

Il nuovo standard terapeutico per il trattamento della TVP

**Il “*single drug
approach*”**

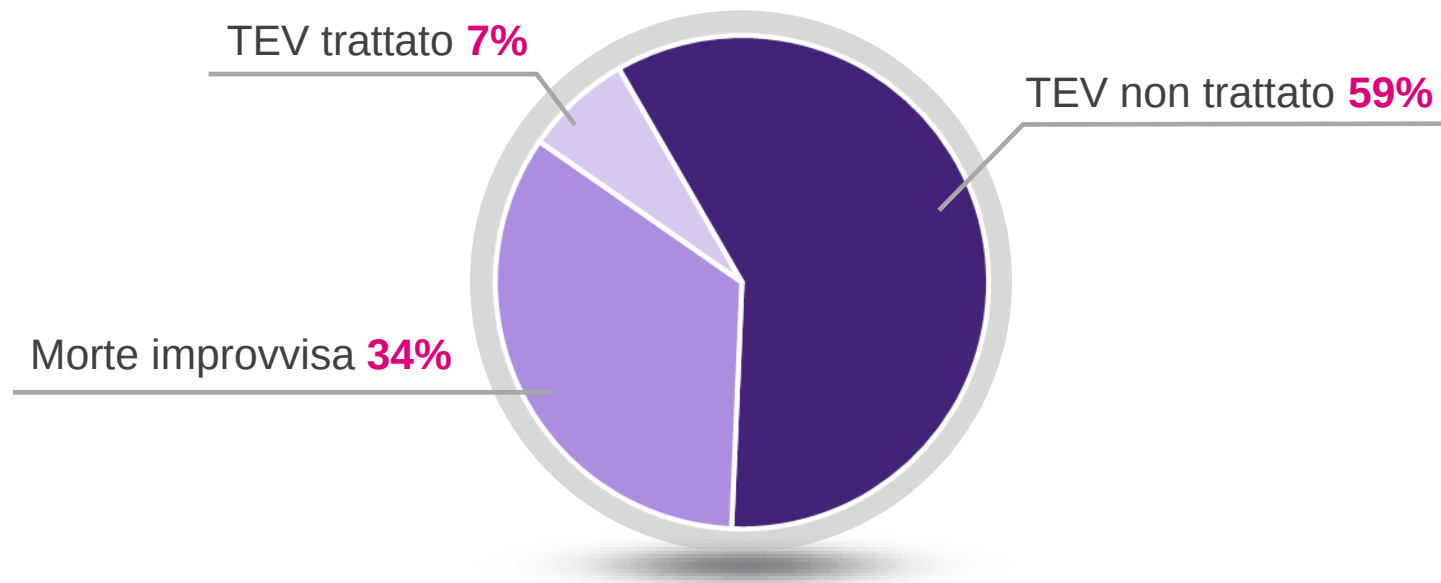
Piercarla Schinco

**SSCVD Mal. Trombotiche/Emorragiche
Ospedale Molinette
Torino**

Valutazione dell'impatto di TEV in Europa

Studio VITAE (VTE Impact Assessment Group in Europe)

Mortalità in Germania, Italia, Francia, Regno Unito, Spagna e Svezia



◆ **Incidenza TVP** (primo episodio e TVP ricorrente) = **1.5 su 1000 persone/anno**, di cui 65/100.000 acquisita in comunità e 83/100.000 acquisita in ambito ospedaliero.

◆ **Incidenza EP** = **1 su 1000 persone/anno**, di cui 28/100.000 acquisita in comunità e 67/100.000 in ambito ospedaliero.



TVP

PROFILASSI SECONDARIA

- ◆ Dopo TVP acuta, il **15 – 50%** dei pz. va incontro ad **estensione locale o recidiva** se non opportunamente trattata
- ◆ La **recidiva è fatale** nel **5%** dei pazienti
- ◆ La recidiva si associa a **sn. post-trombotica** nel **30%** dei pazienti
- ◆ Il rischio di recidiva permane per molti anni dopo il 1° episodio di TVP ed arriva fino al **10% nel 1° anno**

QUINDI

- ◆ **Necessità di *scoagulazione* a lungo termine** per prevenire l'estensione locale o la recidiva
- ◆ **Durata della TAO da valutare paziente per paziente.**

TVP ACUTA
TERAPIA INIZIALE

LA PRASSI CONSOLIDATA

TVP ACUTA

TERAPIA INIZIALE

1. La necessità di **scoagulare** il paziente con TVP è dimostrata da studi eseguiti oltre 40 anni fa. Rischio: EP → mortalità ridotta dopo epa
 2. La
 3. La
 4. La
 5. La
all'eparina
- 2.3 Initiation Overlap for Heparin and VKA*

2.3. For patients with acute VTE, we suggest that VKA therapy be started on day 1 or 2 of low-molecular-weight heparin (LMWH) or low-dose unfractionated heparin (UFH) therapy rather than waiting for several days to start (Grade 2C).
6. La sola TAO comporta un **rischio 3 x > di recidiva ****

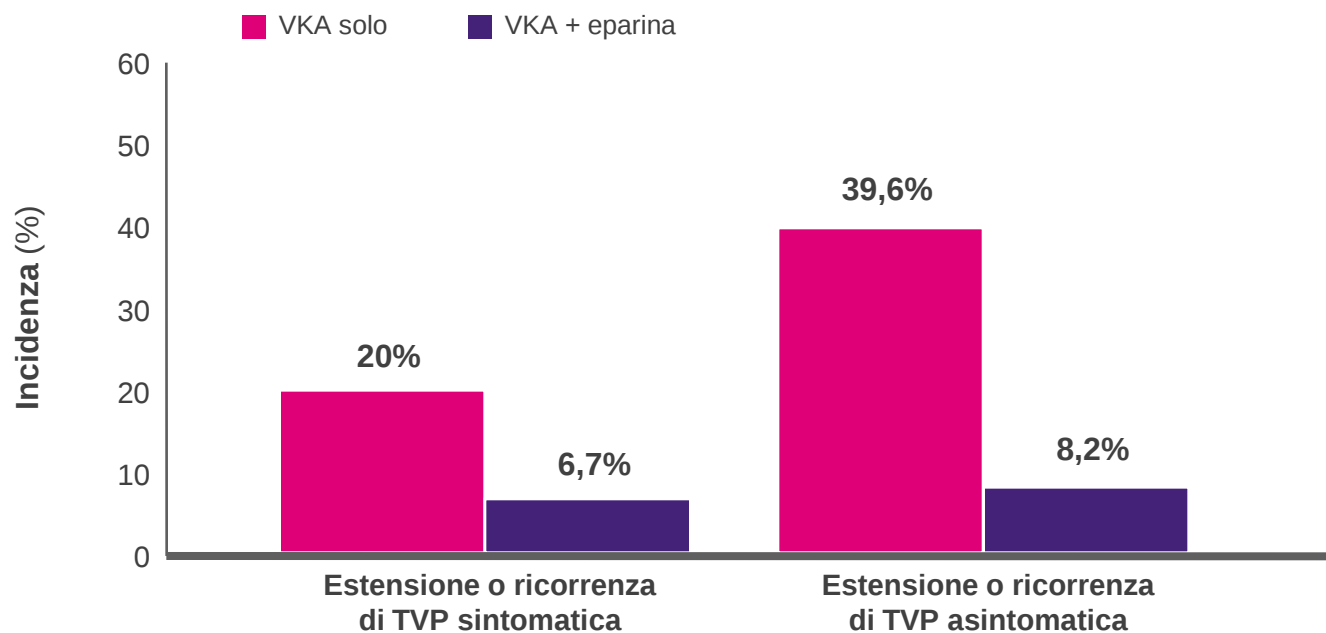
* Barrit et al, Lancet 1960; 1:1309-12

** Anand et al, Arch. Intern.Med 1999; 159: 2029-32

Importanza della terapia precoce (iniettiva)

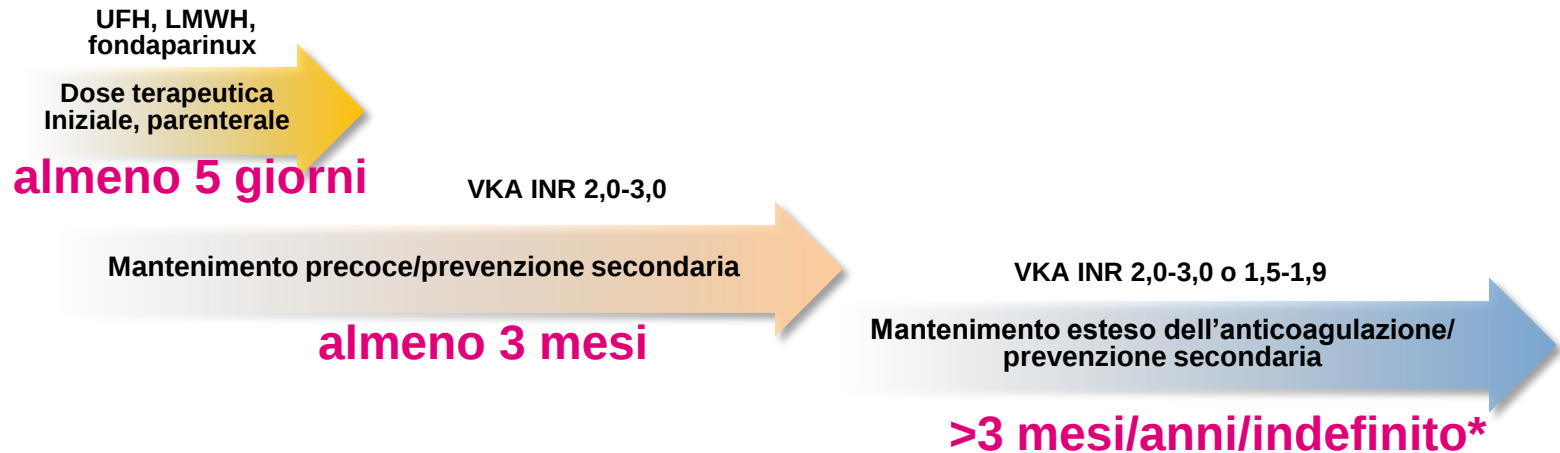
Fase acuta/iniziale

Maggiore efficacia del trattamento iniziale eparina + VKA rispetto a VKA in monoterapia



Fasi della patologia e opzioni terapeutiche attuali

Tipologie e intensità dei trattamenti anticoagulanti convenzionali

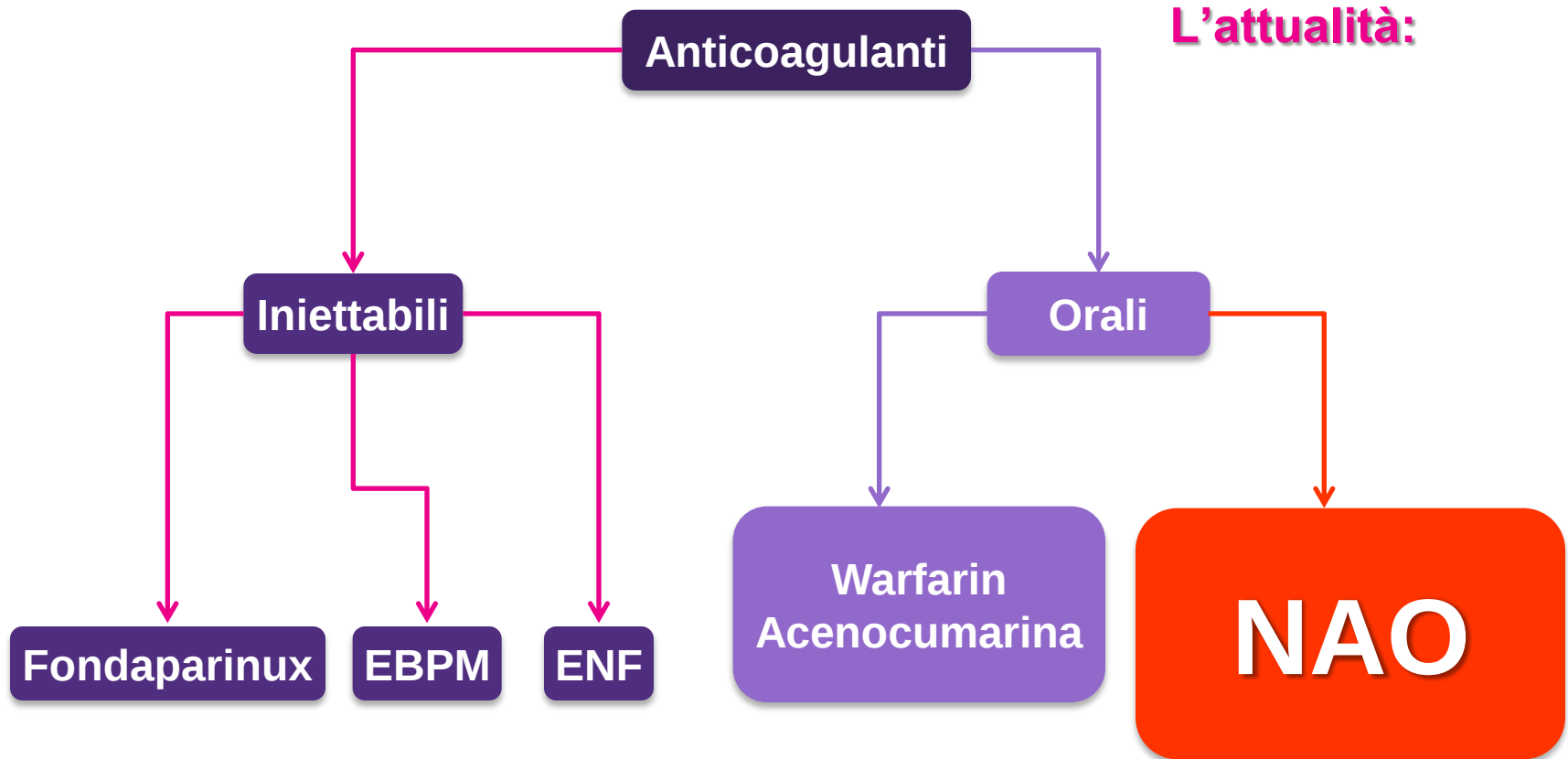


*Con rivalutazione del rapporto rischio/beneficio individuale a intervalli periodici.

Trattamento medico della TVP

La tradizione:

L'attualità:





TVP ACUTA ***TERAPIA INIZIALE***

II «SINGLE DRUG APPROACH»

Fasi della patologia e trattamento con rivaroxaban

Tipologie e intensità dei trattamenti anticoagulanti convenzionali

UFH, LMWH,
fondaparinux
**Dose terapeutica
Iniziale, parenterale**

Almeno 5 giorni

VKA INR 2,0-3,0

Mantenimento precoce/prevenzione secondaria

Almeno 3 mesi

VKA INR 2,0-3,0 o 1,5-1,9

**Mantenimento esteso dell'anticoagulazione/
prevenzione secondaria**

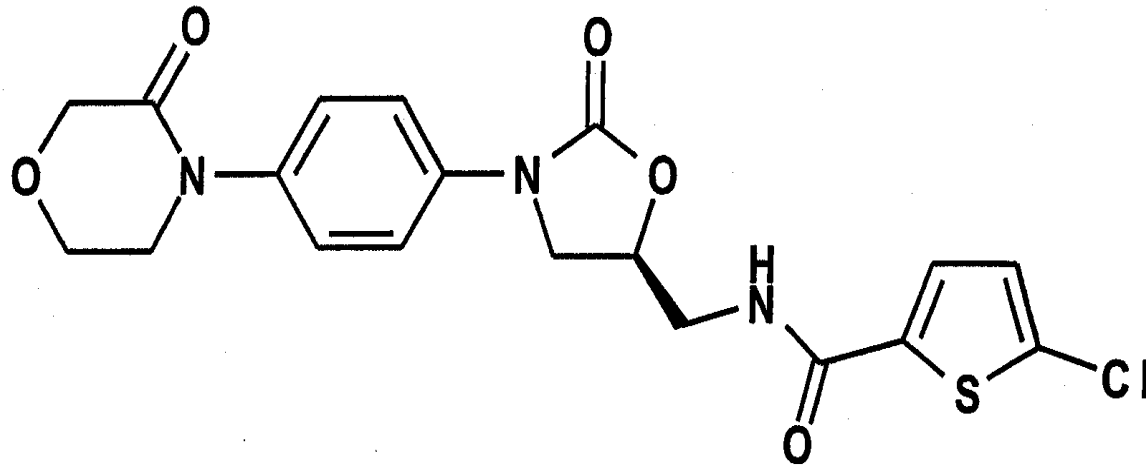
>3 mesi/anni/indefinito*

*Con rivalutazione del rapporto rischio/beneficio individuale a intervalli periodici.

Rivaroxaban

“single drug approach”

Il Rivaroxaban (BAY 59-7939)



Principali caratteristiche del farmaco:

- **Inibitore orale diretto del Fattore Xa** (non riduce i livelli circolanti di FX);
- Modesta variabilità di risposta inter-intra soggetto;
- Biodisponibilità prevedibile;
- Basso potenziale di interazione con alimenti e farmaci.

**Non necessario
il
monitoraggio
periodico di
lab.**



Rivaroxaban: Riassunto dei dati di farmacocinetica nell'uomo:

- ◆ **$T_{\max}$ 2.5–4 ore**

- ◆ **$T_{1/2}$: 5–9 ore.**

- ◆ **Variabilità intra-individuo:**

8–13% per l'AUC, e 11–18% per la $C_{\max}$

- ◆ **Variabilità inter-individuale:**

26–41% per l'AUC, e 21–33% per la $C_{\max}$

- ◆ **Escrezione:**

Renale (66%)

Epato-biliare (28%)

- ◆ **Nessun metabolita attivo circolante.**



Trattamento del TEV: programma di studi EINSTEIN

Rivaroxaban studi di fase III



Rivaroxaban EINSTEIN fase III: disegni di studio

eINSTEIN^{DVT}

DVT acuta
sintomatica
confermata,
senza PE
sintomatica

eINSTEIN^{PE}

PE acuta
sintomatica
confermata, con
o senza DVT
sintomatica

N=3.449

R

Giorno 1

EINSTEIN DVT¹ and EINSTEIN PE^{2*} (studi di non-inferiorità, randomizzato, in aperto)

Periodo di trattamento di 3, 6 o 12 mesi

Rivaroxaban

15 mg bid

Giorno 21

Rivaroxaban

20 mg od

Enoxaparin 1,0 mg/kg bid per almeno 5 giorni, seguito da VKA ≤ 48 ore, INR target 2,0–3,0

N=4.845

Osservazione di 30 giorni
dopo la fine del
trattamento

eINSTEIN^{ext}

DVT o PE
sintomatiche
confermate che
completano 6 o
12 mesi di
rivaroxaban o
VKA

N=1.197

R

Giorno 1

Estensione dell'EINSTEIN¹ (studio di superiorità, randomizzato, in doppio cieco)

Periodo di trattamento di 6 o 12 mesi

Rivaroxaban 20 mg od

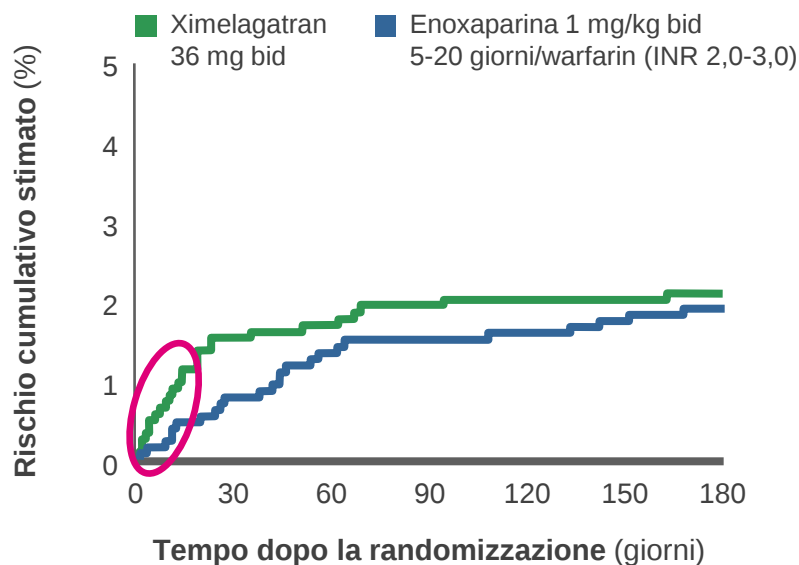
Placebo

Osservazione di 30 giorni
dopo la fine del
trattamento

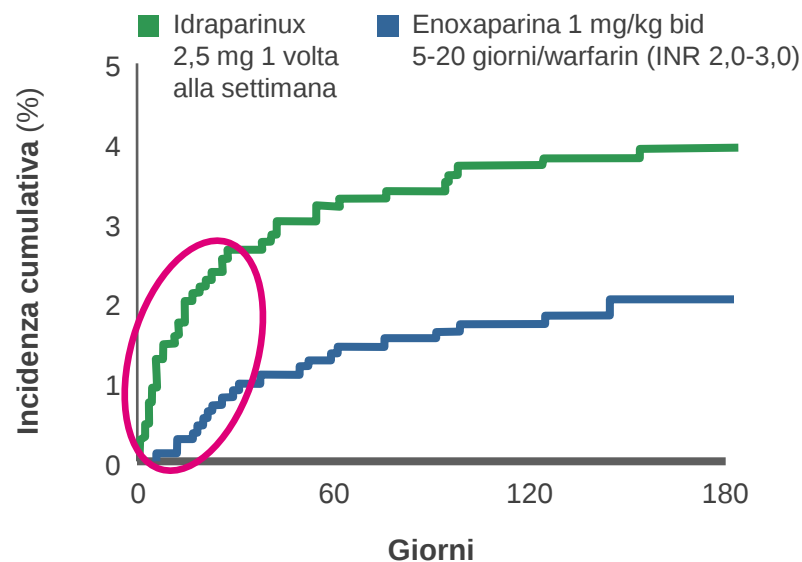
Razionale per il trattamento intensificato

Fase iniziale

Evidenze di recidiva precoce TEV
nello studio THRIVE con ximelagatran¹



Evidenze di recidiva precoce TEV
nello studio van Gogh PE con idraparinux²



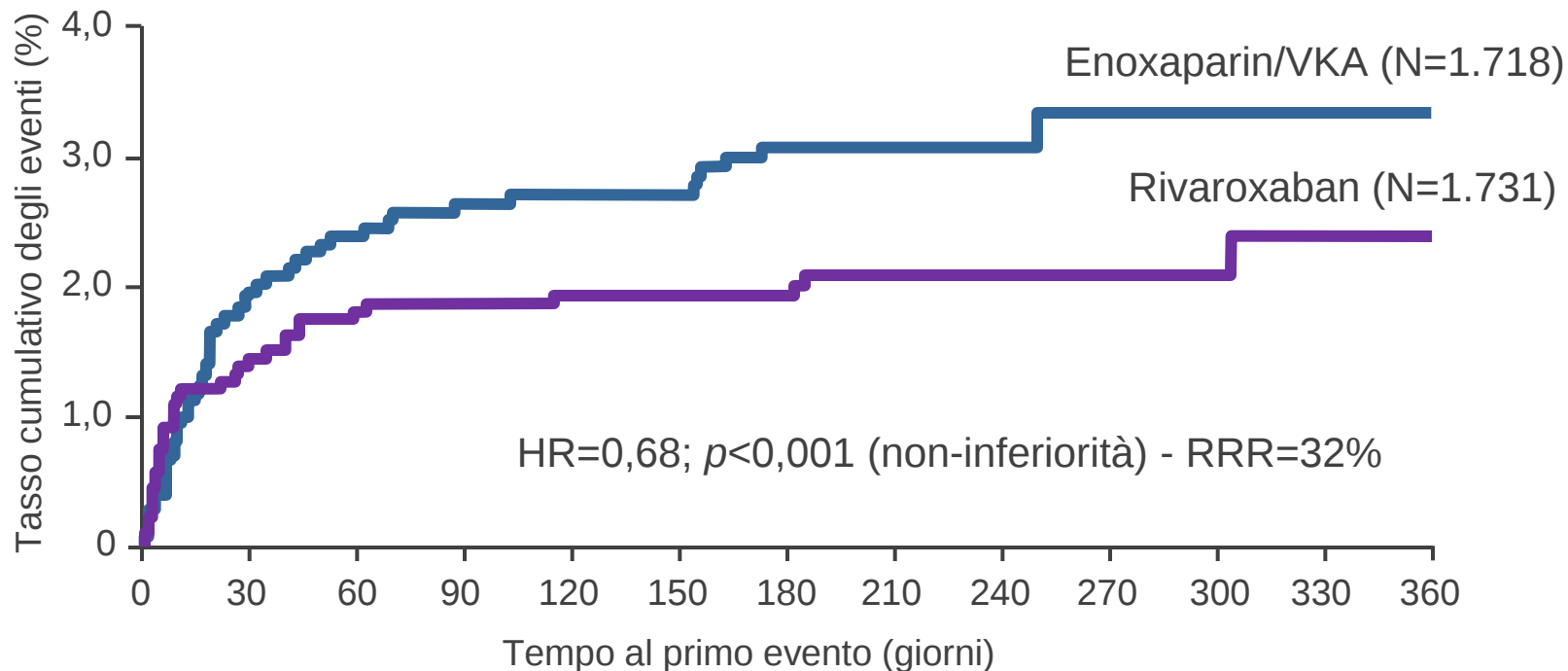
- ◆ Studi clinici² dimostrano **un'elevata percentuale di eventi di recidive concentrata nel PRIMO MESE.**
- ◆ La separazione precoce delle curve indica che vi è la necessità di un **trattamento anticoagulante intensificato nella fase acuta.**

EINSTEIN DVT

Obiettivo Primario

- ◆ Dimostrare la **non-inferiorità** di rivaroxaban vs. enoxaparina/VKA
- ◆ **End-point primario di efficacia***
 - **Recidiva di TEV sintomatica**: insieme di recidiva di DVT, PE non fatale o PE fatale
- ◆ **End-point secondario di efficacia**
 - **Mortalità** per tutte le cause
 - **Eventi vascolari**
 - sindrome coronarica acuta, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica
 - **Beneficio clinico netto**
 - Composito dell'end-point primario di efficacia più sanguinamento maggiore
- ◆ **End-point primario di sicurezza***
 - Insieme dei **sanguinamenti** maggiori e minori clinicamente rilevanti

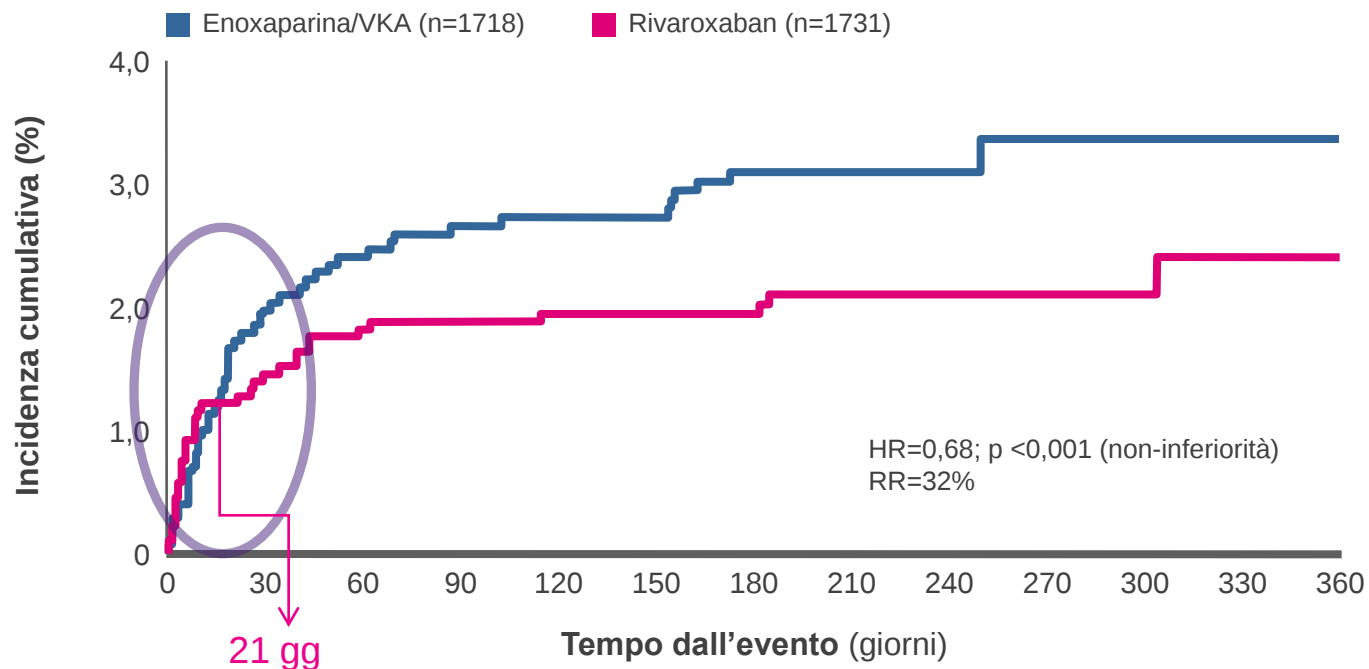
End-Point Primario di Efficacia



End-point primario a 21 giorni, 1,2% rivaroxaban vs 1,7% terapia standard

EINSTEIN-DVT

Outcome primario di efficacia



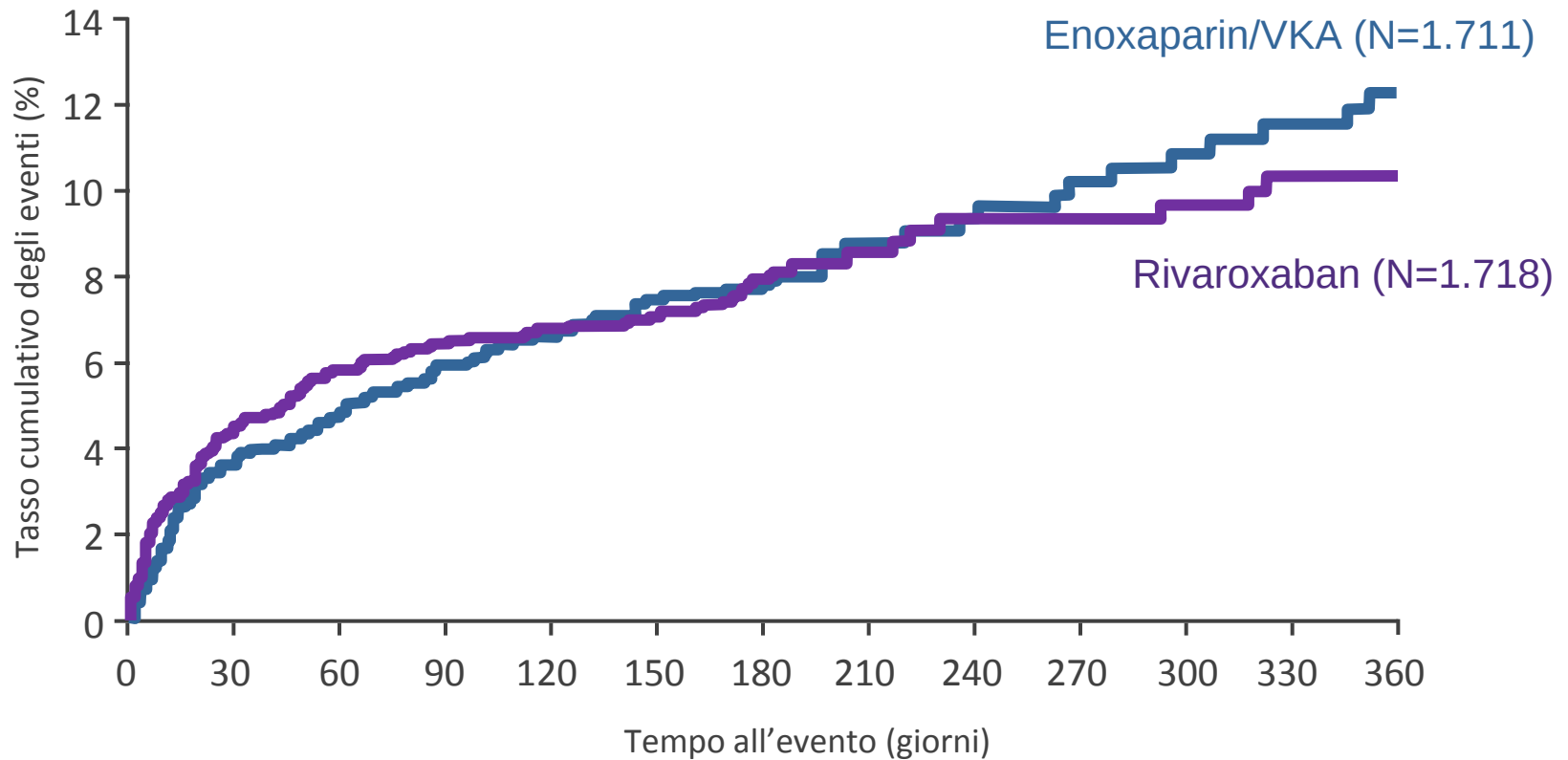
Numero di soggetti a rischio

Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparina/VKA	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

EINSTEIN DVT: analisi del risultato primario di sicurezza

	Rivaroxaban (N=1.718)		Enoxaparin/VK A (N=1.711)		HR (95% CI)
	n	(%)	n	(%)	p
Sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante	139	(8,1)	138	(8,1)	0,97 (0,76–1,22) p=0,77
Sanguinamento maggiore	14	(0,8)	20	(1,2)	0,65 (0,33–1,30) p=0,21
Sanguinamento fatale	1	(<0,1)	5	(0,3)	
In un organocritico	3	(0,2)	3	(0,2)	
Associato a diminuzione di Emoglobina ≥ 2 g/dl e/o trasfusione di ≥ 2 unità	10	(0,6)	12	(0,7)	
Sanguinamento non maggiore ma clinicamente rilevante	126	(7,3)	119	(7,0)	

End point primario di Sicurezza



End point secondari e beneficio clinico netto

Risultato	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA		HR (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	(%)	
Beneficio clinico netto : end point primario di efficacia + sanguinamento maggiore	51/1,731	(2.9)	73/1,718	(4.2)	0.67 (0.47–0.95) p = 0.03
Mortalità totale	38/1,731	(2.2)	49/1,718	(2.9)	0.67 (0.44–1.02)
Eventi cardiovascolari	12/1,718	(0.7)	14/1,711	(0.8)	0.79 (0.36–1.71)

INR	<2.0	2.0-3.0	>3.0	mancante
% TTR	24.4	57.7	16.2	1.7

EINSTEIN DVT: conclusioni

- ◆ Nei pazienti che avevano DVT acuta sintomatica prossimale, senza PE sintomatica, rivaroxaban ha mostrato:
 - **Non-inferiorità vs LMWH/VKA per l'efficacia** (HR=0,68; 95% CI 0,44–1,04; $p<0,001$), sfiorata la superiorità
 - **Risultati simili per l'outcome principale di sicurezza** tra i due gruppi (HR=0,97; 95% CI 0,76–1,22; $p=0,77$)
 - Efficacia confermata e risultati di sicurezza sovrapponibili indipendentemente dall'età, dal peso corporeo, dal sesso, dalla clearance della creatinina e dalla presenza di cancro
 - Nessuna evidenza di tossicità epatica
- ◆ Rivaroxaban orale, 15 mg bid per 3 settimane seguito da rivaroxaban 20 mg od, fornisce ai medici ed ai pazienti **un approccio semplice e con un unico farmaco** per il trattamento acuto della DVT e migliora potenzialmente il profilo di rischio-beneficio del trattamento anticoagulante.

EINSTEIN PE: study design

Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

- Up to 48 hours' heparins/fondaparinux treatment permitted before study entry

Predefined treatment period of 3, 6 or 12 months

eINSTEIN PE

Objectively
confirmed PE ±
DVT

N=4833

R

Day 1

Day 21

Rivaroxaban

15 mg bid

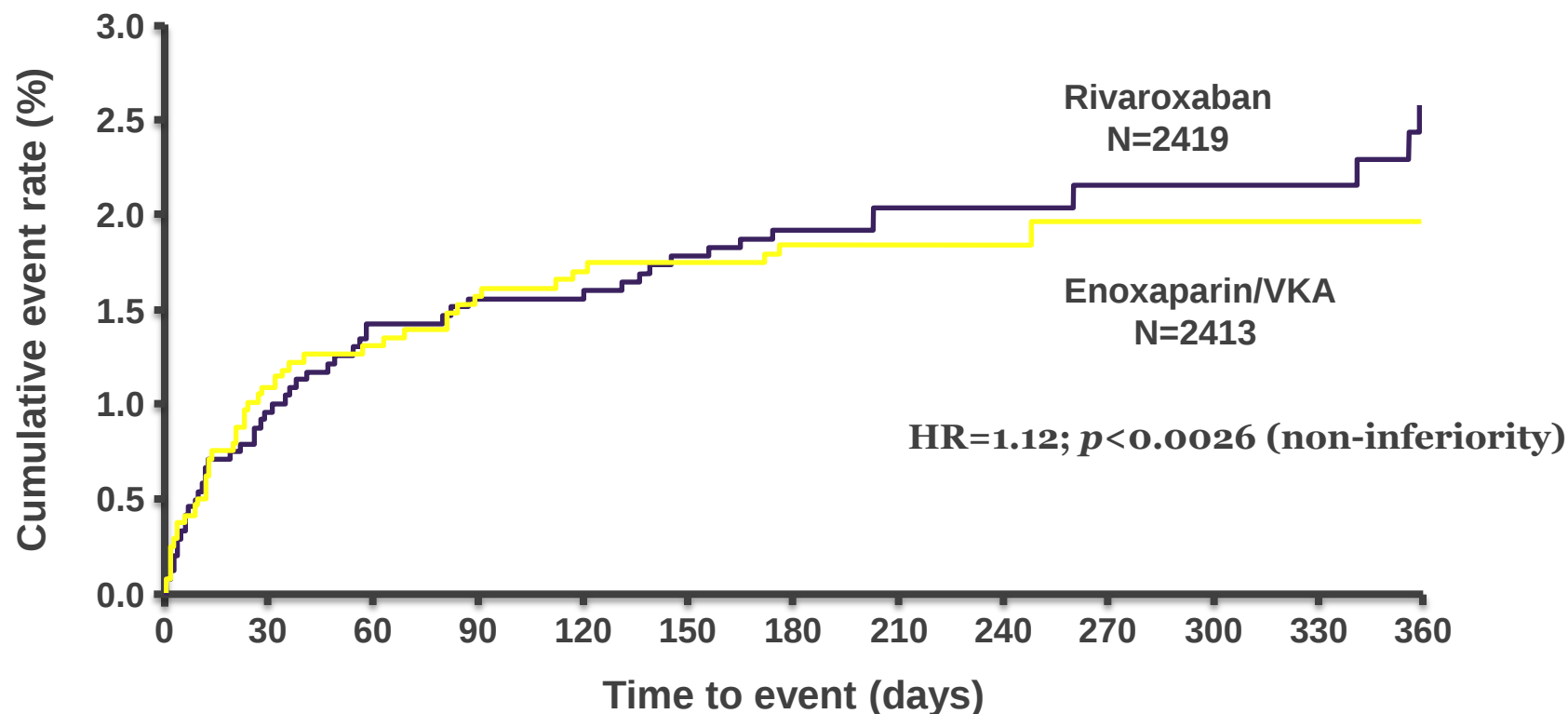
Rivaroxaban

20 mg od

Enoxaparin (1 mg/kg) bid for at least 5 days,
plus VKA target INR 2.5 (INR range 2.0–3.0)

30-day
observation
period after
treatment
cessation

Primary efficacy outcome: time to first event



Number of patients at risk

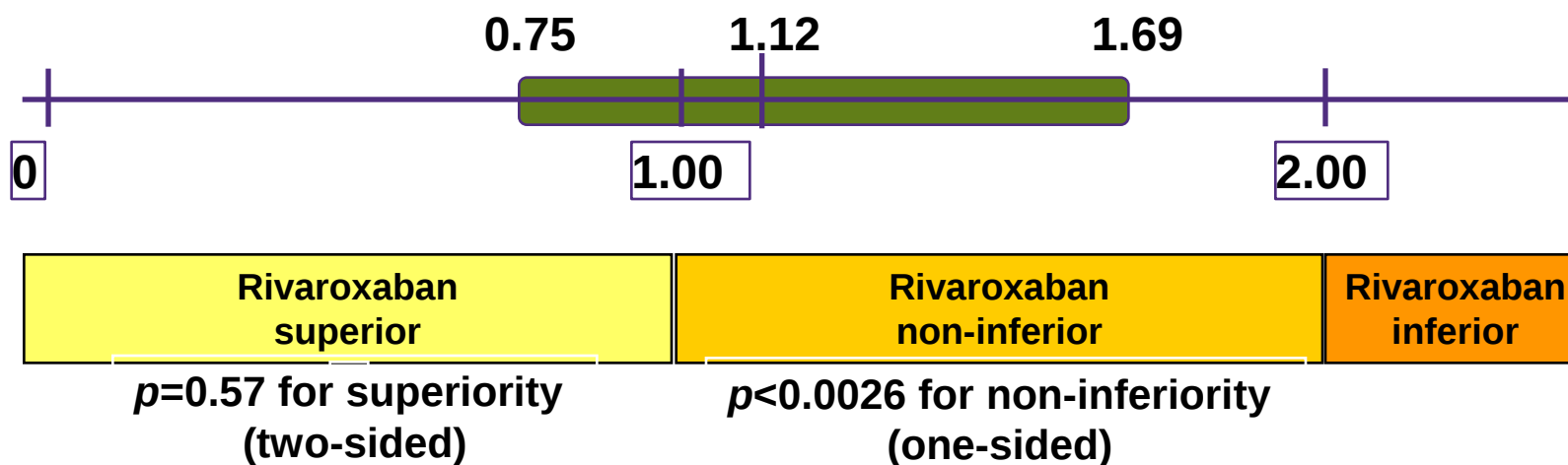
Rivaroxaban	2419	2350	2321	2303	2180	2167	2063	837	794	785	757	725	672
Enoxaparin/VKA	2413	2316	2296	2274	2157	2149	2053	837	789	774	748	724	677

ITT population



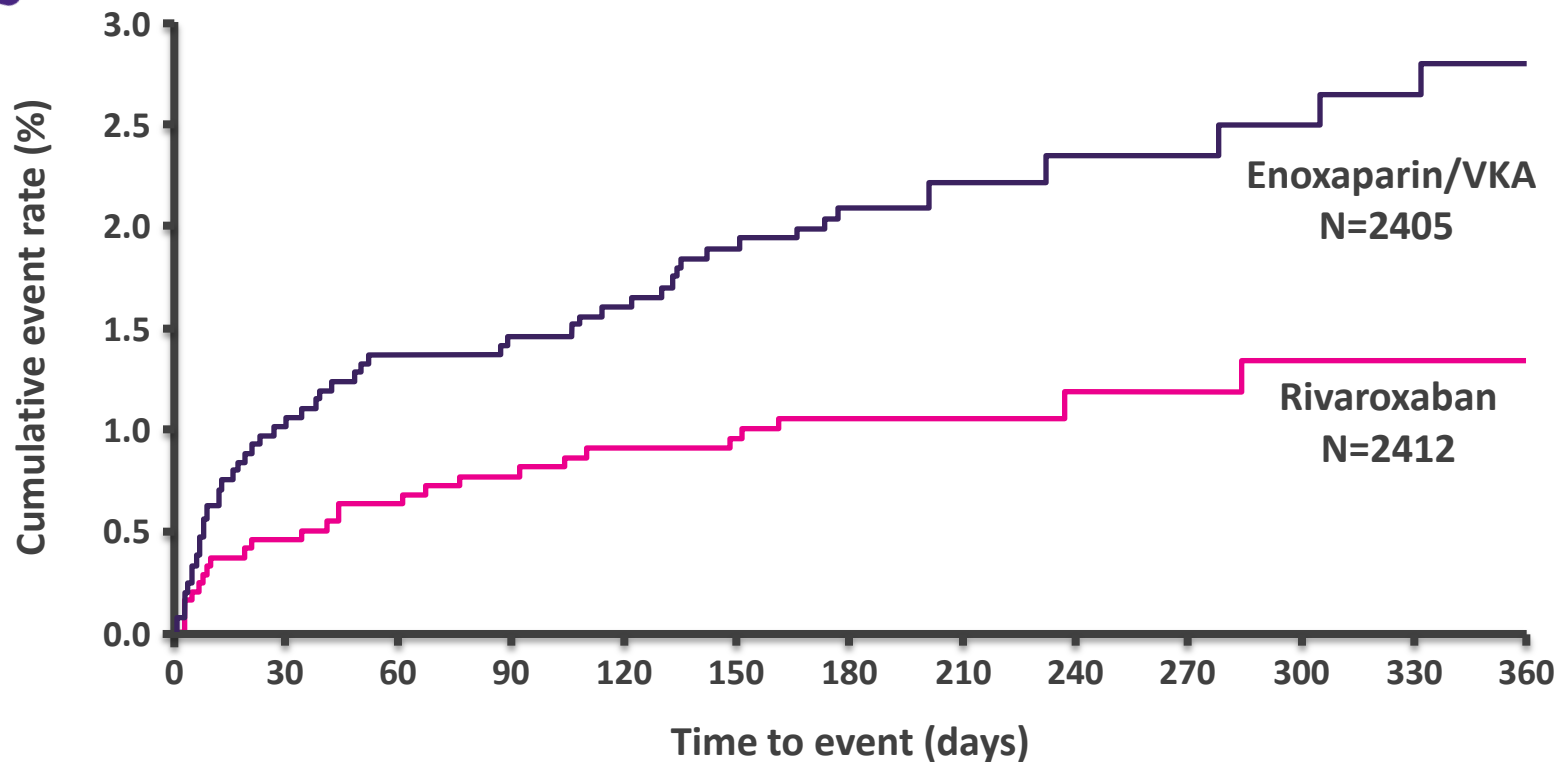
Primary efficacy outcome analysis

	Rivaroxaban (N=2419)		Enoxaparin/VKA (N=2413)	
	n	(%)	n	(%)
First symptomatic recurrent VTE	50	(2.1)	44	(1.8)
Recurrent DVT	18	(0.7)	17	(0.7)
Recurrent DVT + PE	0		2	(<0.1)
Non-fatal PE	22	(0.9)	19	(0.8)
Fatal PE/unexplained death where PE cannot be ruled out	10	(0.4)	6	(0.2)



ITT population

Major bleeding



Number of patients at risk

Rivaroxaban	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Enoxaparin/VKA	2405	2270	2224	2116	2063	2036	1176	746	719	680	658	642	278

Safety population

Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies

Thrombosis Journal 2013, **11**:21 doi:10.1186/1477-9560-11-21

Table 3 Clinical outcomes

Outcome	EINSTEIN-DVT		EINSTEIN-PE		EINSTEIN pooled	
	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA
Efficacy						
Intention-to-treat population-N	1731	1718	2419	2413	4150	4131
First recurrent VTE-n (%)	36 (2.1)	51 (3.0)	50 (2.1)	44 (1.8)	86 (2.1)	95 (2.3)
Fatal PE	0	0	2	1	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Death (PE cannot be excluded)	2	6	8	5	10 (0.2)	11 (0.3)
DVT and PE	1	0	0	2	1 (<0.1)	2 (<0.1)
DVT only	14	28	18	17	32 (0.8)	45 (1.1)
PE only	19	17	22	19	41 (1.0)	36 (0.9)
Death from any cause-n (%)	38 (2.2)	49 (2.9)	58 (2.4)	50 (2.1)	96 (2.3)	99 (2.4)
PE/PE not ruled out	4	6	11	7	15 (0.4)	13 (0.3)
Bleeding	1	5	5	4	6 (0.1)	9 (0.2)
Cardiovascular	2	4	10	3	12 (0.3)	7 (0.2)
Other	31	34	32	36	63 (1.5)	70 (1.7)
Safety						
N	1718	1711	2412	2405	4130	4116
First major plus nonmajor clinically relevant bleeding event-n (%)	139 (8.1)	138 (8.1)	249 (10.3)	274 (11.4)	388 (9.4)	412 (10.0)
First major bleeding event-n (%)						
Any	14 (0.8)	20 (1.2)	26 (1.1)	52 (2.2)	40 (1.0)	72 (1.7)
Fatal bleeding	1 (<0.1)	5 (0.3)	2 (<0.1)	3 (0.1)	3 (<0.1)	8 (0.2)
Retroperitoneal	0	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Intracranial	0	2 (0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
GI/thorax	1 (<0.1)	3 (0.2)	0	0	1 (<0.1)	3 (<0.1)
Nonfatal in a critical site*	3 (0.2)	3 (0.2)	7 (0.3)	26 (1.1)	10 (0.2)	29 (0.7)
Retroperitoneal	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	6 (0.2)	1 (<0.1)	7 (0.2)
Intracranial	2 (0.1)	0	1 (<0.1)	10 (0.4)	3 (<0.1)	10 (0.2)
Intraocular	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Pericardial	-	-	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
Intra-articular	0	1 (<0.1)	0	3 (0.1)	0	4 (<0.1)
Adrenal/pulmonary/abdominal	-	-	3 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Nonfatal, noncritical site but associated with a fall in hemoglobin $\geq$ 2 g/dl and/or transfusions $\geq$ 2 units	10 (0.6)	12 (0.7)	17 (0.7)	25 (1.0)	27 (0.7)	37 (0.9)
Nonmajor clinically relevant bleeding-n (%) [†]	126 (7.3)	119 (7.0)	228 (9.5)	227 (9.4)	354 (8.6)	346 (8.4)

Conclusion

The single-drug approach with rivaroxaban resulted in similar efficacy to standard-therapy and was associated with a significantly lower rate of major bleeding. Efficacy and safety results were consistent among key patient subgroups.

La giusta anticoagulazione per ogni fase del trattamento

ASPETTI CLINICI:
IL TRATTAMENTO DELLA TVP

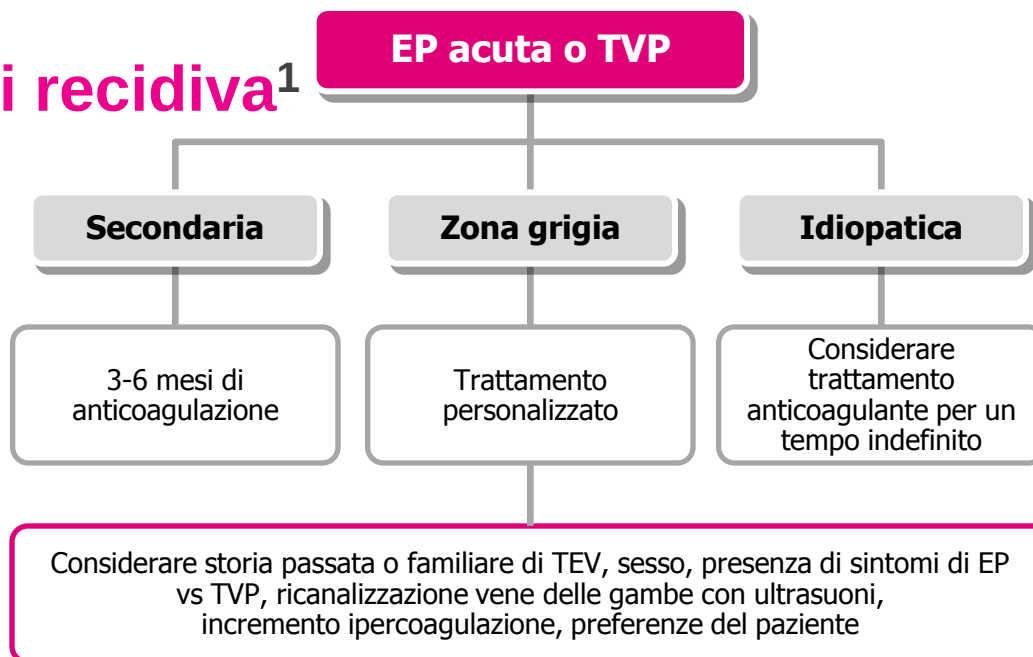
TVP fase a lungo termine



Recidive e durata della terapia

◆ Fattori di rischio di recidiva¹

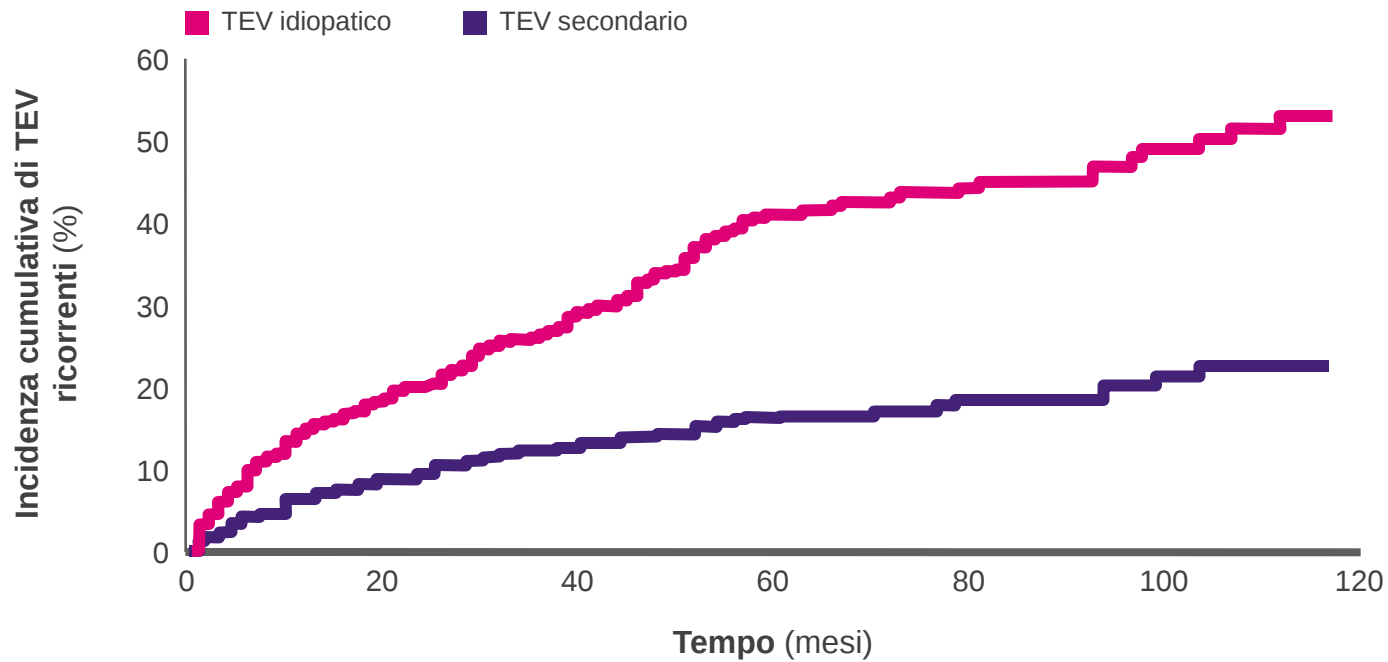
- Immobilizzazione
- Cancro
- BPCO
- Sesso maschile
- Sovrappeso, obesità
- Basse HDL
- Familiarità
- Trombofilia
- EP sintomatica
- D-dimero ancora elevato
- Mancata ricanalizzazione/massa trombotica residua²
- Età avanzata³



1. Goldhaber SZ, et al. *Circulation* 2011;123:664-7; 2. Prandoni P, et al. *Ann Intern Med* 2002;137:955-60;

3. Prandoni P, et al. *Haematologica* 2007;92:199-205.

Recidiva dopo interruzione della terapia



Fattori di rischio per mortalità e rischio di recidiva

Risultati dal registro MASTER¹

Analisi dei dati su 2119 pazienti con diagnosi di TEV acuto seguiti per 24 mesi
Identificazione dei fattori di rischio per mortalità e incidenza di recidive



- Cancro
- Trattamento a lungo termine con eparine
- Trombosi ileo-cavale
- Ricovero ospedaliero per trattamento evento TVP/EP

**Predittori indipendenti
per morte**

- Ricovero ospedaliero per trattamento TVP/EP
- Sesso maschile

**Predittori indipendenti
per recidive di TEV**

EINSTEIN EXT: background dello studio

Trattamento per l'evento tromboembolico venoso iniziale
6 o 12 mesi di trattamento anticoagulante

Continuare
trattamento
anticoagulante

Il trattamento
anticoagulante va
interrotto o continuato?

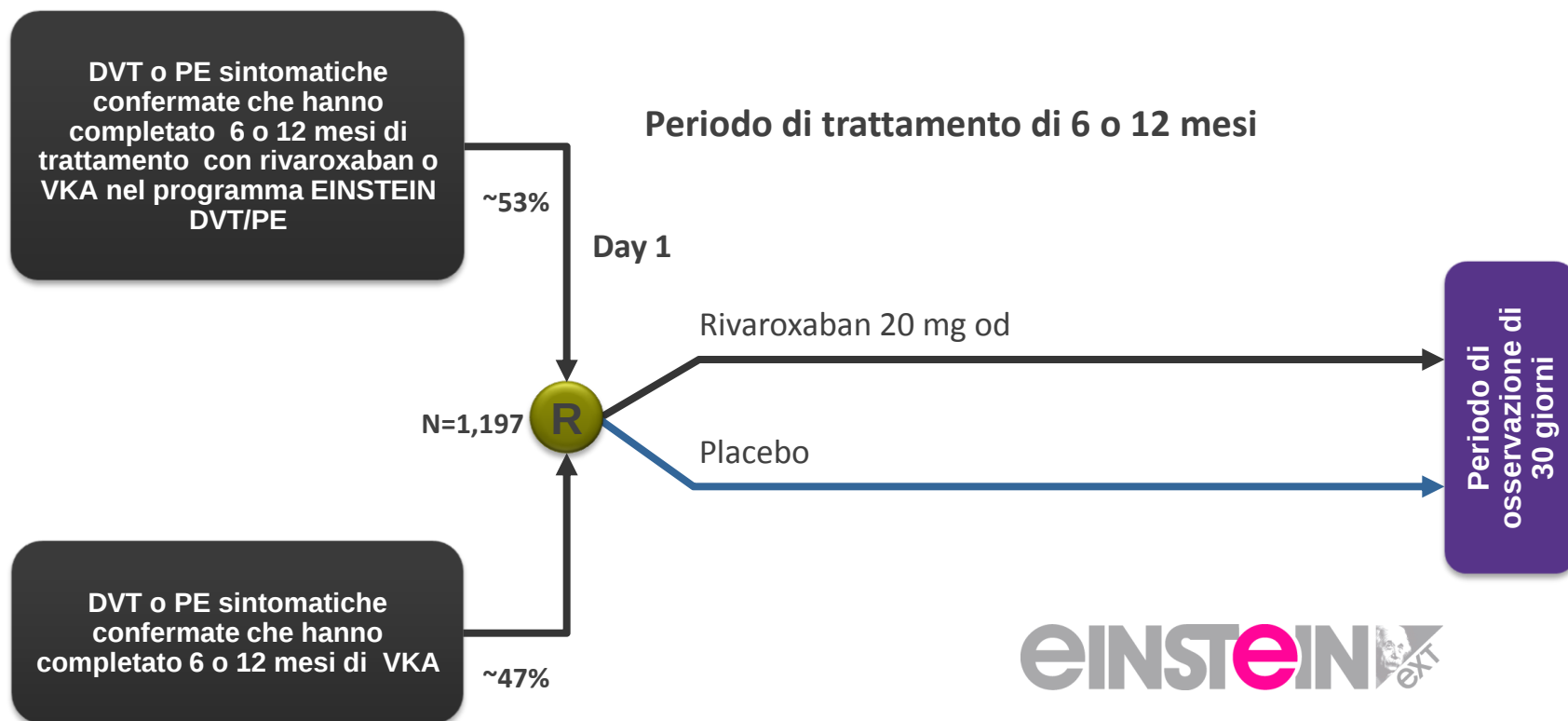
Interrompere il
trattamento

Monitoraggio di routine
della coagulazione, con
aggiustamento del
dosaggio e rischio
connesso di
sanguinamento

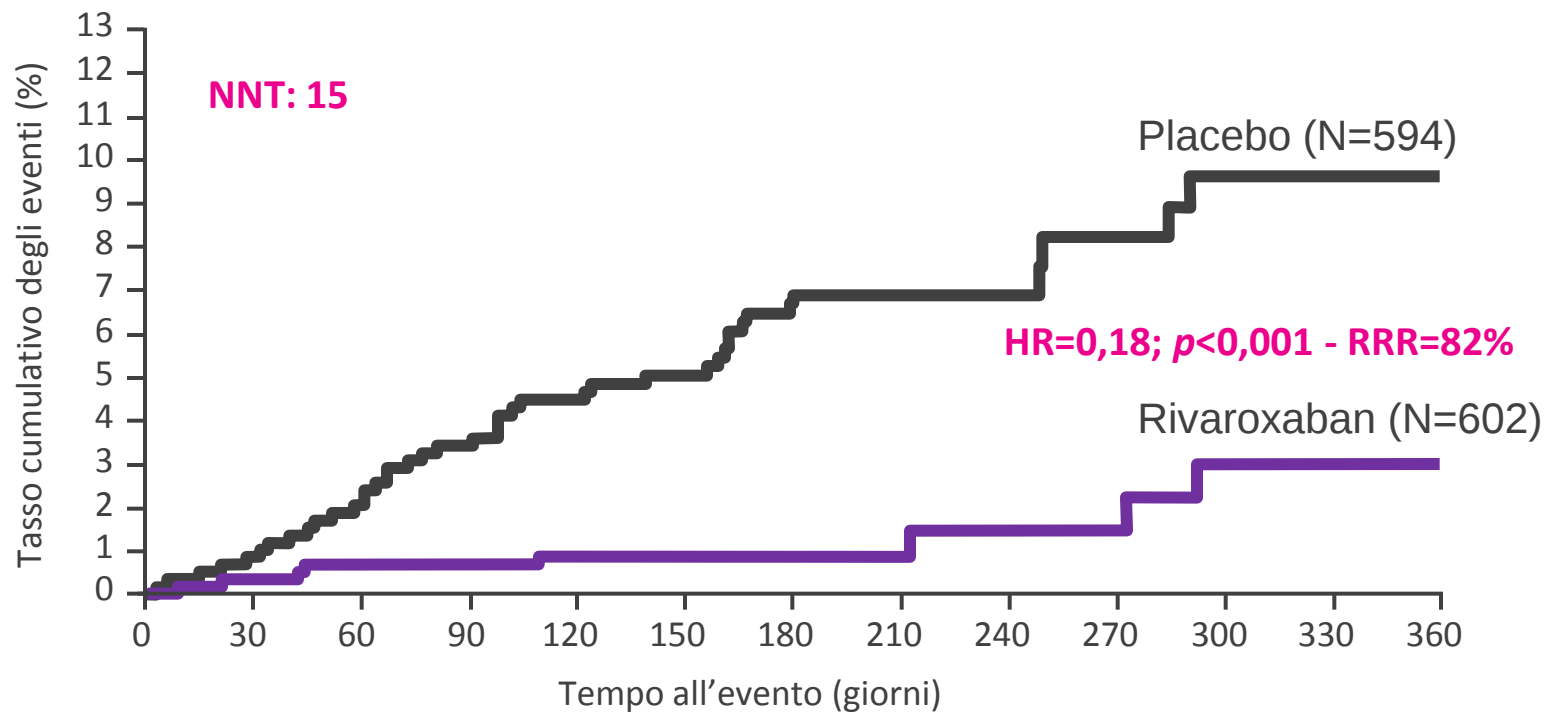
EINSTEIN EXT

EINSTEIN-EXT: disegno dello studio

Studio di superiorità randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e guidato dagli eventi (n=30)



End point primario di efficacia



EINSTEIN EXT: end point primario di efficacia

	Rivaroxaban (N=602)		Placebo (N=594)	
	n	(%)	n	(%)
TEV recidivo sintomatico	8	(1,3) [#]	42	(7,1)
DVT recidivante	5	(0,8)	31	(5,2)
PE non fatale	2	(0,3)	13	(2,2)
PE Fatale	0	(0)	1	(0,2)
Morte inspiegabile (e non si può escludere la PE)	1	(0,2)	0	(0)

EINSTEIN EXT:

sanguinamento maggiore

	Rivaroxaban (N=598)		Placebo (N=590)	
	n	(%)	n	(%)
Sanguinamento maggiore	4	(0,7)*	0	(0)
Sanguinamenti fatali 	0	(0)	0	(0)
In organo critico 	0	(0)	0	(0)
Associato ad una diminuzione dell'emoglobina ≥ 2 g/dl e/o trasfusione di ≥ 2 unità	4	(0,7)	0	(0)
Gastrointestinale	3	(0,5)	0	(0)
Menorraggia	1	(0,2)	0	(0)

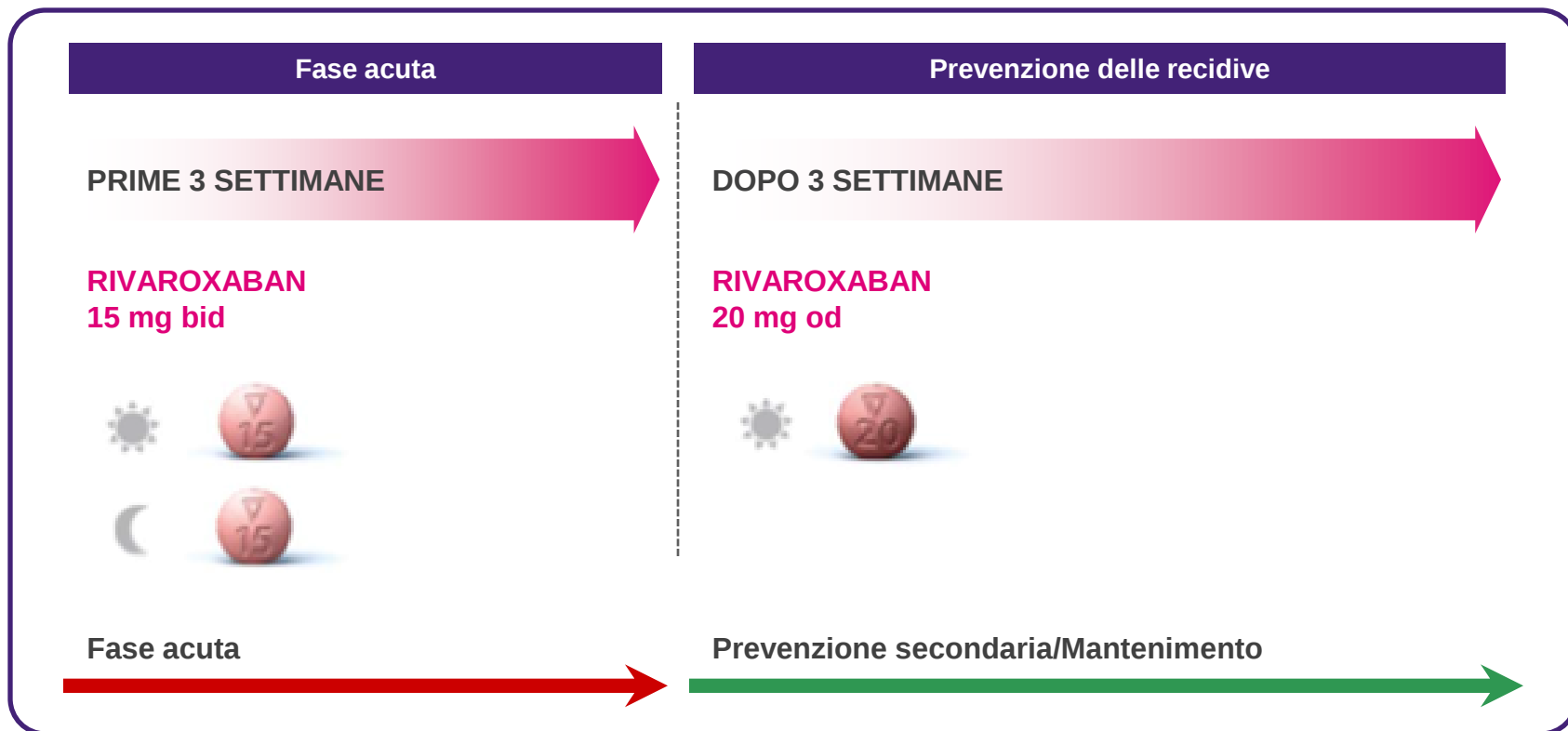
Number Needed to Harm (NNH): 139

EINSTEIN EXT: conclusioni

- ◆ Nei pazienti che avevano completato 6 o 12 mesi di trattamento anticoagulante, rivaroxaban mostrava:
 - **Una RRR dell'82% nella recidiva della VTE (HR=0,18; $p<0,001$)**
 - Riduzione del rischio assoluto del 5,8%, quindi 15 pazienti devono essere trattati per prevenire un evento tromboembolico venoso recidivo
 - Bassa incidenza di sanguinamento grave (0,7%; $p=0,11$; NNH 139)
 - I risultati di efficacia e sicurezza erano coerenti, indipendentemente dal peso corporeo e della clearance della creatinina
 - **Modesto aumento del sanguinamento non grave ma clinicamente rilevante (5,4% versus 1,2%; $p<0,01$)**
- ◆ Rivaroxaban orale 20 mg od fornisce ai medici ed ai pazienti un **approccio semplice ed efficace per il trattamento anticoagulante continuo.**

Conclusioni: Rivaroxaban e il single drug approach

Il nuovo standard terapeutico nel trattamento della TVP



ORIGINAL CLINICAL INVESTIGATION

Open Access

XALIA: rationale and design of a non-interventional study of rivaroxaban compared with standard therapy for initial and long-term anticoagulation in deep vein thrombosis

Walter Agno¹, Lorenzo G Mantovani², Sylvia Haas³, Reinhold Kreutz⁴, Verena Haupt⁵, Jonas Schneider⁶ and Alexander GG Turpie^{7*}

Evidenze farmaco-economiche e Linee Guida



NICE - 2012

Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism



Issued: July 2012

NICE technology appraisal guidance 261
guidance.nice.org.uk/ta261

Rivaroxaban is recommended as an option for treating deep vein thrombosis and preventing recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism after a diagnosis of acute deep vein thrombosis in adults.

- ◆ Treatment with **rivaroxaban** represented a **clinical and cost-effective option** in people in whom treatment **for up to 12 months** is indicated
- ◆ The Committee considered the results of the cost-effectiveness analysis of rivaroxaban for long-term anticoagulation

Linee Guida ACCP 2012

Trattamento del TEV





Terapia antitrombotica per il TEV

Remarks (3.3.1-3.3.2): Choice of treatment in patients with and without cancer is sensitive to the individual patient's tolerance for daily injections, need for laboratory monitoring, and treatment costs. LMWH, rivaroxaban, and dabigatran are retained in patients with renal impairment, whereas this is not a concern with VKA. Treatment of VTE with dabigatran or rivaroxaban, in addition to being less burdensome to patients, may prove to be associated with better clinical outcomes than VKA and LMWH therapy. When these guidelines were being prepared (October 2011), postmarketing studies of safety were not available. Given the paucity of currently available data and that new data are rapidly emerging, we give a weak recommendation in favor of VKA and LMWH therapy over dabigatran and rivaroxaban, and we have not made any recommendations in favor of one of the new agents over the other.

Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials

www.thelancet.com/haematology Vol 1 October 2014

Martin H Prins, Anthonie W A Lensing, Tim A Brighton, Roger M Lyons, Jeffrey Rehm, Mila Trajanovic, Bruce L Davidson, Jan Beyer-Westendorf, Ákos F Pap, Scott D Berkowitz, Alexander T Cohen, Michael J Kovacs, Philip S Wells, Paolo Prandoni

	Rivaroxaban	Enoxaparin and vitamin K antagonist	HR (95% CI)	ARD (95% CI)	p value*
Intention-to-treat population	354	301	..	..	..
Safety population	353	298	..	..	..
Recurrent venous thromboembolism†	16 (5%)	20 (7%)	0.67 (0.35 to 1.30)	-1.7% (-5.2 to 1.8)	0.24
Major bleeding‡	8 (2%)	15 (5%)	0.42 (0.18 to 0.99)	-3.0% (-5.9 to 0.0)	0.047
Clinically relevant bleeding‡§	48 (14%)	49 (16%)	0.80 (0.54 to 1.20)	-2.7% (-8.3 to 3.0)	0.28
Mortality†	58 (16%)	53 (18%)	0.93 (0.64 to 1.35)	-1.6% (-7.4 to 4.2)	0.70
Net clinical benefit†	25 (7%)	38 (13%)	0.54 (0.33 to 0.90)	-5.3% (-9.9 to -0.7)	0.018

Data are n (%) or HR (95% CI). HR=hazard ratio. *Calculated from the Cox models. †Percentage based on intention-to-treat population. ‡Percentage based on safety population. §Composite of major bleeding and non-major clinically relevant bleeding.

Table 3: Recurrent venous thromboembolism, bleeding, mortality, and net clinical benefit in patients with active cancer

Interpretation In patients with active cancer and venous thromboembolism, rivaroxaban had similar efficacy to prevent recurrence of venous thromboembolism and reduced the number major bleeding events compared with treatment with enoxaparin and a vitamin K antagonist, although there was no difference between groups for clinically relevant bleeding. Based on these results, a head-to-head comparison of rivaroxaban with long-term low-molecular-weight heparin in patients with cancer is warranted.



Status sullo sviluppo clinico dell'antidoto per rivaroxaban

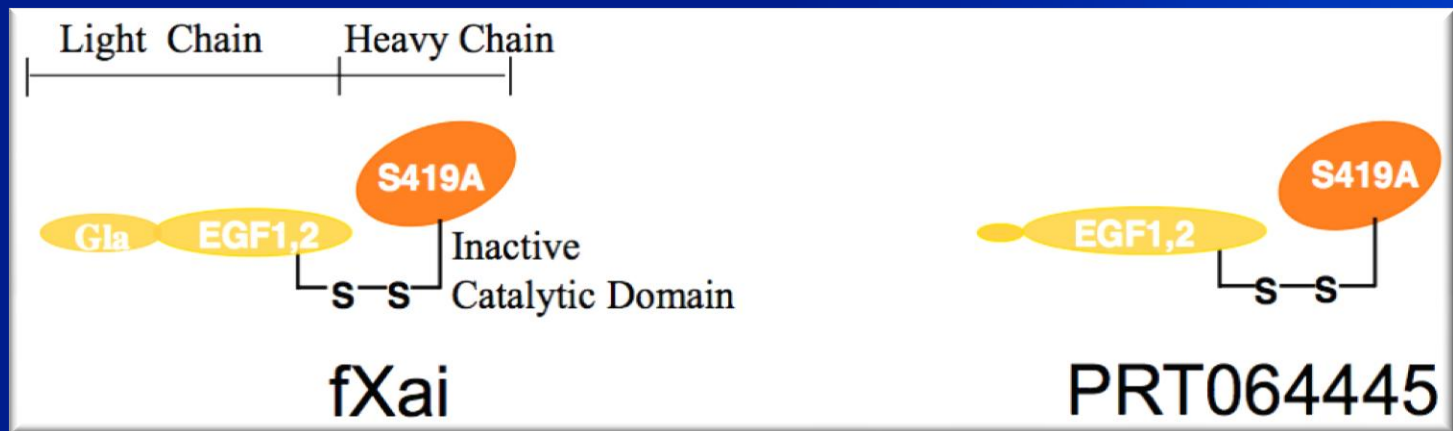
- Non è disponibile ad oggi alcun antidoto specifico che possa antagonizzare gli effetti farmacodinamici di rivaroxaban.
- Attualmente in sviluppo clinico:
PRT064445 (Portola Pharmaceuticals), che ha dimostrato con test *in vitro* e *in vivo* (animale) di inibire l'attività degli inibitori del FXa (rivaroxaban, apixaban e betrixaban) e di neutralizzarne gli effetti PD (test coagulativi e sanguinamenti)

Fase II terminata a Dicembre 2013.

Fase III in corso (Novembre 2014)

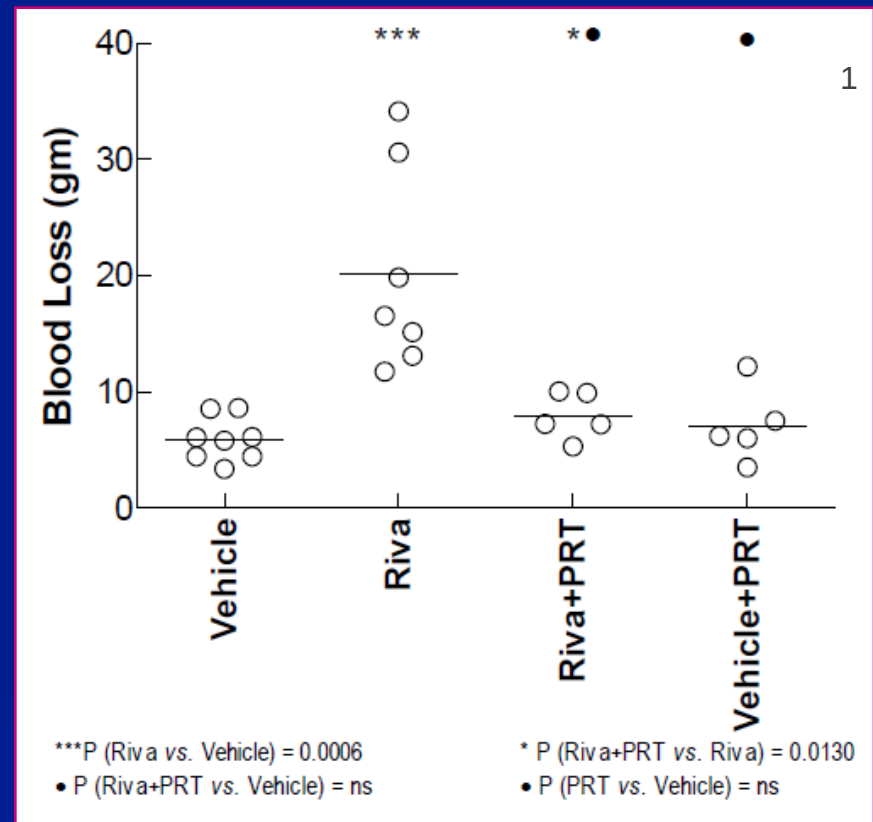
Antidoto: ANDEXANET ALFA (Portola)

- Analogo ricombinante del FXa
- Non partecipa alla formazione del complesso della protrombinasi e all'attivazione del FII
 - Elevata capacità legante per gli inibitori del FXa (rivaroxaban, apixaban, betrixaban, ecc.)



Antidoto - PRT064445 (Portola Pharmaceuticals)

- ◆ Analogo ricombinante del Fxa
 - a cui manca il dominio Gla che si lega alle membrane plasmatiche, per cui non può formarsi la protrombinasi
 - il cui sito attivo
 - è reso inattivo
 - permette ancora di legare substrati o inibitori come rivaroxaban, apixaban,



E' in corso la fase III di sperimentazione.

¹Hutchaleelaha A. Eur Heart J 2012

²<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01758432>