



Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria
Area Farmaci e Dispositivi GR/39/21

Al Direttore Generale ASL Roma 3

e p.c. Ai Direttori Generali e Commissari Straordinari di

- Aziende Sanitarie Locali
- Aziende Ospedaliere
- Aziende Ospedaliere Universitarie
- IRCCS

LORO SEDI

Oggetto: Riscontro nota prot. 81802/2024 ASL Roma 3 su parere uso Andexanet in PS

Nella riunione della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio – CoReFa del 17/12/2024 è stata discussa la richiesta di parere di cui alla nota in oggetto, prot. n. 81802 del 27/11/2024, pervenuta dalla Azienda Sanitaria Locale Roma 3, relativa all'uso del farmaco Andexanet alfa - Ondexxya® in pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate.

Attualmente il farmaco è classificato in classe C da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco e quindi non ritenuto un livello essenziale di assistenza.

Non sono infatti al momento a disposizione degli studi che confrontino il farmaco proposto con le opzioni terapeutiche attualmente in uso e le revisioni sistematiche delle prove di efficacia ad oggi disponibili non mostrano un valore terapeutico aggiunto del farmaco rispetto alla pratica corrente.

Sulla base della discussione collegiale e dell'istruttoria allegata alla presente e fino a quando non saranno disponibili ulteriori prove di efficacia, anche in termini di innovatività, la CoReFa ha espresso una raccomandazione negativa al suo utilizzo.

Il Dirigente dell'Area
Marzia Mensurati

Il Direttore
Andrea Urbani

Istruttoria per il governo del farmaco Andexanet alfa - Ondexxya®

Dicembre 2024

È giunta richiesta da parte di alcune Farmacie Ospedaliere relativa alle modalità di acquisizione presso i Pronto Soccorsi del farmaco Andexanet alfa - Ondexxya® - indicato per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate.

Il Farmaco è attualmente classificato in Fascia C quindi è da considerarsi non incluso nei Livelli Essenziali di Assistenza e, in quanto tale, non erogabile da parte del SSN.

L'AIFA che, a suo tempo, ha espresso parere non favorevole alla richiesta del riconoscimento di innovatività inoltrata dalla Azienda produttrice (vedasi scheda di valutazione allegata), si fa richiesta di esprimere il necessario parere all'acquisizione del su indicato antidoto.

A seguito di tale richiesta è stata effettuata una ricognizione dell'utilizzo del farmaco nella nostra Regione è emerso un consumo negli ultimi anni per unità acquistate ed erogate e per spesa riassunto nella Tabella sottostante. I dati presentati fanno riferimento al flusso File R.

Tabella. Consumi e spesa del farmaco Andexanet alfa - Ondexxya® 2022-2024*

Ente Trasmittente	Struttura Utilizzatrice	Quantità Erogata (N. UP)	Spesa Dichiarata IVA Incl.	Quantità Erogata (N. UP)	Spesa Dichiarata IVA Incl.	Quantità Erogata (N. UP)	Spesa Dichiarata IVA Incl.
		2022		2023		2024*	
ASL RM 1	POLO OSPEDALIERO SANTO SPIRITO	-	-	12	42.240,00	11	27.657,14
	PRESIDIO OSPEDALIERO SAN FILIPPO NERI	-	-	20	70.400,00	4	10.057,14
ASL RM 2	OSPEDALE S. EUGENIO	-	-	64	225.280,00	50	113.312,87
	OSPEDALE SANDRO PERTINI	28	98.560,00	-	-	2	4.284,36
ASL RM 5	OSPEDALE CIVILE CONIUGI BERNARDINI	-	-	-	-	8	28.160,00
	OSPEDALE L. PARODI DELFINO	-	-	-	-	12	42.240,00
ASL RM 6	OSPEDALE DEI CASTELLI	-	-	-	-	12	42.240,00
S. CAMILLO	AZ. OSP. SAN CAMILLO-FORLANINI	-	-	36	126.720,00	52	183.040,00
POL TOR VERGATA	AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO TOR VERGATA	8	28.160,00	8	28.160,00	-8	-14.080,00
ASL FROSINONE		-	-	-	-	-	-
ASL LATINA		-	-	-	-	-	-
ASL RIETI		-	-	-	-	-	-
ASL RM 3		-	-	-	-	-	-
ASL RM 4		-	-	-	-	-	-
ASL VITERBO		-	-	-	-	-	-
IFO		-	-	-	-	-	-
POL. UMBERTO I		-	-	-	-	-	-
SAN GIOVANNI		-	-	-	-	-	-
SANT'ANDREA		-	-	-	-	-	-
SPALLANZANI		-	-	-	-	-	-
		36	126.720,00	140	492.800,00	143	436.911,52

* Dati aggiornati al 30 novembre 2024

Per rispondere alla domanda posta riguardo al valore terapeutico di questa nuova opzione terapeutica la CoReFa si è basata principalmente sulle seguenti referenze:

- I risultati di alcuni recenti revisioni sistematiche e metanalisi risultate da una ricerca delle recente letteratura che ha valutato la comparazione indiretta dell'efficacia del farmaco rispetto alle terapie alternative (1-2)
- La valutazione già effettuata al momento della richiesta di rimborso nell'ambito della richiesta dell'innovatività da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA (3)
- Il report di Health Technology Assessment prodotto dal Canada Drug Agency in merito al farmaco Andexanet Alfa (4)

In base ai documenti sopracitati la CoReFa rileva che:

- Il bisogno terapeutico di un supporto farmacologico nei casi in cui sia necessario necessaria una rapida inversione dell'anticoagulazione in pazienti trattati con inibitori del fattore Xa a causa di un'emorragia che mette in pericolo di vita o incontrollata è stato riconosciuto come importante in quanto ad oggi i trattamenti disponibili risultano off-label e le prove di efficacia si basano su studi di tipo osservazionale. Infatti, nella pratica clinica vengono attualmente utilizzati i concentrati del complesso protrombinico (PCC) a 2 o 4 fattori, anche in forma attivata (aPCC). Tuttavia, non vi sono degli studi che confrontino il farmaco proposto con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili.
- Secondo le referenze utilizzate le prove di efficacia si basano sulla dimostrazione di come il trattamento con Ondexxya è in grado di ridurre l'attività degli inibitori dell'FXa nel sangue e di migliorare i marcatori di imaging e di laboratorio dell'emorragia; tuttavia, in assenza di un gruppo di controllo, non è certo che i benefici osservati siano dovuti al trattamento con Ondexxya piuttosto che al caso. Anche gli esiti clinici, come lo stato neurologico e la mortalità, sono incerti.
- Secondo la valutazione AIFA nell'ambito della scheda di innovatività 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 un singolo braccio nei pazienti con major bleeding in corso di trattamento con inibitori del fattore Xa. L'efficacia oltre ad essere studiata su esiti surrogati il cui valore terapeutico risulta discutibile presenta alcune criticità in merito ai tempi in cui viene misurato l'effetto. In pratica non è chiaro se l'effetto del farmaco interviene in maniera sufficientemente tempestiva.
- Lo stesso farmaco presenta alcune incertezze anche dal punto di vista della sicurezza in quanto i risultati degli studi dimostrano un aumento del D-Dimero anche a livelli clinicamente rilevanti (>500mg/l) il cui significato clinico resta da definire; nella popolazione di pazienti arruolati in uno degli studi registrativi il tasso di eventi tromboembolici registrato a 30 giorni è stato del 10%.

- Le evidenze disponibili al momento, oltre allo studio open-label a singolo braccio, sono rappresentate da studi osservazionali che però non colmano le incertezze sopra sollevate.
- L'analisi di alcune recenti revisioni sistematiche e metanalisi che esaminano l'efficacia del farmaco rispetto alle alte terapie disponibili non rilevano un valore terapeutico aggiunto.
- Il Canadian Drug Agency ha analizzato tutte le evidenze disponibili e discusso con un panel di esperti che ha considerato anche il punto di vista di due gruppi di pazienti. A ciò è stata aggiunta una valutazione critica di una serie di modelli farmacoeconomici proposti dall'Azienda produttrice che però non sono stati di presentare un profilo di costo-efficacia positivo.

1. Orso D, Fonda F, Brussa A, Comisso I, Auci E, Sartori M, Bove T. Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2024;28:221.
2. Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, Bashline M, Houghton DE, Rabinstein A, Adamski J, Arndt R, Ou NN, Rudis MI, Brown CS, Wieruszewski ED, Wanek M, Brinkman NJ, Linderbaum JA, Sorenson MA, Atkinson JL, Thompson KM, Aiyer AN, McBane RD 2nd. Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5:e2240145.
3. AIFA Andexanet alfa - Ondexxya® Scheda Innovatività AIFA
4. Canadian Journal of Health Technologies December 2023 Volume 3 Issue 12