dei dati. Nell'analisi della coorte complessiva, un ulteriore aggiustamento ha riguardato anche il sito dell'emorragia; emorragie ICH traumatiche vs spontanee. Anche l'analisi del sottogruppo delle emorragie ICH è stata aggiustata in base all'origine traumatica o spontanea. **l** N = 1'283 con 235 eventi. **m** N = 2'457 con 85 eventi.

Riferimento: 1. Informazione professionale Ondexxya®, www.swissmedicinfo.ch. Stato delle informazioni: giugno 2023. **2.** Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*, 2024;390(19):1745-1755. doi:10.1056/NEJMoa2313040. **3.** Shoamanesh A, et al., Predictors of hematoma expansion and response to Andexanet Alfa in ANNEXA-I, Presented (LB19) at International Stroke Conference February 7-9, 2024; Phoenix, Arizona, USA. **4.** Seiffge D, et al., Clinical Consequences of Haematoma Expansion and Thrombotic Events in Patients With Factor Xa Inhibitor-associated ICH in ANNEXA-I, presented at the European Stroke Organisation Congress, 15. - 17. May 2024, Basel, Switzerland. **5.** Hauptenthal D, Schwab S, Kuramatsu JB. Hematoma expansion in intracerebral hemorrhage - the right target?. *Neurol Res Pract*. 2023;5(1):36. Published 2023 Jul 27. doi:10.1186/s42466-023-00256-6. **6.** Dobesh PP, Fermann GJ, Christoph MJ, et al. Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(6):102192. **7.** Cohen et al. "Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding." *Journal of the American College of Emergency Physicians* open vol. 3,2 e12655. 5 Mar. 2022. **8.** Sutton et al. "Real-world clinical outcomes among US Veterans with oral factor xa inhibitor-related major bleeding treated with andexanet alfa or 4-factor prothrombin complex concentrate." *Journal of thrombosis and thrombolysis* vol. 56,1 (2023). **9.** Coleman CI et al., Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study *Future Cardiol* 2021; 17:127-135. **10.** Costa OS et al., Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis *Crit Care* 2022; 26:180. **11.** Siepen BM, Polymeris A, Shoamanesh A, et al. Andexanet alfa versus non-specific treatments for intracerebral hemorrhage in patients taking factor Xa inhibitors - Individual patient data analysis of ANNEXA-4 and TICH-NOAC. *Int J Stroke*. Published online March 8, 2024. doi:10.1177/17474930241230209.

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Per ulteriori informazioni, consultare l'informazione professionale di Ondexxya® sul sito www.swissmedicinfo.ch.

Ondexxya® 200 mg, polvere per soluzione per infusione. **C:** 200 mg andexanet alfa corresp. 10 mg/ml; **I:** Per adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (apixaban o rivaroxaban), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate; **P:** Inversione di apixaban risp. di rivaroxaban: dose di apixaban ≤5 mg e/o tempo dall'ultima dose ≥8 ore risp. dose di rivaroxaban ≤10 mg e/o tempo dall'ultima dose ≥8 ore: iniziale 400 mg (bolo 30 mg/min per 15 min.), seguito da 4 mg/min per 120 min.; dose di apixaban >5 mg o non nota e tempo dall'ultima dose <8 ore risp. dose di rivaroxaban >10 mg o non nota e tempo dall'ultima dose <8 ore: iniziale 800 mg (bolo 30 mg/min per 30 min.), seguito da 8 mg/min per 120 min.; **CI:** Ipersensibilità ai componenti, allergia nota alle proteine di criceto; **PR:** Monitoraggio del trattamento basato principalmente su parametri clinici che indicano la risposta (raggiungimento dell'emostasi), perdita di efficacia (nuova emorragia) e/o eventi avversi (eventi tromboembolici), monitoraggio di segni e sintomi di trombosi, evitare la combinazione con concentrati di complesso protrombinico, fattore VIIa ricombinante, plasma fresco congelato, sangue intero ed eparina. **IA:** Eparina; **CA:** Non ci sono dati disponibili relativi in donne in gravidanza/allattamento, non è raccomandato durante la gravidanza, interrompere l'allattamento; **EI:** Molto comune: vampate, sensazione di calore, aumento transitorio del D dimero e dei frammenti F1+2; comune: orticaria, capogiro posturale, cefalea, ictus ischemico, palpitazioni, tosse, dispnea, disturbi e dolore addominali, bocca secca, disgeusia, nausea, prurito, prurito generalizzato, mal di schiena, spasmi muscolari, fastidio al torace, iperidrosi, estremità fredde, ipertensione; **Categoria di dispensazione A** (omologazione temporanea); **Tit. omol.:** AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch; L'informazione professionale completa è pubblicata su www.swissmedicinfo.ch, **stato dell'informazione:** giugno 2023. I professionisti possono richiedere i riferimenti menzionati da AstraZeneca AG. CH-8084_01/2024