

Schede di valutazione



I nuovi anticoagulanti orali (NAO)

*nel trattamento del tromboembolismo venoso
e nella prevenzione delle recidive*

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 303

Aggiornamento Aprile 2018

(aggiornamento delle precedenti schede disponibili su singoli farmaci)

Recepito con determina n. del

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Nome farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Indic. registrate (in ambito TVP/EP)	Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.			
Posologia	<input type="checkbox"/> 150 mg x 2, dopo trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni. <ul style="list-style-type: none"> • 110 mg BID se >80 aa o trattamento concomitante con verapamil. In alcune categorie di pazienti la scelta della dose dipenderà dal rapporto tra rischio tromboembolico e rischio emorragico (età compresa tra 75 e 80 aa; compromissione renale moderata; gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo; altre condizioni ad aumentato rischio emorragico). <p>La durata della terapia deve essere stabilita dopo un'attenta valutazione del beneficio rispetto al rischio emorragico.</p>	<p>15 mg x 2 nelle prime tre settimane, seguita da di 20 mg una volta al giorno per la prosecuzione del trattamento.</p> <p>La durata breve della terapia (almeno 3 mesi) deve essere basata sull'esistenza di fattori di rischio transitori (ad es. intervento chirurgico recente, trauma od un'immobilizzazione), mentre una durata più lunga dev'essere basata su fattori di rischio permanenti o TVP idiopatica o EP.</p>	<p>Trattamento della TVP acuta ed EP</p> <input type="checkbox"/> 10 mg (=2 cpr) BID per i primi 7 giorni	<input type="checkbox"/> 60 mg una volta al giorno, trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni. <input type="checkbox"/> 30 mg una volta al giorno, nei pazienti con uno o più dei seguenti fattori: clearance della creatinina <15 - 50 ml/min, peso corporeo ≤ 60 kg, uso concomitante di inibitori della glicoproteina P quali ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo.
ATC	B01AE07	B01AF01	B01AF02	B01AF03
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	A, PT, PHT Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dalle Regioni. Registro web-based AIFA.			
Registrazione	Centralizzata			
Confezioni disponibili per questa indicazione	10 cps 110 mg 30 cps 110 mg 60 cps 110/150 mg:	42 cpr 15 mg 28 cpr 20 mg:	60 cpr 2,5/5 mg 28 cpr 5 mg	10 cpr 30/60 mg 28 cpr 30/60 mg 50 cpr 30/60 mg

Tab 1. Confronto tra i NAO disponibili per quanto riguarda il loro prezzo di acquisto da gennaio 2018 e gli elementi che concorrono alla definizione del loro costo. Si veda anche pag. 14 per un commento dettagliato della tabella.

	prezzo ex factory/die (da G.U.) €	- 5% sconto di legge all'acquisto	- 5% sconto di legge all'acquisto (A) o restituito come payback (P*)	sconto confidenziale	IVA +10%	prezzo di acquisto (senza i payback)	Payback (sconto P/V)*
Rivaroxaban (R)	2.32	sì	A	sì	sì	meno costoso	no
Dabigatran	2.35	sì	A	sì	sì	+ 1% vs R	no
Edoxaban	2.32	sì	P*	sì	sì	+ 7% vs R	no
Apixaban	2.35	sì	P*	sì	sì	+ 17% vs R	no

*Le somme restituite dalle Aziende Farmaceutiche rispetto a tali capitoli non sono corrisposte direttamente alle Aziende Sanitarie, ma alle Regioni. Inoltre la loro entità può essere solo stimata poiché dipende dai consumi a livello nazionale nell'anno che precede quello di restituzione.

Decisioni della Commissione

La CRF ha espresso, al momento della loro commercializzazione, parere favorevole all'inserimento in PTR di apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e per la prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.

L'efficacia di questi farmaci è stata valutata con RCT di non inferiorità vs warfarin (talora dopo un trattamento con eparina a basso peso molecolare) e tutti hanno dimostrato di essere non inferiori rispetto al warfarin nel trattamento e nella prevenzione di nuovi episodi tromboembolici.

Considerando la carenza di dati di sicurezza a lungo termine e, per tre di questi farmaci, l'indisponibilità di un trattamento antagonizzante, la CRF ritiene che l'uso di un NAO può essere considerato di scelta rispetto ad un AVK nelle seguenti condizioni:

- quando, a giudizio clinico, si ritiene possibile gestire la fase acuta della TVP o dell'EP attraverso un ricovero breve o solo a livello domiciliare;
- nelle condizioni in cui sono presenti a domicilio difficoltà logistico-organizzative ad eseguire un adeguato monitoraggio dell'INR oppure in presenza di condizioni cliniche che rendono gravosa la terapia con AVK ; oppure
- in caso di pregressa piastrinopenia da eparina (solo per rivaroxaban e apixaban, considerato che non richiedono la fase di induzione con eparina).

L'impiego di un NAO non è raccomandato nelle seguenti condizioni:

- in presenza di una patologia neoplastica attiva;
- nei pazienti in cui è prevedibile una bassa aderenza alla terapia;
- in caso di insufficienza renale (dabigatran è controindicato per VFG < 30 mL/min; apixaban, edoxaban e rivaroxaban sono controindicati per VFG <15 mL/min) .

Per quanto riguarda la durata del trattamento la CRF, concordando con quanto suggerito nella scheda tecnica, raccomanda di valutare attentamente il bilancio fra i rischi ed i benefici nel singolo paziente.

In assenza di prove dirette di superiorità di un NAO rispetto all'altro, la CRF ritiene che per l'uso prevalente e nel rispetto delle specificità di ciascun farmaco, nella scelta del NAO da utilizzare si debba tener conto anche del **rapporto costo/opportunità**. (Vedi tab. 1)

I centri autorizzati alla prescrizione sono gli stessi già individuati per l'indicazione FANV. La prescrizione deve avvenire compilando, oltre al registro web-based AIFA, anche un PT regionale informatizzato che è vincolante per l'erogazione diretta del farmaco.

Introduzione: contesto clinico e attuale standard di cura

La terapia di riferimento del tromboembolismo venoso (TEV) è rappresentata dalla iniziale somministrazione per via sottocutanea di eparine a basso peso molecolare (o in alternativa di eparina non frazionata o fondaparinux), seguita da una terapia orale con Antagonisti della Vitamina K (AVK: warfarin o acenocumarolo).

Meccanismi di azione dei farmaci disponibili

Rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono inibitori orali, reversibili, diretti e selettivi del sito attivo del fattore Xa. Inibiscono il fattore Xa libero e legato al coagulo e l'attività della protrombinasi. Inibiscono, inoltre, indirettamente l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina. Dabigatran è un profarmaco, convertito nella forma attiva mediante

Rivaroxaban, dabigatran, apixaban e dabigatran sono i 4 anticoagulanti orali (NAO) attualmente autorizzati per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.

idrolisi, catalizzata da un'esterasi, nel plasma e nel fegato. Agisce inibendo in modo diretto, competitivo e reversibile la trombina (fattore IIa) prevenendo la formazione di trombi e l'aggregazione delle piastrine. indotta dalla trombina.

Letteratura secondaria sui NAO

Technology Assessment. Il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha prodotto *technology appraisals* che hanno valutato ciascuno dei 4 NAO sia nel trattamento che nella prevenzione secondaria della TVP e/o EP, sulla base degli studi registrativi.[1-4] In entrambe le situazioni cliniche, ciascuno dei NAO è stato raccomandato come una delle opzioni di trattamento e con rapporto costo-efficacia favorevole, per quanto riguarda il contesto del Regno Unito, rispetto alla terapia standard con AVK preceduti da EBPM.

Revisioni sistematiche con metanalisi. I dati disponibili sui 4 NAO sono stati oggetto di revisioni sistematiche e di valutazioni comparative rispetto alla terapie standard attraverso metanalisi. Sono stati pubblicati anche confronti indiretti tra i singoli NAO attraverso network metanalisi. In particolare:

- una revisione sistematica con metanalisi pubblicata nel 2014 [5], che ha incluso 5 studi per un totale di 24.455 pazienti, non ha evidenziato differenze tra i NAO e gli AVK per quanto riguarda le recidive di TEV (RR 0,88; 95% IC 0,74–1,05), le embolie polmonari fatali (RR 1,02; 95% IC 0,39–5,96) e la mortalità totale (RR 0,97; 95% IC 0,83–1,14). Per quanto riguarda invece i sanguinamenti maggiori, i NAO sono risultati più sicuri (RR 0,60; 95% IC 0,41–0,88), con NNT di 149. Analogo risultato si è osservato per i sanguinamenti fatali (RR 0,36; 95% IC 0,15–0,87) con NNT di 1111. Gli autori hanno anche effettuato una network metanalisi confrontando in modo indiretto i vari NAO, non evidenziando differenze tra le singole molecole.
- una revisione sistematica con metanalisi pubblicata nel 2016 [6] su 34 studi (compresi studi con ASA a bassa dose) per un totale di 36.188 pazienti (sia per il trattamento in acuto che in prevenzione secondaria con estensione del trattamento), non ha rilevato differenze di efficacia e sicurezza tra ciascuno dei NAO e la tera-

pia standard. In prevenzione secondaria (dabigatran (150 mg BID) è risultato più efficace del placebo o della sospensione della terapia nella prevenzione di recidive di TEV (RR 0,10; 95% IC 0,02-0,52), TVP (RR 0,05; 95% IC 0,00-0,24) o EP (RR 0,08; 95% IC 0,00-0,82). Il rischio di sanguinamenti maggiori è risultato significativamente più elevato con rivaroxaban rispetto al placebo o alla sospensione della terapia (RR 40,13; 95% IC 4,20-395,30) anche se in presenza di un intervallo di confidenza molto ampio. Per quanto riguarda il confronto indiretto tra i singoli trattamenti in acuto non sono state evidenziate differenze statisticamente significative fra i 4 NAO per nessuno degli indicatori di efficacia e sicurezza. Nel trattamento a lungo termine i pazienti in terapia con rivaroxaban sono risultati a maggior rischio di recidiva di TVP rispetto a quelli con AVK (RR 9,58; 95% IC 1,00-167,10) e di sanguinamento maggiore rispetto a quelli in terapia con dabigatran (RR 12,59; 95% IC 2,96-92,49) e AVK (RR 7,04; 95% IC 1,34-79,20); i pazienti in terapia con apixaban sono invece risultati a minor rischio di sanguinamento maggiore rispetto a quelli con AVK (RR 0,23; 95% IC 0,01-0,87 con il dosaggio di 2,5 mgx2/die; RR 0,10; 95% 0,00-0,41 con dosaggio di 5 mgx2/die) e rispetto a quelli in terapia con rivaroxaban (RR 0,02; 95% IC 0,00-0,22 con il dosaggio di 2,5 mgx2/die; RR 0,01; 95% IC 0,00-0,13 con dosaggio di 5 mg x2/die).

- una revisione sistematica Cochrane del 2016 [7], non ha rilevato differenze tra dabigatran e la terapia standard nella prevenzione di recidive di EP. Per lo stesso esito, a causa dell'eterogeneità degli studi disponibili gli autori hanno preferito non eseguire metanalisi degli studi sugli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban e apixaban). Per quanto riguarda invece le recidive di TEV e TVP, la mortalità totale e i sanguinamenti maggiori, non è stata evidenziata alcuna differenza tra i tre NAO studiati e la terapia standard.

Rivaroxaban: evidenze disponibili da RCT e loro trasferibilità

L'efficacia del rivaroxaban sia nel trattamento del TEV sintomatico sia nella prevenzione secondaria delle recidive è stata presa in esame da due studi randomizzati (RCT) di fase III di non inferiorità, in aperto (EINSTEIN – DVT, EINSTEIN – PE) i cui esiti sono valutati in cieco da parte di un comitato centrale. [8-9] Il dosaggio di rivaroxaban utilizzato è stato di 15 mg x 2/die per le prime 3 settimane di trattamento e di 20 mg/die in monosomministrazione per il proseguimento della terapia. Le popolazioni sono state stratificate in base alla durata prevista del trattamento: 3, 6 o 12 mesi in base alla decisione del clinico.

In entrambi gli studi, il gruppo di controllo consisteva in un trattamento iniziale con enoxaparina seguito da un AVK. Per valutare la non inferiorità è stato utilizzato come limite superiore ammesso per l'intervallo di confidenza il valore di HR = 2, in base al criterio di ottenere almeno la metà dei benefici che potrebbero essere attesi con una terapia standard.

I due studi hanno valutato popolazioni differenti: lo studio EINSTEIN - DVT ha incluso pazienti con TVP prossimale sintomatica, ma senza embolia polmonare (EP), mentre lo studio EINSTEIN – PE ha incluso pazienti con EP sintomatica. In entrambi gli studi sono stati esclusi i pazienti trattati in fase acuta con fibrinolitici o sottoposti a trombectomia.

In entrambi gli studi, una volta dimostrata la non inferiorità, era previsto di testare la superiorità.

Per lo studio EINSTEIN – DVT è stato successivamente effettuato un RCT di estensione in doppio cieco contro placebo che ha valutato la prevenzione delle recidive di TEV e i sanguinamenti in pazienti che avevano assunto per almeno 6 mesi la terapia anticoagulante. La durata mediana del periodo di estensione è stata di 264 giorni. [8]

Le caratteristiche di questi RCT sono descritte nella tabella 2 allegata.

Esiti valutati

In tutti e tre gli studi, l'esito primario di efficacia era composito e costituito da TVP sintomatiche e/o EP fatale e non fatale.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati la mortalità per tutte le cause, i singoli esiti che contribuivano all'esito primario composito di efficacia e un esito composito che comprendeva l'esito primario di efficacia più i sanguinamenti maggiori (net clinical benefit).

L'esito primario di sicurezza era rappresentato in tutti gli studi dalla frequenza di sanguinamenti maggiori (riduzione dell'emoglobina ≥ 2 mg/ml, trasfusione con ≥ 2 sacche di sangue, emorragia retroperitoneale, intracranica, o in una sede critica o causa di morte) o minori ma clinicamente rilevanti (che determinavano intervento medico, interruzione del trattamento, dolore o impedimenti nella vita quotidiana).

Risultati degli studi

Entrambi gli RCT (EINSTEIN – DVT e EINSTEIN – PE) hanno dimostrato la non inferiorità del rivaroxaban nella prevenzione delle recidive di TEV sintomatico (TVP sintomatiche e/o EP fatale e non fatale) rispetto alla terapia standard. Non sono state osservate differenze nei sanguinamenti totali e nella mortalità totale. Nello studio EINSTEIN – DVT è stata osservata una riduzione dell'1,3% a favore di rivaroxaban dell'esito secondario composito recidive TEV + sanguinamenti maggiori (net clinical benefit). Nello studio EINSTEIN – PE è stata osservata una riduzione dell'1,1% dei sanguinamenti maggiori (esito secondario) con rivaroxaban.

Nello studio di estensione dell' EINSTEIN – DVT verso placebo dopo circa 9 mesi di trattamento nel gruppo rivaroxaban si è osservata una riduzione del 5,8% nelle recidive di TEV e un aumento del 4,8% dei sanguinamenti totali (sanguinamento maggiore o non maggiore clinicamente rilevante). Non sono state osservate differenze nella mortalità totale.

I risultati nel dettaglio sono consultabili nelle tabelle 3, 4 e 5 allegate.

Limiti degli studi

I due RCT che valutano il rivaroxaban nel trattamento del TEV sintomatico sono in aperto: ciò è giustificabile considerando che il trattamento di confronto era costituito da una iniziale terapia per via parenterale (enoxaparina) seguita da una terapia orale (AVK). D'altra parte, anche se la valutazione degli esiti era in cieco, non si può escludere il bias rappresentato da una diversa attenzione che i pazienti possono ricevere da parte degli sperimentatori in base alla conoscenza del trattamento ricevuto.

Un altro limite di questi due studi è costituito dall'analisi dei dati di efficacia effettuata solo per *intention to treat* (ITT). Trattandosi di studi di non inferiorità, sarebbe stato opportuno effettuare anche un'analisi *per proto-*

col, come peraltro suggerito dall'estensione del *Consort Statement* per gli studi di non inferiorità. [10] Questo perché l'analisi *ITT*, che rappresenta lo standard per gli studi di superiorità, tende a ridurre le differenze tra i gruppi a confronto e potrebbe per questo facilitare il raggiungimento della non inferiorità. D'altra parte un'analisi "per protocol" potrebbe comunque accentuare un risultato di differenza in una direzione o nell'altra. Per questo sarebbe opportuno effettuare entrambe le analisi (*ITT* e *per protocol*): se queste fornissero risultati tra loro coerenti, i risultati stessi apparirebbero più "solidi".

Per quanto riguarda lo studio di estensione, la scelta di randomizzare verso placebo una popolazione eleggibile a un trattamento di lungo periodo induce qualche perplessità, [1] nonostante sia stato specificato il criterio di "clinical equipoise" nell'arruolamento (ovvero un equilibrio nel bilancio tra potenziali benefici e potenziali rischi).

Potenziali vantaggi e criticità relative all'uso del rivaroxaban nella pratica clinica

Gestione della terapia

Il rivaroxaban presenta potenziali vantaggi relativi alla non necessità di monitoraggio dei valori di INR e di aggiustamento dei dosaggi, e all'assenza di rilevanti interazioni farmacologiche e col cibo. L'effetto del trattamento insorge entro 24 ore dall'assunzione e altrettanto rapidamente scompare.

Trattamenti antagonizzanti

Attualmente, non vi sono dati consolidati su come antagonizzare in modo rapido l'effetto anticoagulante di rivaroxaban in caso di emorragia grave. A tal proposito si veda il doc PTR 228 "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali".

Monitoraggio

Un controllo della compliance e degli effetti sulla coagulazione è problematico, poiché non vi è attualmente la possibilità di valutarne routinariamente l'effettivo livello plasmatico, né di correlare tale livello con l'attività clinica.

Sicurezza

L'uso nei pazienti con alterata funzione renale può essere problematico per VFG fra 15 e 30 mL/min. e controindicato per VFG < 15 mL/min. L'utilizzo del farmaco deve quindi essere monitorato rispetto alla funzione renale, in particolare quando questa non è stabile.

Non sono stati segnalati casi di trombocitopenia da NAO.

In accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, a causa delle **possibili interazioni**:

- l'uso di rivaroxaban è sconsigliato nei pazienti in trattamento concomitante con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (ad es. ritonavir). Questi principi attivi sono potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp e possono pertanto aumentare le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban in misura clinicamente rilevante (in media 2,6 volte): ciò può essere causa di un aumento del rischio emorragico
- è necessario usare cautela se i pazienti sono in trattamento concomitante con medicinali che influenzano sull'emostasi, come i medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), l'acido acetilsalicilico e gli antiaggreganti piastrinici.

In generale, per l'utilizzo di NAO non sono stati segnalati casi di trombocitopenia.

Va tuttavia specificato che simili controindicazioni e/o precauzioni d'uso sono segnalate anche per gli altri NAO inibitori del fattore Xa.

Dabigatran: evidenze disponibili da RCT e loro trasferibilità

Trattamento della TVP ed EP

L'efficacia e la sicurezza di dabigatran nel trattamento del TEV sintomatico (TVP ed EP) sono state valutate in due studi randomizzati (RCT), multicentrici, di fase III doppio cieco, double dummy, di non inferiorità (studi RE-COVER e RE-COVER II). [11-12] I due RCT sono stati condotti su un totale di 5.107 pazienti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di TVP agli arti inferiori o EP; i pazienti dovevano essere candidabili ad una terapia con anticoagulanti orali della durata di almeno 6 mesi. Alla diagnosi (arruolamento) i pazienti iniziavano una terapia parenterale con eparina sodica o EBPM che alla randomizzazione veniva embri-cata in aperto a warfarin o placebo per almeno 5 giorni o fino al raggiungimento di un $INR \geq 2.0$.

Successivamente a questa fase, veniva sospesa la terapia parenterale e i pazienti venivano randomizzati in cieco a dabigatran 150 mg BID o warfarin (target INR 2.0-3.0) per 6 mesi.

L'**esito primario di efficacia** era un esito composito rappresentato dalla frequenza di recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP sintomatici) e/o di morte correlata a TEV.

La non inferiorità di dabigatran rispetto a warfarin era dimostrata se il limite superiore dell'IC 95% dell'Hazard Ratio (HR) era $<2,75$ e quello relativo alla differenza assoluta fra i due trattamenti era $<3,6\%$.

In entrambi gli studi, una volta dimostrata la non inferiorità, veniva testata la superiorità.

Fra gli **esiti secondari** sono stati valutati la frequenza di TVP sintomatiche, la frequenza di EP sintomatiche non fatali, le morti cardiovascolari correlate ad episodi di TEV.

Per maggiori dettagli sulle caratteristiche di questi RCT vedi tabella 6 in allegato.

Risultati

Esito primario di efficacia

A sei mesi entrambi gli RCT (RE-COVER e RE-COVER-II) hanno dimostrato la non inferiorità di dabigatran verso la terapia standard.

Nello specifico:

- RE-COVER: differenza assoluta 0,4% [IC95% da -0,8 a +1,5]; HR 1,10 [IC95% 0,65-1,84];
- RE-COVER-II: differenza assoluta 0,2% [IC95% da -1,0 a +1,3]; HR 1,08 [IC95% 0,64-1,80].

La superiorità non è stata dimostrata.

Esiti secondari di efficacia

In entrambi gli studi dabigatran non è risultato superiore al warfarin rispetto a: frequenza di TVP sintomatiche, EP sintomatiche non fatali e morti cardiovascolari correlate ad episodi di TEV.

I risultati nel dettaglio sono consultabili nelle tabelle 7 e 8 allegate.

Prevenzione delle recidive di TVP ed EP

Due ulteriori RCT hanno valutato l'efficacia di dabigatran rispetto alla terapia standard (studio RE-MEDY) o nessun trattamento (studio RE-SONATE) nel prevenire la recidiva di TVP ed EP in pazienti in trattamento con anticoagulante orale da almeno tre mesi dopo un episodio acuto di TEV. [13]

In entrambi gli studi era permesso il reclutamento di pazienti provenienti dagli studi RE-COVER e RE-COVER-II.

Le popolazioni valutate erano differenti: lo studio RE-MEDY (dabigatran vs warfarin) ha incluso pazienti ($n=2.856$) che a giudizio degli sperimentatori erano da considerarsi ad alto rischio di recidiva e in terapia anticoagulante orale da 3-12 mesi; lo studio RE-SONATE (dabigatran vs placebo) ha incluso pazienti ($n= 1.343$) a minor rischio di recidiva e in terapia anticoagulante orale da 6-18 mesi.

L'**esito primario di efficacia** considerato dagli RCT era la frequenza di recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP sintomatici) e/o di morte correlata al TEV; nello studio RE-SONATE le morti non altrimenti spiegabili venivano considerate come eventi di EP fatali.

Nello studio RE-MEDY la non inferiorità di dabigatran rispetto a warfarin era dimostrata se il limite superiore dell'IC 95% dell'Hazard Ratio (HR) era $<2,85$ e quello relativo alla differenza assoluta fra i due trattamenti era $<2,8\%$.

Gli esiti secondari valutati erano rappresentati dalla frequenza di TVP sintomatiche, la frequenza di EP sintomatiche non fatali, le morti cardiovascolari correlate ad episodi di TEV.

Per maggiori dettagli sulle caratteristiche di questi RCT vedi tabella 9 in allegato.

Risultati

Esito primario di efficacia

A 18 mesi dabigatran è risultato non inferiore a warfarin: la differenza assoluta tra i due bracci era di 0,38% [IC95% da -0,5 a +1,25]; HR 1,44 [IC95% 0,78-2,64]. Nello studio RE-SONATE, dopo 6 mesi di trattamento, dabigatran ha dimostrato la superiorità nei confronti del placebo.

Esiti secondari di efficacia

In entrambi gli studi non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due trattamenti nella frequenza di esiti secondari (TVP sintomatiche, EP sintomatiche non fatali e morti cardiovascolari correlate ad episodi di TEV).

I risultati nel dettaglio sono consultabili nelle tabelle 10 e 11 allegate.

Dati complessivi di sicurezza

Ai fini della valutazione della sicurezza i quattro RCT descritti hanno considerato la frequenza di episodi di sanguinamento maggiore e la frequenza di questi + i sanguinamenti minori, ma clinicamente rilevanti.

Risultati

Sanguinamenti maggiori

In tutti gli studi la differenza relativa (HR) nella frequenza di sanguinamenti maggiori fra dabigatran e i trattamenti di controllo (warfarin o placebo) non ha raggiunto la significatività statistica.

Sanguinamenti maggiori + sanguinamenti clinicamente rilevanti

Quando gli episodi di sanguinamento maggiore sono stati sommati ai sanguinamenti minori, ma clinicamente rilevanti, si è osservata una riduzione della loro frequenza a favore di dabigatran rispetto al controllo attivo; tale differenza ha raggiunto la significatività statistica in tutti gli RCT.

Nello specifico:

- negli **studi sul trattamento del TEV** (studi RECOVER) dabigatran ha ridotto di circa il 3% i sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti e di circa il 6% il totale dei sanguinamenti.
- nello **studio di prevenzione** RE-MEDY si è osservata una riduzione di circa il 5% del numero di episodi di sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante e di circa il 7% del totale degli episodi di sanguinamento con dabigatran.

Quando confrontato con placebo (studio di prevenzione RE-SONATE) dabigatran ha aumentato il numero di episodi di sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante del 3,5% e di circa il 5% il totale degli episodi di sanguinamento.

Commenti alle prove di efficacia

In generale gli studi che hanno valutato dabigatran, presentano gli stessi limiti metodologici già evidenziati per gli studi registrativi di rivaroxaban.

L'analisi dei dati di efficacia è stata effettuata solo per intention to treat (ITT). Trattandosi di studi di non inferiorità, sarebbe stato opportuno effettuare anche un'analisi per protocol [10].

Questo perché l'analisi ITT, che rappresenta lo standard per gli studi di superiorità, tende a ridurre le differenze tra i gruppi a confronto e potrebbe per questo facilitare il raggiungimento della non inferiorità. D'altra parte un'analisi "per protocol" potrebbe comunque accentuare un risultato di differenza in una direzione o nell'altra. Per questo in questi casi sarebbe opportuno effettuare entrambe le analisi (ITT e per protocol): se queste fornissero risultati tra loro coerenti, i risultati stessi apparirebbero più "solidi".

In tutti gli studi (trattamento e prevenzione) il tempo in cui i pazienti in terapia con warfarin si sono mantenuti in range terapeutico (TTR) è stato in media del 58%-61%. Tale valore, lontano dall'ottimale, potrebbe aver in parte influenzato i risultati degli studi.

Poiché gli RCT registrativi hanno valutato dabigatran solo alla dose di 150 mg BID, il CHMP di EMA ha chiesto alla Ditta produttrice di giustificare l'uso di questa dose in particolari categorie di pazienti a più alto rischio di sanguinamento (età > 80 anni, alterata funzionalità renale e concomitante assunzione di farmaci inibitori del P-gp come verapamil e amiodarone). Infatti:

- tali pazienti erano poco rappresentati negli studi;
- per l'uso nel trattamento della FANV è prevista, per pazienti con caratteristiche analoghe, una riduzione della dose a 110 mg BID, supportata da valutazioni farmacocinetiche.

La ditta produttrice ha di conseguenza proposto che tale riduzione della dose fosse da attuare anche nel trattamento e profilassi della TEV [14].

Potenziali vantaggi e criticità relative all'uso di dabigatran nella pratica clinica

Gestione della terapia

Il dabigatran presenta potenziali vantaggi relativi alla non necessità di monitoraggio dei valori di INR e di aggiustamento dei dosaggi, e all'assenza di rilevanti interazioni farmacologiche e col cibo. L'effetto del trattamento insorge entro 24 ore dall'assunzione e altrettanto rapidamente scompare.

A differenza di rivaroxaban il trattamento del TEV in acuto deve essere iniziato per via parenterale con eparina (UHF, LMWH) per almeno 5 gg.

Trattamenti antagonizzanti

Il dabigatran è attualmente l'unico NAO per il quale esiste un trattamento antagonizzante (idarucizumab). A tal proposito, si veda il doc PTR 228 "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali".

Monitoraggio

Un controllo della compliance e degli effetti sulla coagulazione è problematico, poiché non vi è attualmente la possibilità di valutarne routinariamente l'effettivo livello plasmatico, né di correlare tale livello con l'attività clinica.

Sicurezza

L'uso nei pazienti con alterata funzione è controindicato per VFG < 30 mL/min. L'utilizzo del farmaco deve quindi essere monitorato rispetto alla funzione renale, in particolare quando questa non è stabile.

Non sono stati segnalati casi di trombocitopenia da NAO.

Inoltre, in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, a causa delle **possibili interazioni**:

- dabigatran è controindicato in caso di trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e dronedarone .
- Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp (quali rifampicina, Hypericum perforatum, carbamazepina o fenitoina) si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto deve essere evitata-
- L'uso concomitante di ticagrelor aumenta l'esposizione a dabigatran e può determinare interazione far-

- macodinamica, che può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento.
- L'uso di acido acetilsalicilico (ASA), clopidogrel o antinfiammatori non steroidei (FANS) aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale.
- Il rischio di sanguinamento può aumentare in pazienti trattati contestualmente con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI).

In generale, per l'utilizzo di NAO non sono stati segnalati casi di trombocitopenia.

Apixaban: evidenze disponibili e loro trasferibilità

PROVE DI EFFICACIA

Trattamento della TVP ed EP

L'efficacia e la sicurezza di apixaban nel trattamento del TEV sintomatico (TVP ed EP) è stata valutata in uno studio randomizzato (RCT), multicentrico, di fase III in doppio cieco, double dummy (studio AMPLIFY). [15] È inoltre disponibile un RCT dose-ranging di fase II effettuato su 520 pazienti, nel quale sono stati confrontati 3 dosaggi di apixaban con una terapia standard a base di eparina a basso peso molecolare seguita da un antagonista della vitamina K. [16] In quest'ultimo studio non sono state effettuate valutazioni statistiche.

Lo studio AMPLIFY è stato condotto su 5.400 pazienti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di TVP agli arti inferiori o EP, escludendo tra gli altri i pazienti oncologici con terapia con LMWH programmata per almeno 6 mesi e quelli con indicazione per doppia terapia antiaggregante o aspirina a dosi superiori a 165 mg/die. I pazienti sono stati randomizzati a una terapia orale con apixaban - al dosaggio di 20 mg/die in 2 somministrazioni per i primi 7 giorni e di 10 mg/die in 2 somministrazioni per i successivi 6 mesi - oppure a una terapia parenterale con enoxaparina, 1 mg/kg ogni 12 ore per almeno 5 giorni (fino a INR ≥ 2.0) seguita da una terapia orale con warfarin per i successivi 6 mesi.

Lo studio aveva l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità dell'apixaban rispetto alla terapia standard su un **esito composito di efficacia**, rappresentato dalla frequenza di recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP sintomatici) e/o di morte correlata a TEV. La non inferiorità di apixaban si intendeva dimostrata nel caso il limite superiore dell'IC 95% del rischio relativo (RR) fosse $<1,80$ e quello relativo alla differenza assoluta fra i due trattamenti fosse $<3,5\%$. Una volta dimostrata la non inferiorità, veniva testata la superiorità. Il **principale esito di sicurezza** era rappresentato dalla frequenza di sanguinamenti maggiori (definita come riduzione dei livelli di emoglobina ≥ 2 mg/ml, la trasfusione con almeno 2 sacche, se in un sito critico o se contribuiva alla morte), rispetto alla quale l'ipotesi era quella di superiorità dell'apixaban.

Gli **esiti secondari** sui quali è stata effettuata una valutazione statistica erano la mortalità totale, i sanguinamenti minori ma clinicamente rilevanti, un indicatore composito che associava i sanguinamenti maggiori a quelli minori ma clinicamente rilevanti e indicatori compositi che associavano le recidive di TEV sintomatico rispettivamente con la mortalità cardiovascolare, la mortalità totale e la mortalità per TEV o i sanguinamenti maggiori (per le caratteristiche dello studio vedi tabella 12 in allegato).

Risultati (trattamento di TVP e EP)

I pazienti selezionati nello studio AMPLIFY erano relativamente giovani (l'86% aveva meno di 75 anni) e con un peso medio di 85 kg (meno del 9% aveva un peso < 60 kg). Il 65% aveva avuto TVP, il 25% EP e il 9% sia TVP che EP. Circa il 90% si presentava con TEV in assenza di fattori favorevoli e il 17% aveva avuto un TEV in precedenza. Solo per il 2,5% il TEV era dovuto a tumore (vedi tabella 13 in allegato).

Lo studio ha dimostrato che apixaban è non inferiore alla terapia standard per quanto riguarda la recidiva di TEV fatale e non fatale (esito principale di efficacia: RR 0,84; IC 95% 0,60–1,18) ed è superiore alla terapia standard per quanto riguarda la frequenza di sanguinamenti maggiori (esito principale di sicurezza: RR 0,31; IC 95% 0,17–0,55). I risultati non variano in base al grado di controllo dell'INR nel gruppo di confronto (valutato come tempo nel range terapeutico - time in therapeutic range o TTR).

Rispetto agli esiti secondari, apixaban è risultato superiore alla terapia standard per quanto riguarda i sanguinamenti maggiori ma clinicamente rilevanti (RR 0,48; IC 95% 0,38–0,60), i sanguinamenti maggiori + minori ma clinicamente rilevanti (RR 0,44; IC 95% 0,36–0,55) e TEV + mortalità per TEV + sanguinamenti maggiori (RR 0,62; IC 95% 0,47–0,83). Non sono, invece, state rilevate differenze tra i trattamenti per quanto riguarda mortalità totale, TEV + mortalità cardiovascolare e TEV + mortalità totale.

Prevenzione delle recidive di TVP ed EP

È stata valutata nello studio AMPLIFY-EXT, condotto su 2.482 pazienti che avevano terminato lo studio AMPLIFY. [17] Si tratta dunque di uno studio di estensione, della durata di 12 mesi, con l'obiettivo di valutare la superiorità di apixaban (ai dosaggi di 2,5 o di 5 mg due volte al dì) rispetto a placebo nella prevenzione di nuovi episodi di TEV + mortalità totale, **esito principale**.

Gli **esiti secondari** sui quali è stata effettuata una valutazione statistica sono TEV fatale e non fatale, TEV fatale e non fatale + mortalità cardiovascolare + ictus + IMA, mortalità cardiovascolare non legata a TEV + ictus + IMA e un indicatore composito che associa TEV fatale e non fatale a mortalità cardiovascolare, ictus, IMA e ai sanguinamenti maggiori (per le caratteristiche dello studio vedi tabella 11 in allegato). Come esiti di sicurezza sono stati considerati i sanguinamenti maggiori (definiti come nello studio AMPLIFY), i sanguinamenti minori ma clinicamente rilevanti e i sanguinamenti maggiori + quelli minori ma clinicamente rilevanti.

Risultati (prevenzione di TEV)

Dopo 12 mesi apixaban è risultato superiore a placebo per quanto riguarda la prevenzione di recidive di TEV + mortalità totale (indicatore principale) sia nel dosaggio di 2,5 che di 5 mg x 2 / die (RR 0,33; IC 95% 0,22 - 0,48 e RR 0,36; IC 95% 0,25 - 0,53). I due dosaggi di apixaban sono risultati

superiori a placebo anche nella riduzione di TEV fatale e non fatale (RR 0,19; IC 95% 0,11 - 0,33 e RR 0,20; IC 95% 0,11 - 0,34), di TEV fatale e non fatale + mortalità cardiovascolare + ictus + IMA (RR 0,21; IC 95% 0,13 - 0,35 e RR 0,23; IC 95% 0,14 - 0,38) e di TEV fatale e non fatale + mortalità cardiovascolare + ictus + IMA + sanguinamenti maggiori (RR 0,23; IC 95% 0,14 - 0,37 e RR 0,24; IC 95% 0,15 - 0,38).

La tabella 14 in allegato sintetizza i principali risultati dello studio.

Commenti alle prove di efficacia

Nel trattamento del TEV i risultati di apixaban rispetto alla terapia standard sono incoraggianti considerando, per quanto riguarda gli indicatori principali, la non inferiorità ampiamente raggiunta sulle recidive di TEV e la superiorità sui sanguinamenti nello studio AMPLIFY. Tali risultati non sembrano inoltre dipendere dal grado di controllo dell'INR nel gruppo warfarin (i dati di confronto di apixaban vs warfarin non variano considerando i pazienti del gruppo warfarin nei vari quartili di TTR). Anche nel trattamento prolungato per la prevenzione di TEV (studio AMPLIFY-EXT) i risultati sono favorevoli ad apixaban, superiore rispetto a placebo nelle recidive di TEV + mortalità totale.

Va sottolineato che questi studi hanno incluso relativamente pochi pazienti anziani e con peso <60 kg e pochissimi pazienti oncologici. Di tutto ciò va tenuto conto nel trasferimento dei dati degli studi nella pratica clinica. In fine, anche per apixaban, l'analisi dei dati di efficacia è stata effettuata solo per intention to treat (ITT). Trattandosi di studi di non inferiorità, come precedentemente affermato, sarebbe stato opportuno effettuare anche un'analisi per protocol [10].

Potenziati vantaggi e criticità relative all'uso di apixaban nella pratica clinica

Gestione della terapia

Apixaban presenta potenziali vantaggi relativi alla non necessità di monitoraggio dei valori di INR e di aggiustamento dei dosaggi, e all'assenza di rilevanti interazioni farmacologiche e col cibo. L'effetto del trattamento insorge entro 24 ore dall'assunzione e altrettanto rapidamente scompare. Come rivaroxaban e a differenza di dabigatran ed edoxaban, non è necessaria una fase iniziale di terapia con eparina a basso peso molecolare. Tuttavia un aspetto da considerare con attenzione riguarda lo schema posologico, che prevede sempre due assunzioni

giornaliere, oltre a tre diversi dosaggi in base al periodo di trattamento o di prevenzione delle recidive: ciò può non facilitare un uso corretto e sicuro del farmaco.

Trattamenti antagonizzanti

Attualmente, non vi sono dati consolidati su come antagonizzare in modo rapido l'effetto anticoagulante di apixaban in caso di emorragia grave. A tal proposito si veda doc PTR 228 "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali".

Monitoraggio

Un controllo della compliance e degli effetti sulla coagulazione è problematico, poiché non vi è attualmente la possibilità di valutarne routinariamente l'effettivo livello plasmatico, né di correlare tale livello con l'attività clinica.

Sicurezza

L'uso dei NAO nei pazienti con insufficienza renale può essere problematico, in particolare quando la funzione renale non è stabile.

A questo proposito, in accordo con quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto [RCP apixaban], il piano terapeutico AIFA esclude la prescrivibilità di apixaban per i pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min o in dialisi.

Lo stesso registro prevede che non possano essere trattati i pazienti con meno di 18 anni, con diagnosi di TVP non confermata da ecodoppler degli arti inferiori o con funzionalità epatica gravemente compromessa (Child Pugh C).

Inoltre, in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, **per le possibili interazioni**, il farmaco:

- apixaban non deve essere usato nel trattamento della TVP o EP in caso di uso concomitante di induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp (rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o Hypericum perforatum), mentre per la prevenzione di recidive di TVP e di EP deve essere utilizzato con cautela;
- non è raccomandato in caso di uso concomitante di inibitori del CYP3A4 sia della P-gp: antimicotici azolinici (ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori della proteasi del HIV (ad es. ritonavir);
- va usato con cautela in caso di utilizzo concomitante di FANS;
- è controindicato in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante.

In generale, per l'utilizzo di NAO non sono stati segnalati casi di trombocitopenia.

Va tuttavia specificato che simili controindicazioni e/o precauzioni d'uso sono segnalate anche per gli altri NAO inibitori del fattore Xa.

Edoxaban: evidenze disponibili e loro trasferibilità

PROVE DI EFFICACIA

Trattamento della TVP ed EP

L'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel trattamento del TEV sintomatico (TVP ed EP) è stata valutata in uno studio randomizzato (RCT), multicentrico, di fase III in doppio cieco, double dummy (studio HOKUSAI). [18]

Lo studio è stato condotto su 8.240 pz con diagnosi obiettiva di TVP acuta/sintomatica della vena poplitea, femorale o iliaca e/o embolia polmonare acuta/sintomatica, escludendo tra gli altri i pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min, uso di doppia antiaggregazione o aspirina > 100 mg/die, uso di eparina nelle ultime 48 ore o uso di AVK (> 1 dose). I pazienti sono stati randomizzati a una terapia orale con edoxaban - al dosaggio di 60 mg 1 volta/die (30 mg 1 volta/die se necessità di dose ridotta) per un minimo di 3 mesi fino a un massimo di 12 mesi, in base a giudizio clinico, oppure a una terapia con warfarin (con INR tra 2 e 3).

Lo studio aveva l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità dell'edoxaban rispetto alla terapia standard su un **esito composto di efficacia**, rappresentato dalla frequenza di recidiva di TVP + EP fatale o non fatale (eventi sintomatici e valutati da un comitato indipendente). La non inferiorità di edoxaban si intendeva dimostrata nel caso il limite superiore dell'IC 95% dell'hazard ratio (HR) fosse <1,50. Una volta dimostrata la non inferiorità, veniva testata la superiorità. Il **principale esito di sicurezza**—rispetto al quale l'ipotesi era quella di superiorità dell'edoxaban - era rappresentato dalla frequenza di sanguinamenti maggiori (definita come riduzione dei livelli di emoglobina ≥ 2 mg/ml, trasfusione con almeno 2 sacche, emorragia in un sito critico o causa/concausa di morte), o sanguinamenti "non maggiori" ma clinicamente rilevanti (che richiedevano intervento medico, interruzione del trattamento o fastidi/disagio con alterazione delle normali attività quotidiane). Gli autori hanno poi riportato i risultati relativi alle singole componenti degli esiti composti.

Per le caratteristiche dello studio vedi tabella 15 in allegato.

Risultati

I pazienti selezionati nello studio HOKUSAI erano relativamente giovani (l'87% aveva meno di 75 anni) e meno del 13% aveva peso < 60 kg. Il 40% era stato incluso sulla base di un'embolia polmonare. Nel 18% dei casi è stato necessario utilizzare il dosaggio ridotto. Il 18% dei pazienti aveva già avuto precedentemente un evento tromboembolico; nel 66% dei pazienti l'evento si era presentato in assenza di fattori favorevoli e nel 9% dei casi era associato alla presenza di un tumore. Tra i pazienti

randomizzati a warfarin, il tempo nel range terapeutico era stato del 63,5%. Edoxaban si è dimostrato non inferiore alla terapia standard per quanto riguarda la recidiva di TEV fatale e non fatale (esito principale di efficacia: HR 0,89; IC 95% 0,70–1,13) superiore alla terapia standard per quanto riguarda la frequenza di sanguinamenti maggiori e clinicamente rilevanti (esito principale di sicurezza: HR 0,81; IC 95% 0,71–0,94); per quest'ultimo risultato la componente dei sanguinamenti "non maggiori" ma clinicamente rilevanti è quella che pesa maggiormente in termini di numerosità di eventi e risulta statisticamente significativa anche presa singolarmente.

La non inferiorità di edoxaban nella prevenzione delle recidive di TEV e la minore incidenza di sanguinamenti è stata evidenziata anche nel sottogruppo dei 771 pazienti oncologici (HR 0,53; 95% IC 0,28–1,00 per l'esito di efficacia e HR 0,64, 95% IC 0,45–0,92 per l'esito di sicurezza) [19]

La tabella 16 in allegato sintetizza i principali risultati dello studio.

Commenti alle prove di efficacia

Nel trattamento del TEV i risultati di edoxaban rispetto alla terapia standard sono incoraggianti considerando, per quanto riguarda gli indicatori principali, la non inferiorità ampiamente raggiunta sulle recidive di TEV e la superiorità sui sanguinamenti. È tuttavia importante sottolineare che la base di evidenze disponibili è sostanzialmente costituita da un unico studio ed è pertanto piuttosto limitata rispetto alla quantità di evidenze che sono invece disponibili per il trattamento standard. Inoltre questo studio ha incluso relativamente pochi pazienti anziani, oncologici o con peso <60 kg. Di tutto ciò va tenuto conto nel trasferimento dei dati degli studi nella pratica clinica.

Potenziali vantaggi e criticità relative all'uso di edoxaban nella pratica clinica

Gestione della terapia

Edoxaban presenta potenziali vantaggi relativi alla non necessità di monitoraggio dei valori di INR e di aggiustamento dei dosaggi, e all'assenza di rilevanti interazioni farmacologiche e col cibo. L'effetto del trattamento insorge entro 24 ore dall'assunzione e altrettanto rapidamente scompare.

Come per dabigatran, è necessaria una fase iniziale di terapia con un anticoagulante per via parenterale per almeno 5 giorni. Lo schema posologico con una sola assunzione giornaliera può favorire la compliance del paziente.

Trattamenti antagonizzanti

Attualmente, non vi sono dati consolidati su come antagonizzare in modo rapido l'effetto anticoagulante dell'edoxaban in caso di emorragia grave. A tal proposito si veda il doc. PTR 228 "Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali".

Monitoraggio

Un controllo della compliance e degli effetti sulla coagulazione è problematico, poiché non vi è attualmente la possibilità di valutarne routinariamente l'effettivo livello plasmatico, né di correlare tale livello con l'attività clinica.

Sicurezza

L'uso dei NAO nei pazienti con insufficienza renale può essere problematico, in particolare quando la funzione renale non è stabile.

A questo proposito, in accordo con quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto [RCP edoxaban], il piano terapeutico AIFA esclude la prescrivibilità di apixaban per i pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min o in dialisi.

Lo stesso registro prevede che non possano essere trattati i pazienti con meno di 18 anni, con diagnosi di TVP non confermata da ecodoppler degli arti inferiori o con funzionalità epatica gravemente compromessa (Child Pugh C).

Inoltre, in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto, **per le possibili interazioni:**

- l'uso concomitante di ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo richiede una riduzione della dose a 30 mg una volta al giorno;
- l'uso concomitante di altri induttori della P-gp (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di edoxaban. Edoxaban quindi deve essere usato con cautela in caso di somministrazione concomitante di induttori della P-gp;
- l'uso cronico concomitante di ASA ad alte dosi (325 mg) con edoxaban non è raccomandato. La somministrazione concomitante di dosi di ASA superiori a 100 mg deve avvenire esclusivamente sotto supervisione medica. Edoxaban può essere somministrato in concomitanza con ASA a basse dosi (≤ 100 mg/die) va usato con cautela in caso di utilizzo concomitante di FANS;
- edoxaban è controindicato in caso di trattamento concomitante con qualsiasi altro anticoagulante.

In generale, per l'utilizzo di NAO non sono stati segnalati casi di trombocitopenia.

Va tuttavia specificato che simili controindicazioni e/o precauzioni d'uso sono segnalate anche per gli altri NAO inibitori del fattore Xa.

Considerazioni sui costi dei NAO

Gli elementi che hanno determinato il “costo” dei NAO per il SSN al momento della loro commercializzazione

Il costo di un farmaco a carico del SSN nel nostro paese, è condizionato da una numerosa serie di elementi. Nel caso specifico dei NAO il costo è stato condizionato da:

- sconti fissi “in chiaro” determinati dalla legge che consistono in un 5% corrisposto obbligatoriamente all’acquisto e un ulteriore 5% che, dal 2° anno di commercializzazione l’industria può scegliere di corrispondere all’acquisto o, in modo differito, attraverso un payback da versare a fine anno alla Regione.
- sconti “nascosti” concordati con AIFA e applicati al momento dell’acquisto.
- eventuali accordi finanziari “nascosti” definiti con AIFA, che possono variare tra i farmaci e che comportano un payback. Nel caso specifico per alcuni NAO sono stati definiti accordi che determinavano una riduzione dei costi in rapporto ai volumi prescritti. Tale riduzione poteva essere solo stimata perché dipendeva dai volumi di prescrizione nel corso dell’anno a livello nazionale. Gli accordi dei NAO prevedevano che l’industria restituisse le relative somme a consuntivo, nel corso dell’anno successivo, direttamente alle Regioni e non alle singole Az. Sanitarie che avevano acquistato il farmaco.

Quindi le componenti che hanno condizionato il costo dei NAO sono state almeno 2:

- la spesa all’acquisto,
- Le cifre restituite alla regione mediante payback.

È poi importante notare che nella nostra Regione i flussi amministrativi, da cui deriva la reportistica periodica della spesa farmaceutica regionale tengono conto della sola spesa all’acquisto.

In base a questi elementi fino a dicembre 2017 il NAO acquistato a minor prezzo era edoxaban (E), seguito da rivaroxaban (+ 5% nel prezzo di acquisto rispetto a E), dabigatran e apixaban (per entrambi,

+ 25% del costo di acquisto di E). Per rivaroxaban, dabigatran e apixaban era previsto che l’ulteriore sconto fisso del 5% venisse restituito a fine anno alla Regione come payback; per dabigatran e apixaban era presente un 2° payback dovuto al meccanismo prezzo/volume. Tutti questi payback non incidono però sulla spesa sostenuta dalle Aziende sanitarie e sui flussi di spesa regionali.

Nell’autunno 2017 alcune Ditte hanno chiesto ad AIFA di rivedere le condizioni negoziali. Ciò ha portato alla modifica di alcuni aspetti dell’accordo e alla definizione di nuovi prezzi.

In particolare, è stato concordato che:

- per rivaroxaban il secondo 5% di sconto sarà corrisposto al momento dell’acquisto e che sarà lievemente aumentato lo sconto nascosto;
- per dabigatran il secondo 5% di sconto sarà corrisposto al momento dell’acquisto, che sarà eliminato l’accordo finanziario P/V e che sarà aumentato lo sconto nascosto;
- per edoxaban, arrivato al 2° anno di commercializzazione, il secondo 5% di sconto sarà corrisposto in modo differito attraverso un payback da versare a fine anno alla Regione;
- per apixaban il secondo 5% di sconto continuerà ad essere corrisposto in modo differito, attraverso un payback da versare a fine anno alla Regione, che sarà eliminato l’accordo finanziario P/V e che sarà aumentato lo sconto nascosto.

Tutto ciò ha portato ad una modifica della gerarchia dei prezzi.

La tabella 1 mostra come i vari elementi descritti concorrono al costo di ciascun NAO, partendo dal prezzo ex factory pubblicato in Gazzetta Ufficiale. Poiché la presenza di sconti “nascosti” confidenziali non consente di pubblicare i prezzi finali dei farmaci ci siamo limitati a mostrare le nuove differenze percentuali nel prezzo di acquisto tra il farmaco col prezzo più basso e gli altri.

Il Gruppo di lavoro ritiene che il prezzo di acquisto dovrebbe rappresentare un elemento rilevante nella scelta del NAO da prescrivere quando si decida di iniziare un trattamento con questi farmaci.

Considerazioni di carattere organizzativo

Le regole per la prescrizione dei NAO: Piano Terapeutico AIFA e Piano Terapeutico Regionale

In base alle regole previste da AIFA, i NAO sono soggetti "a prescrizione medica limitativa e vendibili al pubblico su prescrizione da parte di Centri Ospedalieri o di specialisti individuati dalle regioni.

Per la nostra regione la CRF ha deciso che i centri autorizzati alla prescrizione siano gli stessi già individuati per l'indicazione FANV.

La prescrizione a carico del SSN richiede oltre la compilazione di un registro web-based AIFA, anche di un PT regionale informatizzato che è vincolante per l'erogazione diretta del farmaco.

Il Piano Terapeutico Regionale informatizzato (PT Regionale) consentirà :

- l'approvvigionamento del farmaco
- il monitoraggio del grado di adesione alle raccomandazioni..

Erogazione dei NAO

L'erogazione dei NAO avverrà prevalentemente attraverso la distribuzione per conto presentando alle Farmacie al pubblico:

- una ricetta del SSN (compilata dal MMG o da uno Specialista SSN)
- il PT Regionale informatizzato

I NAO potranno essere distribuiti anche attraverso il canale della distribuzione diretta presentando alle Farmacie Ospedaliere il PT Regionale.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence (2013). Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism
2. National Institute for Health and Care Excellence (2014). Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism
3. National Institute for Health and Care Excellence (2015). Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism
4. National Institute for Health and Care Excellence (2015). Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism
5. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8
6. University of Ottawa Heart Institute (2016). Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolic events: a systematic review and network meta-analysis
7. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD010957
8. The EINSTEIN investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
9. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97
10. Piaggio G et al. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials-An Extension of the CONSORT Statement *JAMA* 2006;295:1152-60
11. Schulman S et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
12. Schulman S et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
13. Schulman S, et al for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709-718
14. EMA EPAR Dabigatran aprile 2014
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808
16. On behalf of the Botticelli investigators, the writing committee, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1313-8
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708
18. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-1415
19. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3:e379-87

Tabella 2. caratteristiche dei principali RCT su rivaroxaban nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto

	EINSTEIN (n= 3449 pz adulti con TVP) N Engl J Med 2010;363:2499-510	EINSTEIN – extension (n= 1196 pz adulti con TVP) N Engl J Med 2010;363:2499-510
	RCT in aperto con valutazione in cieco	RCT in doppio cieco
	Criteri di inclusione: pazienti con TVP prossimale sintomatica, senza EP, che non avessero assunto eparine o fondaparinux per più di 48 ore; oppure più di una dose di antagonisti della vit. K prima della randomizzazione; oppure con trombectomia, filtro cavale o con fibrinolitici per l'episodio trombotico in corso.	Criteri di inclusione: pazienti con TVP prossimale sintomatica, senza EP, che avessero assunto 6-12 mesi di terapia antitrombotica nello studio EINSTEIN - DVT.
	Criteri di esclusione (comuni): clearance della creatinina < 30 ml/min; epatopatie; ALT > 3 volte il limite superiore; endocardite batterica; controindicazioni per sanguinamenti in corso o rischio di sanguinamenti; pressione arteriosa > 180/110; uso di inibitori o induttori del citocromo CYP3A4; aspettativa di vita < 3 mesi	
P	Età (media): 56,1 aa. M: 58% Tempo mediano da inizio sintomi a random: 5gg Precedenti episodi tromboembolici: 19,3% % TVP non provocata: 62,0% % TVP da trauma o chirurgia: 19,5% % TVP da immobilità forzata: 15,2% % TVP da terapia estrogenica: 7,4% % TVP da tumore: 6,0%	Età (media): 58,3 aa. M: 58% Tempo mediano da inizio sintomi a random: 205gg Precedenti episodi tromboembolici: 16% % TVP non provocata: 73,6% % TVP da trauma o chirurgia: 4,1% % TVP da immobilità forzata: 13,9% % TVP da terapia estrogenica: 3,8% % TVP da tumore: 4,6%
I	Rivaroxaban 15 mg x 2 die per os per 3 settimane, poi 20 mg/die n= 1.731	Rivaroxaban 20 mg/die n= 602
C	Terapia standard: enoxaparina (durata mediana 8 gg), poi AVK per os n= 1.718	Placebo n=595
O	1rio (efficacia – NON INFERIORITÀ): recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP fatale o non fatale) 1rio (sicurezza): sanguinamenti maggiori o minori	1rio (efficacia - SUPERIORITÀ): recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP fatale o non fatale) 1rio (sicurezza): sanguinamenti maggiori o minori
T	3, 6 o 12 mesi (rispettivamente 11,9%, 62,8% e 25,3% degli inclusi)	6 o 12 mesi (rispettivamente 60% e 40%)

Tabella 2 (continua)

EINSTEIN – PE (n= 4832 pz adulti con EP) N Engl J Med 2012;366:1287-97	
RCT in aperto con valutazione in cieco	
<p>Criteri di inclusione: pazienti con EP sintomatica, con o senza TVP sintomatica. Criteri di esclusione: trattamento con eparine o fondaparinux per più di 48 ore; con più di una dose di antagonisti della vit. K prima della randomizzazione; con trombectomia, filtro cavale o con fibrinolitici per l'episodio trombotico in corso; clearance della creatinina < 30 ml/min; epatopatie; ALT > 3 volte il limite superiore; endocardite batterica; controindicazioni per sanguinamenti in corso o rischio di sanguinamenti; pressione arteriosa > 180/110; uso di inibitori o induttori del citocromo CYP3A4; aspettativa di vita < 3 mesi</p>	
P	<p>Età (media): 57,7 aa. M: 53% Tempo mediano da inizio sintomi a randomizzaz.: 4 gg Precedenti episodi tromboembolici: 19,5%</p> <p>% EP non provocata: 64,5% % EP da trauma o chirurgia: 16,9% % EP da immobilità forzata: 15,8% % EP da terapia estrogenica: 8,9% % EP da tumore: 4,6% % con TVP: 24,8%</p>
I	<p>rivaroxaban 15 mg x 2 die per os per 3 settimane, poi 20 mg/die n= 2.419</p>
C	<p>terapia standard: enoxaparina (durata mediana 8 gg), poi antagonista vit. K per os n= 2.413</p>
O	<p>1rio (efficacia – NON INFERIORITÀ): recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP fatale o non fatale) 1rio (sicurezza): sanguinamenti maggiori o minori ma clinicamente rilevanti</p>
T	<p>3, 6 o 12 mesi (rispettivamente 5,2%, 57,4% e 37,4% degli inclusi)</p>

Tabella 3. Risultati EINSTEIN –TVP a 12 mesi (espressi come % assolute)

	Rivaroxaban (n=1731)	Enoxaparina + ant. Vit. K (n=1718)
Recidive di episodi tromboembolici	2,1%	3,0%
EP fatale	< 0,1%	0
EP non fatale	1,2%	1,0%
TVP (prossimale)	0,8%	1,6%
Sanguinamenti (totali)	8,1%	8,1%
maggiori	0,8%	1,2%
minori	7,3%	7,0%
Mortalità per sanguinamento	< 0,1%	0,3%
Mortalità totale	2,2%	2,9%
Eventi avversi (totali)	62,7%	63,1%
Eventi avversi gravi	12,0%	13,6%
Beneficio clinico netto (TEV + sanguinamenti maggiori) **	2,9%	4,2%

In rosso: non inferiorità dimostrata;

** Rivaroxaban superiore (HR=0,67; 95% IC: 0.47 - 0.95)

Tabella 4. Risultati EINSTEIN -TVP (estensione) a 12 mesi (NEJM 2010;363:2499-510)

	Rivaroxaban (n=602)	Placebo (n=594)
Recidive di episodi tromboembolici	1,3%	7,1%
EP fatale	0	0,2%
EP non fatale	0,3%	2,2%
TVP (prossimale)	0,8%	5,2%
Sanguinamenti (totali) **	6,0%	1,2%
maggiori	0,7%	0
minori	5,4%	1,2%
mortalità per sanguinamento	0	0
Mortalità totale	0,2%	0,3%

In rosso: superiorità dimostrata;

** Placebo superiore (HR=5,19; 95% IC: 2,3-11,7)

Tabella 5. Risultati EINSTEIN –PE a 12 mesi (espressi come % assolute)

	Rivaroxaban (n=2419)	Enoxaparina + ant. Vit. K (n=2413)
Recidive di episodi tromboembolici	2,1%	1,8%
EP fatale	< 0,1%	0
EP non fatale	1,2%	1,0%
TVP (prossimale)	0,8%	1,6%
Sanguinamenti (totali)	10,3%	11,4%
maggiori**	1,1%	2,2%
minori	9,5%	9,8%
mortalità per sanguinamento	< 0,1%	0,1%
Mortalità totale	2,4%	2,1%
Eventi avversi (totali)	80,5%	79,1%
Eventi avversi gravi	19,7%	19,5%
Beneficio clinico netto (TEV + sanguinamenti maggiori)	3,4%	4,0%

In rosso: non inferiorità dimostrata;

**Rivaroxaban superiore (HR=0,49; 95% IC: 0,31-0,79)

Tabella 6. Caratteristiche dei RCT che confrontano dabigatran e warfarin nel trattamento delle TVP ed EP

	RE-COVER [Schulman S 2009] N=2.539 (228 centri in 29 Paesi)	RE-COVER-II [Schulman S 2014] N= 2.568 (238 centri in 21 Paesi)
	<p>Criteri di inclusione (comuni): età > 18 aa; recente TVP acuta sintomatica degli arti inferiori o EP[§] candidabile a 6 mesi di terapia anticoagulante.</p> <p>Criteri di esclusione (principali comuni): durata dei sintomi > di 14 gg, EP emodinamicamente instabile o che richiede trombolisi; recente malattia CV instabile; alto rischio di sanguinamenti; ALT > 2 volte ULN (RE-COVER), >3 volte ULN (RE-COVER II); clearance della creatinina < 30 ml/min.</p>	
P	<p>Caratteristiche della popolazione al baseline</p> <p>Età (range medio): 54-55 aa (< 65aa: 69%, 65-75 aa: 21%, > 75 aa 10,4%); BMI (range medio): 28,4- 29 Kg/m²; Maschi : circa 60%; Caucasici dal 78% al 94% (la più alta % di asiatici nel RE-COVER II 21%);</p> <p>Terapia anticoagulante parenterale: UFH 12% (RE-COVER), 16% (RE-COVER II); LMW 90% (RE-COVER); 89% (RE-COVER II); Fondaparinux: 3,3% (RE-COVER); 2% (RE-COVER II);</p> <p>Precedenti episodi TE: 25,5% (RE-COVER) – da 19% a 16% (RE-COVER II)</p> <ul style="list-style-type: none"> - solo TVP (range medio): da 68 a 69% - solo EP (media): 21% (RE-COVER), 23% (RE-COVER II) - TVP o EP (range medio): da 9 a 10%, <p>Pazienti con tumore: 5% (RE-COVER); 3,9% (RE-COVER II)</p>	
I	n= 1.273 dabigatran 150 mg BID	n= 1.280 dabigatran 150 mg BID
C	n= 1.266 warfarin (target INR 2.0-3.0)	n= 1.288 warfarin (target INR 2.0-3.0)
O	<p>1rio composito (efficacia): recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP sintomatici) e/o morte correlata a TEV (NON INFERIORITÀ se HR<2,75 e se la differenza assoluta di riduzione del rischio <3,6%).</p> <p>1ri (sicurezza): frequenza sanguinamenti maggiori* e frequenza sanguinamento minori o clinicamente rilevanti**</p> <p>2ri efficacia (principali): frequenza di TVP sintomatiche, frequenza di EP sintomatiche non fatali, mortecardiovascolare correlata ad episodi di TEV.</p>	
T	6 mesi (controlli al giorno 7 poi ogni 30 gg per 6 mesi e a 30 giorni dalla fine dello studio)	
	<p>[§] confermate entro 72 h dall'arruolamento mediante ultrasonografia o venografia e scintigrafia perfusionale, angiografia o TAC spirale delle arterie polmonari</p> <p>* maggiori definiti come: riduzione dell'emoglobina >2 mg/ml, trasfusione con > 2 sacche di sangue, emorragia retroperitoneale, intracranica, o in una sede critica o causa di morte</p> <p>** minori ma clinicamente rilevanti definiti come: necessario intervento medico, interruzione del trattamento, dolore o impedimenti nella vita quotidiana.</p>	

Tabella 7. Principali risultati dello studio RE-COVER (trattamento di TVP /EP)

Principali esiti (a 6 mesi)	Dabigatran 150 mg BID (n=1.274)	Warfarin (target INR 2.0-3.0) (n= 1.265)
Benefici		
% recidive di episodi tromboembolici (esito primario di efficacia)	2,4%	2,1%
Differenza assoluta % [IC95%]	0,4 [da - 0,8 a 1,5]	
HR [IC95%]	1,10 [0,65 -1,84]	
Esiti secondari		
• TVP sintomatica	1,3%	1,4%
RR [IC95%]	0,87 [0,44 -1,71]	
• EP sintomatica non fatale	1%	0,6%
RR [IC95%]	1,85 [0,74 - 4,64]	
• Morti correlate al TEV	0,1%	0,2%
RR [IC95%]	0,33 [0,03 -3,15]	
Rischi		
Sanguinamenti maggiori - n. eventi (%)	20 (1,6%)	24 (1,9%)
• Eventi fatali (n. eventi)	1	1
• Sanguinamenti in organi critici (n. eventi)	2	19
S. maggiori o clinicamente rilevanti ** - n. eventi (%)	71 (5,6%)	111 (8,8%)
Tutti i sanguinamenti § - n. eventi (%)	205 (16,1%)	277 (21,9%)
Eventi avversi (totali)	66,3%	77,6%
Eventi avversi gravi	13%	11,8%

In rosso: non inferiorità dimostrata

**dabigatran superiore con RR 0,63 [IC95% 0,47-0,84];

§ dabigatran superiore con RR 0,71 [IC95% 0,59-0,85]

Tabella 8. Principali risultati dello studio RE-COVER II (trattamento di TVP /EP)

Principali esiti (a 6 mesi)	Dabigatran (n=1.279)	Warfarin (n= 1.289)
Benefici		
% recidive di episodi tromboembolici (esito primario di efficacia)	2,3%	2,2%
Differenza assoluta % [IC95%]	0,2 [da -1,0 a 1,3]	
HR [IC95%]	1,08 [0,64-1,80]	
Esiti secondari*		
• TVP sintomatica	2%	1,3%
RR [IC95%]	1,48 [0,80-2,74]	
• EP sintomatica non fatale	0,5%	1%
RR [IC95%]	0,54 [0,21-1,35]	
• Morti correlate al TEV	2%	1,9%
RR [IC95%]	0,98 [0,56-1,71]	
Rischi		
Sanguinamenti maggiori* - n. eventi (%)	15 (1,2%)	22 (1,7%)
• Eventi fatali (n. eventi)	0	1
• Sanguinamenti in organi critici (n. eventi)	6	4
S. maggiori o clinicamente rilevanti ** - n. eventi (%)	64 (5,0%)	102 (7,9%)
Tutti i sanguinamenti § - n. eventi (%)	200 (15,6%)	285 (22,1%)
Eventi avversi (totali)	66,6%	71,1%
Eventi avversi gravi	12,2%	11,9%

In rosso: non inferiorità dimostrata

**dabigatran superiore con RR 0,62 [IC95% 0,45-0,84];

§ dabigatran superiore con RR 0,67 [IC95% 0,56-0,81]

Tabella 9. Caratteristiche dei RCT che confrontano dabigatran e warfarin nella prevenzione di recidive di TVP ed EP

	RE-MEDY ^[Schulman S 2013] N=2.856 (256 centri in 33 Paesi)	RE-SONATE [Schulman S 2013] N= 1.343 (147 centri in 21 Paesi)
	<p>Criteri di inclusione (comuni): età > 18 aa; possibilità di arruolare pazienti dagli RCT RE-COVER e RE-COVER-II.</p> <p>TVP acuta sintomatica degli arti inferiori o EP già trattata con terapia anticoagulante da:</p> <ul style="list-style-type: none"> •3 a 12 mesi (RE-MEDY) •6 a 18 mesi (RE-SONATE) <p>Criteri di esclusione (principali comuni): endocardite batterica acuta, ipertensione non controllata; sanguinamento in atto o alto rischio di sanguinamento; ALT >3xULN (RE-SONATE), >2xULN (RE-MEDY); clearance della creatinina < 30 ml/min.</p>	
P	<p>Caratteristiche della popolazione al baseline</p> <p>Età (media): range da 55 a 56 aa; Peso (range medio): 84- 86 Kg; Maschi (range medio): dal 55 al 61%;</p> <p>Caucasici (range medio): dal 88% al 90%; Paz. con tumore (media): 4% (RE-MEDY); nello studio RE-SONATE rappresentava un criterio di esclusione;</p> <p>Ipertesi (media): 39%; Diabetici (range medio): da 8 al 9%</p> <p>Precedenti episodi di TEV: 25,5% (RE-COVER) – da 19% al 16% (RE-COVER II): solo TVP (media): 65% ; solo EP (media): 23% (RE-MEDY), 27% (RE-SONATE); TVP o EP (media): 12% (RE-MEDY), 6% (RE-SONATE)</p> <p>Durata media terapia anticoagulante prima della randomizzazione: 6 mesi (RE-MEDY), 10 mesi (RE-SONATE)</p>	
I	n= 1.430 dabigatran 150 mg BID	n= 681 dabigatran 150 mg BID
C	n= 1.426 warfarin (target INR 2.0-3.0)	n= 662 Placebo
O	<p>1rio composito (efficacia): recidiva di episodi tromboembolici (TVP o EP sintomatici) e/o morte correlata a TEV (NON INFERIORITÀ se HR<2,85 e se la differenza assoluta di riduzione del rischio <2,8%).</p> <p>1rio composito (efficacia): recidiva di episodi TEV (TVP sintomatica o EP sintomatica o fatale); le morti non spiegabili sono state considerate come eventi di EP fatali.</p> <p>2ri efficacia (principali):frequenza di TVP sintomatiche, frequenza di EP sintomatiche non fatali, mortecardiovascolare correlata ad episodi di TEV.</p> <p>1ri (sicurezza): frequenza sanguinamenti maggiori* + frequenza sanguinamenti clinicamente rilevanti**</p>	
T	6 mesi emendato a 36 mesi (3 coorti di paz.: 6- 18 mesi; 18 mesi; > 18 mesi)	6 mesi (esito valutato a 12 M dalla fine del trattamento)
	<p>^ pazienti ad alto rischio di recidiva</p> <p>* maggiori definiti come: riduzione dell'emoglobina >2 mg/ml, trasfusione con > 2 sacche di sangue, emorragia retroperitoneale, intracranica, o in una sede critica o causa di morte</p> <p>** clinicamente rilevanti definiti come: richiesto intervento medico, interruzione del trattamento, dolore o impedimenti nella vita quotidiana.</p>	

Tabella 10. Principali risultati dello studio RE-MEDY (prevenzione di recidive di TVP/EP—trattamento di lungo periodo)

Principali esiti (a 18 mesi)	Dabigatran (n=1.430)	Warfarin (n= 1.426)
Benefici		
% recidive di episodi tromboembolici (esito primario di efficacia)	1,8%	1,3%
Differenza assoluta % [IC95%]	0,38 [da -0,50 a 1,25]	
RR [IC95%]	1,44 [0,78-2,64]	
Esiti secondari		
• TVP sintomatica	1,2%	0,9%
RR [IC95%]	1,32 [0,64-2,71]	
• EP sintomatica non fatale	0,7%	0,4%
RR [IC95%]	2,04 [0,70-5,98]	
• Morti correlate al TEV	0,1%	0,1%
RR [IC95%]	1,01 [0,06-16,2]	
Rischi		
Sanguinamenti maggiori - n. eventi (%)	13 (0,9%)	25 (1,8%)
• Eventi fatali (n. eventi)	0	1
• Sanguinamenti in organi critici (n. eventi)	8	13
S. maggiori o clinicamente rilevanti ** - n. eventi (%)	80 (5,6)	145 (10,2)
Tutti i sanguinamenti § - n. eventi (%)	277 (19,4%)	373 (26,2%)
Eventi avversi (totali)	72%	70,8%
Eventi avversi gravi	15,9%	15,7%

In rosso: non inferiorità dimostrata

**dabigatran superiore con RR 0,54 [IC95% 0,41-0,71];

§ dabigatran superiore con RR 0,71 [IC95% 0,61-0,83]

Tabella 11. Principali risultati dello studio RE-SONATE (prevenzione di recidive di TVP/EP— trattamento di lungo periodo)

Principali esiti (a 6 mesi)	Dabigatran (n=681)	Placebo (n= 682)
Benefici		
% recidive di episodi tromboembolici (esito primario)	0,4	5,6
RR [IC95%]	0,08 [0,02-0,25]	
Esiti secondari (efficacia)		
• TVP sintomatica	0,3	3,3
• EP sintomatica non fatale	0,1	2,1
• Morti non spiegabili	0	0,3
Rischi		
Sanguinamenti maggiori* (%)	0,3	0
• S. maggiori o clinicamente rilevanti (%)	5,3	1,8
• Tutti i sanguinamenti (%)	10,5	5,9
• Eventi avversi (totali) %	50,6	49,2
• Eventi avversi gravi %	6,9	9,1

In rosso: superiorità dimostrata e differenze statisticamente significative

Tabella 12. Caratteristiche degli RCT AMPLIFY e AMPLIFY-EXT (APIXABAN VS WARFARIN IN trattamento e prevenzione di TVP/EP)

	AMPLIFY (n= 5400 pz adulti con TVP o EP)	AMPLIFY-EXT (n= 2482 pz adulti dopo 6 mesi in studio AMPLIFY)
	RCT multicentrico (358 centri in 28 nazioni) di non inferiorità in doppio cieco vs enoxaparina + warfarin	RCT di estensione multicentrico in doppio cieco vs placebo
	Principali criteri di inclusione: <ul style="list-style-type: none"> età >18 aa diagnosi confermata di TVP (vena poplitea o altra vena maggiormente prossimale) 	Principali criteri di inclusione: <ul style="list-style-type: none"> Partecipato a studio AMPLIFY Assenza di recidive di TEV
	Principali criteri di esclusione: pz oncologici con terapia con LMWH programmata per ≥ 6 mesi; indicazione per doppia terapia antiaggregante o aspirina > 165 mg/die; ricevute > 2 dosi di LMWH o antagonista della vitamina K, o > 36 ore di eparina IV	Principali criteri di esclusione: controindicazione a proseguire terapia anticoag.; necessità di altra terapia anticoag, doppia terapia antiaggregante o aspirina > 165 mg/die
P	<ul style="list-style-type: none"> età media: 59 aa (14% > 75); maschi: 59% peso medio: 85 kg (< 9% pesavano meno di 60 kg) tempo mediano da inizio sintomi : 5gg TVP : 65%; EP: 25%; entrambe: 9% precedente TEV: 17% ; TEV da tumore: 2,5% clearance creatitina > 50 ml/min: 85% 	<ul style="list-style-type: none"> età media: 57 aa (13% > 75); maschi: 58% peso medio: 85 kg (< 7% pesavano meno di 60 kg) diagnosi iniziale TVP : 65% diagnosi iniziale EP: 35% precedente TEV: 13% TEV da tumore: 1,8% clearance creatitina > 50 ml/min: 91%
I	<ul style="list-style-type: none"> primi 7 gg: apixaban 10 mg os x 2 al dì successivi 6 mesi: 5 mg x 2 al dì più placebo di enoxaparina e warfarin 	<ul style="list-style-type: none"> apixaban 2,5 mg x2/die apixaban 5 mg x2/die
C	<ul style="list-style-type: none"> enoxaparina, 1 mg/kg ogni 12 ore per ≥ 5 giorni (fino a INR ≥ 2.0) warfarin (range di INR tra 2 e 3) più placebo di apixaban per 6 mesi 	placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> 1rio (efficacia – NON INFERIORITÀ se HR<1.8 e aumento assoluto del rischio < 3,5%): recidiva di TVP o EP fatale o non fatale 1rio (sicurezza – superiorità): sanguinamenti maggiori 	<ul style="list-style-type: none"> 1rio (efficacia - SUPERIORITÀ): recidiva di TVP o EP fatale o non fatale e mortalità per tutte le cause 1rio (sicurezza): sanguinamenti maggiori
T	6 mesi	12 mesi

Tabella 13. Principali risultati dello studio AMPLIFY (espressi come % assolute)

	Apixaban	Enoxa + warfarin
Efficacia: n. pz valutati	2609	2635
Recidive di episodi tromboembolici †	2,3%	2,7%
• EP fatale	< 0,1%	0,1%
• EP non fatale	1,0%	0,9%
• TVP (prossimale)	0,8%	1,3%
Sicurezza: n. pz valutati	2676	2689
Sanguinamenti maggiori ‡	0,6%	1,8%
• Sanguinamenti fatali	< 0,1%	0,1%
• Sang. non fat (sito critico)	0,1%	0,5%
• Sang. non fat. (altro sito)	0,4%	1,2%
• Sang. minori ma clin. rilevanti	3,8%	8,0%
• Sang. maggiori + minori ma clin. rilevanti ‡	4,3%	9,7%
Eventi avversi (tutti)	67,1%	71,5%
Eventi avversi gravi	15,6%	15,2%
Esiti compositi: n. pz. valutati	2609	2635
TEV + mortalità cardiovascolare	2,3%	2,9%
TEV + mortalità totale	3,2%	3,9%
TEV fatale + non fatale + sanguinamenti magg.‡	2,8%	4,5%

†non inferiorità dimostrata

‡superiorità dimostrata

Tabella 14. Principali risultati dello studio AMPLIFY-EXT (espressi come % assolute)

	Apixaban 2,5 mg x2 (n=840)	Apixaban 5 mg x2 (n=813)	Placebo (n=829)
Recidive di episodi tromboembolici + mortalità†	3,8%	4,2%	11,6%
• TEV fatale e non fatale †	1,7%	1,7%	8,8%
• Mortalità per cause cardiovascolari + ictus + AMI (no-TEV)	0,5%	0,6%	1,3%
TEV fatale e non fatale + mortalità per cause cardiovascolari + ictus + AMI †	2,1%	2,3%	10,0%
Sanguinamenti maggiori	0,2%	0,1%	0,5%
Sang. minori ma clin. rilevanti	3,0%	4,2%	2,3%
Sang. maggiori + minori ma clin. rilevanti	3,2%	4,3%	2,7%
TEV fatale e non fatale + mortalità cardiovascolare + ictus + IMA + sanguinamenti maggiori †	2,4%	2,5%	10,4%

†superiorità dimostrata vs placebo per entrambi i dosaggi di apixaban

Tabella 15. Principali caratteristiche dello studio Hokusai-VTE

Obiettivo: dimostrare non inferiorità (NI) di edoxaban vs warfarin. Limite di NI: HR = 1.5	
P	<p>8240 pz con diagnosi obiettiva di TVP acuta/sintomatica della vena poplitea, femorale o iliaca e/o embolia polmonare acuta/sintomatica</p> <p>Età media: 56 (13% ≥ 75)</p> <p>43% donne</p> <p>Clearance creatinina tra 30 e 50 ml/min: 7%</p> <p>Dosaggio ridotto: 18% (pz con ridotta funzionalità renale o basso peso)</p> <p>Cause di TVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Non provocata: 66% •Fattore di rischio temporaneo: 28% •Tumore: 9% •Precedente evento tromboembolico: 18% <p>Esclusi se: clearance della creatinina < 30 ml/min; uso doppia antiaggregazione o aspirina > 100 mg/die; uso di eparina nelle ultime 48 ore o uso di AVK (> 1 dose)</p>
I	•Edoxaban 60 mg 1 volta/die (30 mg 1 volta/die se necessità di dose ridotta)
C	•Warfarin (INR 2-3)
O	•Recidiva di TVP + EP non fatale (eventi sintomatici e valutati da un comitato indipend) •Sanguinamenti maggiori o «non maggiori» ma clinicamente rilevanti
T	3-12 mesi

Tabella 16. Principali risultati dello studio Hokusai-VTE

Esito	Edoxaban (n=4118)	Warfarin (n=4122)	Hazard ratio (95% IC)
Recidiva TEV o mortalità TEV correlata	3,2%	3,5%	0,89 (0,70-1,13)
Sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti	8,5%	10,3%	0,81 (0,71-0,94)
Sanguinamenti maggiori	1,4%	1,6%	0,84 (0,59-1,21)
Sanguinamenti “non maggiori” ma clinicamente rilevanti	7,2%	8,9%	0,80 (0,68-0,93)