

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITÀ

Medicinale: Ondexxya® (andexanet alfa)

Indicazione oggetto di richiesta di riconoscimento dell'innovatività:

Ondexxya® è indicato per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: nei casi in cui si ponga indicazione alla neutralizzazione immediata dell'attività anticoagulante degli inibitori diretti del fattore Xa, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili includono, come prima scelta, i concentrati del complesso protrombinico (PCC) a 3 o 4 fattori, anche in forma attivata (aPCC). Il complesso protrombinico a 4 fattori è da preferirsi in quanto contiene un complesso di fattori VII, IX, X, e protrombina che invece manca nel complesso a 3 fattori, risultando quindi più efficace nel bypassare il blocco inibitorio sul fattore Xa della cascata coagulatoria esercitato da apixaban e rivaroxaban. I PCC sono utilizzati off-label. Tale pratica clinica è supportata da diversi studi osservazionali che seppur prodotti su casistiche numericamente limitate (dai 35 agli 84 pazienti reclutati) riportano efficacia emostatica tra il 65-70% dei casi, con un tasso di mortalità variabile a 30 giorni tra il 14-32%.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di	O

	pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: Gli studi registrativi non consentono di definire il valore terapeutico del farmaco in quanto andexanet alpha è stato testato verso placebo in soggetti sani, ed in singolo braccio nei pazienti con major bleeding in corso di trattamento con inibitori del fattore Xa. Nei due studi condotti su soggetti sani (ANNEXA-A e ANNEXA-R) l'efficacia è stata dimostrata su parametri surrogati il cui valore clinico risulta discutibile. Nei pazienti in corso di sanguinamento maggiore da NAO (studio ANNEXA-4), l'analisi volta a testare l'effetto emostatico del farmaco è stata condotta ad un tempo (12 ore dalla somministrazione) che non consente di valutare se l'effetto del farmaco interviene in maniera sufficientemente tempestiva. L'assenza di un braccio di controllo, inoltre, non consente di definire l'effettiva efficacia del farmaco. Anche rispetto alla sicurezza del farmaco sussistono alcune incertezze, in quanto i risultati degli studi dimostrano un aumento del D-Dimero anche a livelli clinicamente rilevanti (>500µg/l) il cui significato clinico resta da definire; nella popolazione di pazienti arruolati nello studio ANNEXA-4 il tasso di eventi tromboembolici registrato a 30 giorni è stato del 10%. Rappresentano ulteriori elementi di incertezza il profilo farmadynamico di Ondexxya relativo alla soppressione solo temporale dell'attività anti-coagulante dei NAO a fronte di un apparente rebound nella loro concentrazione plasmatica a circa 3-4 ore post- somministrazione di Ondexxya, così come l'attività inibitoria di andexanet alfa sul tissue factor plasminogeninhibitor (TFPI). Sulla base di tali incertezze, il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi non valutabile.

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento: le uniche evidenze di efficacia nella popolazione target a supporto di Ondexxya derivano attualmente da uno studio clinico di tipo open-label a singolo braccio (ANNEXA-4). L'interpretazione dei dati ai fini di una valutazione del beneficio clinico di trattamento è fortemente limitata dall'assenza di un PK-PD modelling che inequivocabilmente stabilisca la concentrazione minima di farmaco anti-fattore Xa attivo da raggiungere con l'antidoto ai fini di una neutralizzazione del suo effetto anti-coagulante.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione di un: 1) bisogno terapeutico **importante** 2) valore terapeutico aggiunto **non valutabile**, e una qualità delle prove **bassa**, non può essere riconosciuta a Ondexxya® l' **innovatività**.

Autore/i:

Domanda: Ondexxya rispetto a per l'inversione della terapia anticoagulante con un inibitore diretto del FXa a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate

Setting: Pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban)

Bibliografia: Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2016; 375: 1131–1141.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ondexxya		Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Studio 14-505 - Percentuale (%) di pazienti con eccellente/buona efficacia emostatica dopo emorragia maggiore acuta in terapia con un inibitore del fXa (somministrazione in bolo + infusione continua)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	188/230 (81.7%)		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	--	---------------	--	---------------	---------

Studio 14-505 - Cambiamento (%) dal basale al nadir dell'attività anti-fXa in pazienti con emorragia maggiore acuta in terapia con apixaban (somministrazione in bolo + infusione continua) (valutato con: cambiamento percentuale)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	131		-	median 92 % inferiore (93 inferiore a 91 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	--	---	---	---------------	----------------

Studio 14-505 - Cambiamento (%) dal basale al nadir dell'attività anti-fXa in pazienti con emorragia maggiore acuta in terapia con rivaroxaban (somministrazione in bolo + infusione continua) (valutato con: cambiamento percentuale)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	99		-	median 90 % inferiore (93 inferiore a 87 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	NON IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	--	---	---	---------------	----------------

CI: Confidence interval