

*Documento PTR n. 176 relativo a*

**NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI**  
*(DABIGATRAN, RIVAROXABAN E APIXABAN)*  
**NELLA PROFILASSI DEL TEV**  
**IN PAZIENTI SOTTOPOSTI**  
**AD ARTROPROTESI DI ANCA O**  
**GINOCCHIO IN ELEZIONE**

*Aprile 2013*

## NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: DABIGATRAN ETEXILATO, RIVAROXABAN, APIXABAN

### Indicazioni registrate (riportate in modo non letterale)

Prevenzione primaria di episodi tromboembolici (TEV) in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio

### ATC

B01AE07 *Dabigatran etexilato*

B01AF01 *Rivaroxaban*

B01AF02 *Apixaban*

### Regime di fornitura:

Ricetta limitativa non ripetibile (RNRL) con prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti:

*Dabigatran etexilato*: ematologo, ortopedico

*Rivaroxaban e Apixaban*: ematologo, ortopedico, anestesista, internista

**Classe di rimborsabilità:** A/PHT

**Procedura registrazione:** centralizzata europea

**Prezzo** (fonte FARMADATI, aggiornamento n. 45 del 31 gennaio 2013)

<i>Dabigatran etexilato</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>
10 cps 75 mg o 100 mg: € 21,04* - € 34,73 <sup>§</sup>	5 cpr 10 mg: € 22,13* - € 36,53 <sup>§</sup>	10 cpr 2,5 mg: € 16,52* - € 27,26 <sup>§</sup>
30 cps 75 mg o 110 mg: € 63,13* - € 104,19 <sup>§</sup>	10 cpr 10 mg: € 44,27* - € 73,06 <sup>§</sup>	20 cpr 2,5 mg: € 33,03* - € 54,51 <sup>§</sup>
	30 cpr 10 mg: € 132,81* - € 219,19 <sup>§</sup>	60 cpr 2,5 mg: € 99,09* - € 163,54 <sup>§</sup>

\* Prezzo ex factory (IVA esclusa)

§ Prezzo al pubblico (IVA inclusa)

### Trattamento di riferimento disponibile

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una complicanza potenzialmente grave del postoperatorio, in particolare della chirurgia ortopedica maggiore tra cui rientrano le artroprotesi di anca o ginocchio.

La profilassi viene attuata mediante la somministrazione per via sottocutanea di farmaci che interferiscono con la coagulazione, tra cui i farmaci di scelta sono attualmente rappresentati dalle eparine a basso peso molecolare (EBPM). In alternativa, vengono impiegati il fondaparinux e le eparine non frazionate (eparina calcica).

### Meccanismo d'azione

Dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono i 3 nuovi anticoagulanti orali (NAO) attualmente disponibili per la prevenzione del TEV in artroprotesi elettiva di anca o ginocchio. Interferiscono con la cascata della coagulazione anche se in passaggi diversi:

- dabigatran è un Inibitore diretto, competitivo e reversibile della trombina (fattore IIa).
- rivaroxaban e apixaban sono inibitori diretti e altamente selettivi, dose-dipendenti, del fattore Xa.

La Tabella 1 riassume le caratteristiche farmacocinetiche dei 3 NAO.

### Evidenze disponibili per i farmaci in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia dei NAO nella profilassi della TEV in artroprotesi di anca o ginocchio è stata valutata nell'ambito di studi randomizzati controllati di non inferiorità verso enoxaparina. In alcuni studi, qualora fosse stata dimostrata la non inferiorità, veniva testata la superiorità.

La tabella A riassume i principali studi disponibili per i 3 farmaci.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella A. Principali studi che hanno valutato i NAO nella profilassi del TEV negli interventi elettivi di artroprotesi di anca / ginocchio

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Studi inclusi nei dossier registrativi</b>		
<b>Artroprotesi ginocchio</b>		
RE-MODEL <sup>1</sup> (2.076 pz)	RECORD 3 <sup>7</sup> (2.531 pz)	ADVANCE 2 <sup>10</sup> (3.057 pz)
RE-MOBILIZE <sup>2</sup> (2.615 pz) (studio di supporto)	---	ADVANCE 1 <sup>9</sup> (3.195 pz) (studio di supporto)
<b>Artroprotesi anca</b>		
RE-NOVATE <sup>3</sup> (3.494 pz)	RECORD 1 <sup>5</sup> (4.541 pz)	ADVANCE 3 <sup>11</sup> (5.407 pz)
	RECORD 2 <sup>6</sup> (2.509 pz) (studio di supporto)	
<b>Studi NON inclusi nei dossier registrativi</b>		
RE-NOVATE II <sup>4</sup> (2.055 pz) <b>(Artroprotesi anca)</b>	RECORD 4 <sup>8</sup> (3.148 pz) <b>(artroprotesi ginocchio; studio di supporto)</b>	----

Gli RCT che hanno valutato i NAO nella profilassi del TEV in artroprotesi di anca/ginocchio sono illustrati in maggior dettaglio nelle Tabelle delle evidenze riportate in allegato alla presente scheda di valutazione.

### Esiti valutati

L'esito primario di efficacia era composito, sostanzialmente simile in tutti gli studi, e costituito da trombosi venose profonde (TVP) sintomatiche/segni di TVP alla venografia e/o embolia polmonare (EP) + mortalità per tutte le cause.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati la frequenza di TEV maggiore (TVP prossimale ed EP) e di TEV sintomatico.

L'esito primario di sicurezza era rappresentato in tutti gli studi dalla frequenza di sanguinamenti maggiori/clinicamente rilevanti<sup>1</sup>. Non sono stati pubblicati studi di confronto diretto tra i NAO.

<sup>1</sup> La definizione di sanguinamento maggiore o sanguinamento clinicamente rilevante utilizzata negli studi che hanno valutato i NAO è in gran parte sovrapponibile ed è riportata nell'Allegato 2.  
Documento approvato nella seduta della CRF del 23 Aprile 2013

### Risultati degli studi

**Dabigatran vs enoxaparina.** In 3 dei quattro studi che ne hanno valutato l'efficacia<sup>1,3,4</sup>, dabigatran è risultato non inferiore ad enoxaparina in termini di percentuale di pazienti in cui è occorso l'esito primario composito di efficacia mentre in uno studio (RE-MOBILIZE)<sup>2</sup> la non inferiorità non è stata dimostrata.

Per quanto riguarda il rischio emorragico, negli studi non sono emerse differenze statisticamente significative tra dabigatran ed enoxaparina.<sup>1-4</sup>

**Rivaroxaban vs enoxaparina.** In tutti e 4 gli RCT rivaroxaban è risultato superiore ad enoxaparina per quanto riguarda l'esito primario di efficacia.<sup>5-8</sup> Non vi sono state differenze statisticamente significative in termini di frequenza di sanguinamenti maggiori o di sanguinamenti maggiori + sanguinamenti clinicamente rilevanti.

Va, tuttavia, considerato che nello studio RECORD 2<sup>6</sup> la durata media del trattamento con enoxaparina è stata più breve rispetto a quella di rivaroxaban (12,4 gg. vs 33,5 gg.) e, pertanto, il risultato potrebbe essere stato influenzato da tale differenza.

**Apixaban vs enoxaparina.** Apixaban è risultato superiore ad enoxaparina in termini di percentuale di pazienti in cui è occorso l'esito primario composito di efficacia nei due studi registrativi.<sup>10,11</sup>

Nello studio ADVANCE 1, ritenuto dall'EMA di supporto, in quanto è stato utilizzato il dosaggio in uso in USA di enoxaparina (30 mg due volte die), la non inferiorità non è, invece, stata dimostrata.<sup>9</sup> Tale risultato sembra essere imputabile principalmente ad una differenza statisticamente significativa, anche se piccola in termini assoluti, a sfavore di apixaban negli eventi di embolia polmonare. Gli autori hanno attribuito il mancato raggiungimento dell'endpoint primario a una minore incidenza di eventi tromboembolici (~8%) rispetto all'atteso (~16%).

Per quanto riguarda il rischio emorragico, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra apixaban ed enoxaparina in ADVANCE 2 e ADVANCE 3, mentre nello studio ADVANCE 1 il rischio relativo di sanguinamenti maggiori + non maggiori ma clinicamente significativi e di sanguinamenti maggiori è risultato significativamente inferiore con apixaban.

### Revisioni sistematiche

Sono state reperite quattro<sup>12-15</sup> revisioni sistematiche che hanno valutato l'efficacia dei NAO nella profilassi del TEV dopo un intervento elettivo di artroprotesi di anca / ginocchio.

Di queste ne sono state selezionate due<sup>12,13</sup> in quanto:

- una non era pertinente (ha incluso anche studi di confronto diretto tra altri trattamenti,

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- es. tra EBPM o tra EBPM e anticoagulanti orali di vecchia generazione)<sup>14</sup>
- una perchè ha incluso un minor numero di RCT<sup>15</sup>

Di seguito sono sintetizzati i risultati delle 2 revisioni selezionate:

La revisione di Loke (2011)<sup>12</sup> ha incluso 3 dei 4 studi principali pubblicati su dabigatran (manca il RENOVATE II perché non ancora pubblicato al momento di stesura della revisione) e 3 dei 4 studi principali che hanno valutato rivaroxaban (RECORD 2 non è stato incluso per la diversa durata del trattamento nei 2 bracci) + altri 3 RCT di piccole dimensioni (200-300 pz) e breve durata (5-9 gg.; inferiore a quella registrata). Dei 3 studi rimanenti, in 2 la posologia di rivaroxaban (5mg BID) era diversa da quella registrata.

In base ai risultati della revisione, non vi sono differenze statisticamente significative tra dabigatran ed enoxaparina in termini di esito primario; mentre per rivaroxaban la differenza verso enoxaparina è risultata statisticamente significativa.

Per quanto riguarda il rischio emorragico, non è risultato significativamente diverso con i due NAO rispetto ad enoxaparina.

La revisione di Gomez-Outes (2012)<sup>13</sup> ha incluso tutti e 4 gli studi principali pubblicati che hanno valutato dabigatran; tutti e 4 gli studi principali pubblicati che hanno valutato rivaroxaban + altri 4 studi di fase II; i 3 studi principali che hanno valutato apixaban + un quarto studio di fase II.

L'esito primario di efficacia era composito (TVP sintomatiche + EP sintomatiche).

La revisione sistematica ha valutato efficacia e sicurezza dei 3 NAO vs enoxaparina e tra loro sia in termini di frequenza di eventi relativa che assoluta.

In base ai risultati della revisione, il rischio relativo di TEV sintomatico è risultato significativamente inferiore con i NAO vs enoxaparina. Il peso maggiore nel risultato è dato dal rivaroxaban, che è l'unico fra i 3 NAO per cui il rischio relativo si è ridotto in modo statisticamente significativo rispetto alla enoxaparina (RRA 0,5%, [95% CI 0,1-0,9] NNT calcolato: 200).

Il rischio relativo di sanguinamenti maggiori + sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti (esito primario di sicurezza) è risultato non significativamente diverso per i NAO rispetto ad enoxaparina.

Considerando le singole molecole l'esito primario di sicurezza vs enoxaparina è risultato:

- significativamente inferiore per apixaban. La differenza in termini assoluti di eventi tra i 2 farmaci è, tuttavia, piccola (-0,8% a favore di apixaban; NNH calcolato: 125)

- significativamente maggiore per rivaroxaban. La differenza assoluta di eventi tra i 2 farmaci è pari allo 0,9% in più con rivaroxaban (NNH calcolato: 111)

- non significativamente diverso con dabigatran.

Nel complesso i NAO non hanno comportato un rischio diverso dall'enoxaparina dell'esito composito formato da TEV sintomatico + sanguinamenti maggiori + mortalità totale (*net clinical endpoint*; principale esito secondario valutato nella revisione). Tale risultato vale anche per i singoli confronti.

Per quanto riguarda gli esiti principali i risultati dei confronti indiretti tra i singoli NAO hanno evidenziato:

### *TEV sintomatico*

Nessuna differenza statisticamente significativa tra rivaroxaban vs dabigatran o apixaban e dabigatran vs apixaban.

### *Sanguinamenti clinicamente rilevanti*

La differenza assoluta nella frequenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti non è risultata statisticamente significativa per rivaroxaban vs dabigatran, mentre il rischio assoluto è risultato significativamente maggiore per rivaroxaban vs apixaban e significativamente inferiore per apixaban vs dabigatran.

### *Sanguinamenti maggiori e net clinical endpoint (VTE sintomatica + sanguinamenti maggiori + mortalità tot.)*

La differenza assoluta nella frequenza di sanguinamenti maggiori non è risultata statisticamente significativa fra i 3 NAO. Lo stesso vale per il net clinical endpoint

### Limiti degli studi sui NAO

Per nessuno dei 3 farmaci, gli studi rispettano le raccomandazioni riportate nelle linee guida EMA sulla tipologia di trial da condurre per valutare i farmaci per la profilassi del rischio tromboembolico durante e dopo la chirurgia, secondo cui in almeno uno studio l'endpoint primario ottimale è rappresentato dalla frequenza di eventi di TEV (endpoint valutato invece come secondario di efficacia).<sup>16</sup>

L'endpoint primario degli studi era costituito da esiti sia clinicamente rilevanti che non (es. TEV asintomatica accertata tramite venografia).

Un terzo circa dei pazienti arruolati negli studi è stato escluso dall'analisi di efficacia (ragioni principali: venografia non eseguita / risultato non interpretabile / tempistica non rispettata; chirurgia non eseguita; valutazione TEV non adeguata) e questo rende meno forti i risultati ottenuti.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Negli studi in cui è stata valutata la superiorità, non è, inoltre, chiaro se l'analisi di superiorità, in caso di non inferiorità dimostrata, sia stata effettuata sulla popolazione *intention to treat*, come si dovrebbe, oppure su quella *per protocol*: data la grande quantità di pazienti non valutabili per l'endpoint primario, conoscere il tipo di analisi condotta sarebbe stato un elemento di considerevole importanza.

### Linee Guida

Le Linee guida della American College of Chest Physicians recentemente pubblicate sulla profilassi del TEV in chirurgia ortopedica raccomandano di preferire le EBPM nella profilassi del TEV in artroprotesi elettiva di anca / ginocchio.<sup>17</sup>

I NAO vengono collocati tra i farmaci di seconda scelta nei pazienti che rifiutano l'iniezione o i mezzi di compressione intermittente.

### Technology Assessment (TA)

Il NICE ha prodotto singoli TA per ciascun NAO.<sup>18-20</sup>

Apixaban, dabigatran e rivaroxaban rappresentano una opzione per la prevenzione del TEV in pazienti adulti sottoposti a chirurgia elettiva di anca e ginocchio. Non ci sono evidenze sufficienti per stabilire se apixaban sia più o meno efficace di dabigatran e rivaroxaban.<sup>20</sup>

### **Criticità relative all'uso degli anticoagulanti nella pratica clinica**

#### **Uso con l'anestesia locoregionale**

Nella pratica clinica attuale gli interventi di artroprotesi elettiva di anca o ginocchio vengono prevalentemente eseguiti sfruttando l'anestesia locoregionale<sup>2</sup> associata o meno all'anestesia generale.

Inoltre, è pratica corrente ricorrere al posizionamento di un catetere in situ per l'analgia post operatoria: l'analgia mediante catetere perineurale, è attualmente una tecnica diffusa essendosi dimostrata efficace come l'analgia peridurale e/o l'infusione continua di morfina ma gravata da minori effetti collaterali.

La tempistica della somministrazione dell'anticoagulante rispetto al posizionamento e alla rimozione del catetere a permanenza deve essere definita per ogni farmaco per il rischio potenziale di complicanze emorragiche al momento della rimozione del catetere.

---

<sup>2</sup> Anestesia locoregionale: comprende l'anestesia neurassiale (anestesia spinale ed epidurale) ed i blocchi nervosi periferici (es. anestesia perineurale)

Nei pazienti in cui si utilizza l'analgia mediante catetere perineurale, occorre considerare quanto raccomandato dalle principali Linee Guida delle Società anestesiolgiche.

Secondo la ACCP<sup>21</sup>, la ASRA<sup>22</sup> e la Società Europea di Anestesiologia,<sup>23</sup> per i pazienti sottoposti a blocchi nervosi periferici profondi si raccomandano le stesse precauzioni adottate per le tecniche neuroassiali nel caso si somministrino una tromboprofilassi con anticoagulanti.

Solo il gruppo di lavoro linee guida della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) afferma che è "fondamentale il rispetto del timing in caso di anestesia peridurale e subaracnoidea mentre non evidenzia problemi in caso di blocchi perineurali".<sup>24</sup>

Rispetto a tale problematica per i farmaci anticoagulanti disponibili si possono fare le seguenti osservazioni.

#### **a. Nuovi anticoagulanti orali**

- per dabigatran, l'uso con cateteri a permanenza non è, di fatto consentito, secondo quanto riportato nelle avvertenze contenute in scheda tecnica<sup>25</sup> ("*dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran*") (vedi Tabella 2).

- per quanto riguarda gli altri 2 anticoagulanti orali, le schede tecniche riportano nelle avvertenze indicazioni sui tempi che devono intercorrere tra la somministrazione di una dose del farmaco e la rimozione del catetere a permanenza e tra la rimozione del catetere e la somministrazione della dose successiva del farmaco<sup>26,27</sup> (vedi Tabella 2). In entrambi i casi i tempi sono calcolati sulla base dell'emivita del farmaco in modo da minimizzare il rischio di sanguinamenti.

Secondo le LG per minimizzare il rischio di sanguinamento occorre attendere che siano trascorse almeno 2 emivite prima di rimuovere il catetere.<sup>23</sup> Vi sono quindi situazioni [es. pazienti anziani nei quali nel post operatorio può verificarsi una riduzione della funzione renale e quindi un allungamento dell'emivita di tali farmaci] in cui ciò comporta nella pratica l'esigenza di saltare una o più dosi dell'anticoagulante, con effetti non noti sull'efficacia.

Va, inoltre, sottolineato che in caso di puntura traumatica (rientra nella definizione, ad esempio, anche il sanguinamento accidentale durante il posizionamento del catetere):

- per rivaroxaban, secondo quanto riportato in scheda tecnica, la somministrazione, deve
- essere rimandata di 24 ore. Anche in questo caso, quindi si rende necessario omettere una dose del farmaco.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- per dabigatran e apixaban, le schede tecniche riportano che “Il rischio di ematomi epidurali o spinali può aumentare anche in caso di punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute” senza fornire indicazioni specifiche relativamente alla possibilità/tempistiche di somministrazione del farmaco (vedi tabella 2)

### b. Fondaparinux

La scheda tecnica<sup>28</sup> riporta che il rischio di ematomi epidurali o spinali può aumentare con l'uso post-operatorio di cateteri epidurali permanenti per cui di fatto l'uso con l'analgia perineurale pone le stesse problematiche evidenziate per i NAO.

### c. EBPM

Secondo quanto riportato nelle schede tecniche delle EBPM:

- di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 8 – 12 ore dall'ultima somministrazione della eparina e dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere, ovvero ulteriormente ritardate o non somministrate nel caso di aspirato emorragico durante il posizionamento iniziale dell'ago spinale o epidurale.
- la rimozione di un catetere epidurale “a permanenza” dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile dall'ultima dose eparinica profilattica (8-12 ore circa) eseguita in corso di anestesia.<sup>29</sup>

La posologia registrata in Europa per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica sostitutiva di anca/ginocchio in elezione prevede la somministrazione ogni 24 ore fino a quando il paziente non comincia a caricare sull'arto operato, per cui, di fatto, lo schema terapeutico delle EBPM non pone particolari problemi in caso di analgesia mediante catetere perineurale.

### Durata della profilassi con NAO in artroprotesi elettiva di ginocchio

La pratica clinica attuale e le raccomandazioni delle LG principali sulla profilassi del TEV in chirurgia ortopedica<sup>17</sup> prevedono un trattamento di 5 settimane anche nella artroprotesi elettiva di ginocchio analogamente a quanto avviene nella artroprotesi d'anca.

Per quanto riguarda la durata del trattamento prevista in scheda tecnica per i diversi NAO nella artroprotesi di ginocchio va osservato quanto segue:

- per dabigatran: il **trattamento deve iniziare** per via orale entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno **per un totale di 10 giorni**;
- per rivaroxaban: la scheda tecnica riporta che “la durata del trattamento dipende dal rischio individuale di tromboembolismo venoso, determinato dal tipo di intervento chirurgico ortopedico. ... Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore al ginocchio, **si raccomanda un trattamento di 2 settimane**”
- per apixaban: “la durata **raccomandata** del trattamento è da **10 a 14 giorni**”.

Pertanto, teoricamente solo per rivaroxaban ed apixaban la scheda tecnica consente di protrarre la profilassi del TEV oltre le 2 settimane in artroprotesi elettiva del ginocchio. Va tuttavia osservato che negli RCT che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei 3 NAO per questa indicazione, la durata del trattamento non ha superato le 2 settimane (vedi Tabelle delle evidenze in Allegato 1).

### Antidoti

Il sanguinamento nel postoperatorio è un'evenienza poco frequente, ma può essere potenzialmente grave ed indurre a revisione chirurgica.

Attualmente, non vi sono dati consolidati su come antagonizzare l'effetto anticoagulante dei NAO in caso di sanguinamento.

### Sicurezza

In base ai dati disponibili, non sembrano emergere differenze significative tra i NAO ed enoxaparina in termini di sanguinamenti maggiori / sanguinamenti clinicamente rilevanti.<sup>12,13</sup>

Non sono stati segnalati casi di trombocitopenia da NAO.

Come si può vedere dalla Tabella 3 per questo tipo di farmaci l'uso nei pazienti con insufficienza renale può essere problematico. Si tratta, pertanto, di farmaci non maneggevoli in questa tipologia di pazienti.

### Costo della terapia

*(elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto).*

Il costo di un ciclo di trattamento di 5 settimane con dabigatran alla posologia registrata (110 mg il 1° gg; poi 220 mg QD) è di 145,20 €; con rivaroxaban (10mg QD) è di 154,95 €; con apixaban (2,5mg BID) è di 115,60 €.

**CONCLUSIONI**

Alla luce delle evidenze disponibili e sulla base di quanto sopra esposto, la CRF ritiene che:

- nell'ambito dei farmaci antitrombotici disponibili e registrati per la profilassi del TEV in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia sostitutiva elettiva di anca o ginocchio (EBPM, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban, apixaban), le EBPM continuano a rappresentare i farmaci di riferimento;
- nel valutare l'impiego dei NAO occorre porre particolare attenzione alle seguenti condizioni cliniche: precedente manifestazione di trombocitopenia da eparina, alterata funzionalità renale anche in rapporto all'età del paziente, tipo di analgesia post-operatoria che si intende utilizzare;
- l'impiego dei NAO sia sconsigliato per la prevenzione degli eventi trombotici nei pazienti in terapia anticoagulante orale e candidati ad interventi di chirurgia ortopedica.

La CRF inoltre vincola la prescrizione dei tre NAO alla compilazione di una Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) e ne riserva la distribuzione in esclusiva erogazione diretta.

Infine raccomanda alle Commissioni di AV di rendere disponibile per l'uso in chirurgia ortopedica uno solo dei tre NAO al fine di evitare il rischio di errori terapeutici.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### BIBLIOGRAFIA

1. Eriksson BI et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 2178–85.
2. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
3. Eriksson BI et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
4. Eriksson BI et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-9.
5. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
6. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
7. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
8. Turpie AG et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
9. Lassen MR et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
10. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
11. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
12. Loke YK et Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36:111-24.
13. Gómez-Outes A et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675 doi: 10.1136/bmj.e3675
14. Cohen A et al. The Efficacy and Safety of Pharmacological Prophylaxis of Venous Thromboembolism Following Elective Knee or Hip Replacement: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012; 18:611-27.
15. Nieto JA et al. Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: Pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thrombosis Research* 2012; 130:183–91.
16. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr. 31 maggio 2008.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003301.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003301.pdf)
17. Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2)(Suppl):e278S–e325S.
18. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. NICE technology appraisal guidance 157. Rev Giugno 2011.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA157Guidance.pdf>
19. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 170. Rev Febbraio 2012.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12133/43811/43811.pdf>
20. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 245. Gennaio 2012.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13648/57895/57895.pdf>



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

21. Geerts WH et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008; 133:381S–453S.
22. Horlocker TT et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med 2010;35: 64-101.
23. Gogarten W et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010;27:999–1015.
24. Gruppo di lavoro Linee Guida SIOT. La prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica sostitutiva dell'anca e del ginocchio. Banca dati comparativa tra Linee Guida e raccomandazioni per la pratica clinica. GIOT 2011; 37:162-82.
25. Pradaxa®. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati [accesso: aprile 2013]
26. Xarelto®. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati [accesso: aprile 2013]
27. Eliquis®. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati [accesso: aprile 2013]
28. Arixtra®. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati [accesso: aprile 2013]
29. Eparine a basso peso molecolare. Schede tecniche. Fonte: FarmaDati [accesso: aprile 2013]

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 1. Caratteristiche farmacocinetiche dei NAO

	Dabigatran etexilato	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Forma attiva del p.a.</b>	Profarmaco convertito nella forma attiva mediante idrolisi, catalizzata da esterasi, nel plasma e nel fegato.	Farmacologicamente attivo.	
<b>Meccanismo d'azione</b>	Inibizione della trombina libera, della trombina legata a fibrina e dell'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.	Inibizione del Fattore Xa con interruzione delle vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione.	
<b>Assorbimento</b>		Indipendente dal cibo	
<b>Biodisponibilità assoluta</b>	circa 6,5% <i>(le cps NON possono essere aperte poiché la biodisponibilità orale può aumentare del 75%)</i>	> 80%	50%
<b>Parametri cinetici</b>	<b>Cmax:</b> 6 h dall'intervento il 1° giorno; 2 h dalla somm. nei gg. successivi <b>Legame P plasmatiche:</b> 34-35% <b>T1/2 medio terminale:</b> 17 h per dosi multiple (pz sottoposti a chir. ortopedica maggiore)	<b>Cmax:</b> 2-4 h dalla somm. <b>Legame P plasmatiche:</b> 92%-95% <b>T1/2 medio terminale:</b> 9 h (adulti sani); 12 h (> 75 aa.)	<b>Cmax:</b> 3-4 h dalla somm. <b>Legame P plasmatiche:</b> 87% <b>T1/2 medio terminale:</b> 12 h
<b>Metabolismo e eliminazione</b>	Eliminato principalmente immodificato nelle urine (85%).	Metabolizzato tramite Citocromo P450 (principalmente CYP3A4, CYP2J2). Circa 2/3 della dose somministrata subisce degradazione metabolica. Metà viene eliminata per via renale, l'altra metà per via fecale.	Metabolizzato tramite Citocromo P450 (principalmente CYP3A4, CYP3A5). Circa il 25% della dose è stata rilevata come metaboliti, la maggioranza riscontrata nelle feci. L'escrezione renale di apixaban rappresenta circa il 27% della clearance totale.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 2. Impiego in concomitanza con tecniche di anestesia neurassiale**

**Anestesia spinale/anestesia epidurale/iniezione lombare:** le schede tecniche di tutti e 3 i NAO riportano una avvertenza per l'uso in pz sottoposti ad anestesia locale per via spinale/epidurale o lombare con differenze per quanto riguarda le tempistiche di rimozione del catetere. La seguente tabella riporta un confronto tra i 3 farmaci relativamente a questo aspetto:

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Anestesia spinale/epidurale iniezione lombare</b>	<b>Dopo la rimozione</b> di un catetere, deve trascorrere un intervallo di <b>almeno 2 h</b> prima della somministrazione della 1° dose di dabigatran etexilato.	..... Il catetere epidurale non deve essere rimosso prima di 18 h dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban. La dose successiva di rivaroxaban deve essere somministrata <b>non prima di 6 h dopo la rimozione del catetere</b> . In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 h.	I cateteri epidurali o intratecali a permanenza devono essere <b>rimossi almeno 5 h prima della 1° dose</b> . Non c'è esperienza clinica con l'uso di apixaban con cateteri intratecali o epidurali a permanenza. Nel caso ci sia questa necessità, in base ai dati di farmacocinetica, devono trascorrere <b>20–30 h</b> (cioè 2 volte l'emivita) <b>tra l'ultima dose di apixaban e la rimozione del catetere</b> . La dose successiva di apixaban deve essere somministrata almeno 5 h dopo la rimozione del catetere. Come con tutti i NAO, l'esperienza in caso di blocco neuroassiale è limitata, e si raccomanda quindi estrema cautela nell'uso di apixaban in presenza di blocco neuroassiale.

**Tabella 3. impiego nell'insufficienza renale (secondo scheda tecnica)**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>IR grave:</b>			
CLCr < 15 ml/min	controindicato	sconsigliato	non raccomandato
CLCr 15-29 ml/min	controindicato	cautela	cautela
<b>IR moderata:</b>			
CLCr 30-50 ml/min	riduzione della dose	non necessario aggiustamento della dose	non necessario aggiustamento della dose
<b>IR lieve:</b>			
CLCr 50 ≤ 80 ml/min	non necessario aggiustamento della dose	non necessario aggiustamento della dose	non necessario aggiustamento della dose

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Allegato 1. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	Dabigatran etexilato (PRADAXA®)	Rivaroxaban (XARELTO®)	Apixaban (ELIQUIS®)
<b>Documenti registrativi</b>	EPAR EMA	EPAR EMA	EPAR EMA
<b>Pubmed*</b>	4 RCT (di cui 3 compresi nel dossier registrativo e uno pubblicato successivamente)	4 RCT (tutti compresi nel dossier registrativo)	3 RCT di fase III (registratori, di cui uno di supporto)  1 <i>pooled analysis</i> (dei 2 studi registratori pilota)
<b>Cochrane Library</b>	2 RS che hanno confrontato i NAO con enoxaparina		
<b>Linee Guida</b>	ACCP 2012		
<b>Technology Assessment</b>	NICE		

\*keywords utilizzate per la ricerca in PubMed: "dabigatran etexilate" o "rivaroxaban" o "apixaban" AND "thromboprophylaxis" AND "knee" OR "hip". Limiti: Randomized Controlled Trial, Humans, Adult: 19+ years

keywords utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: "dabigatran" o "rivaroxaban" o "apixaban"

NB: si riportano solo i risultati pertinenti alla valutazione oggetto del presente documento

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Tabelle delle evidenze

#### 1. Dabigatran

##### Principali studi

ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA		ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO	
<b>RE-NOVATE</b> Margine di non inferiorità: 7,7% n=3.494	<b>RE-NOVATE II</b> Margine di non inferiorità: 7,7%* n=2.055	<b>RE-MODEL</b> Margine di non inferiorità: 9,2% n=2.101	<b>RE-MOBILIZE</b> Margine di non inferiorità: 9,2% n=2.596
<b>P</b> Età media: 64 aa.; 56% F; peso medio: 79 kg <b>Tipo di anestesia:</b> 31% dei pz solo generale; 66,7% solo neurassiale; 8,6% combinata (blocco periferico + anest. generale o neurassiale) <b>Durata chirurgia (media):</b> 89 min. <b>Tempo medio alla 1° dose di dabigatran:</b> 3,4 ore	Età media: 62 aa.; 51,8% donne; peso medio: 79,5 kg <b>Tipo di anestesia:</b> 23% dei pz solo generale; 71,7% solo regionale (eg. spinale, epidurale, blocco del plesso lombare, altri tipi di anestesia locale); 5,4% generale + regionale <b>Durata chirurgia (mediana):</b> 79 min. <b>Tempo mediano alla 1° dose di dabigatran:</b> 2,8 ore	Età media: 68 aa.; 66% F; peso medio: 82 kg <b>Tipo di anestesia:</b> 22,7% dei pz solo generale; 48% solo neurassiale; 29,3% combinata (blocco periferico + anest. generale o neurassiale) <b>Durata chirurgia (media):</b> 91 min. <b>Tempo medio alla 1° dose di dabigatran:</b> 3,5 ore	Età media: 66 aa.; 58% donne; peso medio: 88 kg <b>Tipo di anestesia:</b> 53% dei pz solo generale; 46,5% solo neurassiale (spinale); 0,6% altro <b>Durata chirurgia (mediana):</b> 91 min. <b>Tempo medio alla 1° dose di dabigatran:</b> 9,6 ore
<b>I</b> <b>Dabigatran 150 mg</b> (2 x 75 mg) per os QD (n=1174; 74% valutati) <b>Dabigatran 220 mg</b> (2 x 110 mg) per os QD (n=1157; 76% valutati)	<b>Dabigatran 220 mg</b> (2 x 110 mg) per os QD (n=1036; 76% valutati)	<b>Dabigatran 150 mg</b> (2 x 75 mg) per os QD (708 pz, di cui il 74% valutati) <b>Dabigatran 220 mg</b> (2 x 110 mg) per os QD (694 pz; 72,5% valutati)	<b>Dabigatran 150 mg</b> (2 x 75 mg) per os QD (871 pz) <b>Dabigatran 220 mg</b> (2 x 110 mg) per os QD (857 pz)
<b>C</b> <b>Enoxaparina 40 mg s.c. QD</b> (n=1162; 77% valutati)	<b>Enoxaparina 40 mg s.c. QD</b> (n=1019; 77% valutati)	<b>Enoxaparina 40 mg s.c. QD</b> (699 pz; 73,2% valutati)	<b>Enoxaparina 30 mg s.c. QD</b> (868 pz)
<b>O</b> <b>Efficacia:</b> <b>1rio:</b> TEV totale (% TVP sintomatica. e asintomatica + EP non fatale) + mortalità totale durante il trattamento <b>2rio:</b> TEV maggiore (TVP prossimale sintomatica / segni di TVP prossimale alla venografia e/o PE) + mortalità TEV-correlata durante il trattamento. <b>Altri esiti 2ri valutati durante il trattamento:</b> TVP prossimale, mortalità totale	<b>1rio di sicurezza:</b> sanguinamenti maggiori durante il trattamento <b>Principale esito 2rio valutato nel follow-up</b> (3 mesi ± 7 gg. dopo la chirurgia): TEV totale + mortalità totale.	<b>Efficacia:</b> <b>1rio:</b> TEV totale (% TVP sintomatica. e asintomatica + EP non fatale) + mortalità totale durante il trattamento <b>2ari rilevanti:</b> esito composito di TEV maggiore (TVP prossimale + EP) + mortalità TEV-correlata, TVP prossimale, TEV totale e mortalità totale durante il follow-up, TVP sintomatica, mortalità totale	<b>1rio di sicurezza:</b> sanguinamenti maggiori + non maggiori clinicamente rilevanti e minori durante il trattamento
<b>T</b> <b>Trattamento:</b> 33 gg. <b>Durata studio**:</b> 94 gg.	<b>Trattamento:</b> 32 gg. <b>Durata studio**:</b> 92 gg.	<b>Trattamento:</b> 6-10 gg. (mediana: 8 gg.) <b>Durata studio**:</b> 3 mesi	<b>Trattamento:</b> 14 gg. <b>Durata studio**:</b> 3 mesi

\*se raggiunta, valutata superiorità

\*\*incluso il follow-up

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### RENOVATE, RENOVATE II – Risultati (efficacia)

	ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA				
	RENOVATE			RENOVATE II	
	D 220 mg	D 150 mg	E 40 mg	D 220 mg	E 40 mg
<b>TVP sintomatica/ segni di TVP alla venografia o EP+mortalità tutte le cause (primario)</b>	6%	8,6%	6,7%	7,7%	8,8%
<b>Δ RA [IC 95%]</b>	-0,7% [da -2,9% a +1,6%]* <sup>§</sup>	+1,9% [da -0,6% a +4,4%]* <sup>§</sup>	---	-1,1% [da -3,8% a +1,6%]* <sup>§</sup>	
<b>TEV maggiore + mortalità TEV correlata (secondario)</b>	3,1%	4,3%	3,9%	2,2%	4,2%
<b>Δ RA [CI 95%]</b>	-0,8% [da -2,5% a +0,8%]	+0,4% [da -1,5% a +2,2%]	---	-1,9% [da -3,6% a -0,2%]	
<b>TVP prossimale</b>	2,0%	3,2%	3,5%	2,1%	3,9%
<b>Δ RA [CI 95%]</b>	n.r.**	n.r. **	---	-1,8% [da -3,5% a -0,1%]	
<b>Morte per qualsiasi causa</b>	0,3%	0,3%	0%	0,0%	0,1%

\*RENOVATE: p<0,0001

RENOVATE II: p=0,43

<sup>§</sup>Non inferiorità raggiunta (margine di non inferiorità: 7,7%)

\*\* dato riportato solo in termini quantitativi; nessuna valutazione statistica

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### RE-MODEL E RE-MOBILIZE – Risultati (efficacia)

	ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO					
	RE-MODEL			RE-MOBILIZE		
	D 220 mg	D 150 mg	E 40 mg	D 220 mg	D 150 mg	E 60 mg
<b>TEV totale+mortalità tutte le cause (primario)</b>	36,4%	40,5%	37,7%	31,1%	33,7%	25,3%
<b>Δ RA [IC 95%]</b>	-1,3% [da -7,3% a +4,6%]* <sup>§</sup>	+2,8% [da -3,1% a +8,7%]* <sup>§</sup>	---	5,8% [da +0,8 a +10,8]	8,4% [da +3,4 a +13,3%]	---
<b>TEV maggiore + mortalità TEV correlata (secondario)</b>	2,6%	3,8%	3,5%	3,4%	3,0%	2,2%
<b>Δ RA [CI 95%]</b>	-1,0% [da -3,1% a +1,2%]	+0,3% [da -2,0% a +2,6%]	---	1,2% [da -0,7 a +3,0]	0,8% [da -0,9 a +2,5]	---
<b>TVP prossimale</b>	2,6%	3,1%	3,4%	2,3%	3,1%	1,6%
<b>TEV totale + mortalità da tutte le cause durante il follow-up</b>	0,6%	0,4%	0,3%	----	----	----
<b>TVP sintomatica</b>	0,1%	0,4%	1,2%	7 pz	6 pz	5 pz
<b>Morte per qualsiasi causa</b>	0,1%	0,1%	0,1%	---	---	---

\*REMODEL: p=0,003 per D220 vs E e p=0,0017 per D150 vs E

<sup>§</sup>Non inferiorità raggiunta (margine di non inferiorità: 9,2%)

REMOBILIZE: p=0,0234 per D 220 vs E e p=0,0009 per D 150 vs E

\*\* dato riportato solo in termini quantitativi; nessuna valutazione statistica

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### RENOVATE, RENOVATE II, RE-MODEL E REMOBILIZE – Risultati (sicurezza)

	ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA					ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO					
	RE-NOVATE			RE-NOVATE II		RE-MODEL			RE-MOBILIZE		
	D 220 mg	D 150 mg	E 40 mg	D 220 mg	E 40 mg	D 220 mg	D 150 mg	E 40 mg	D 220 mg	D 150 mg	E 60 mg
<b>Sanguinamenti maggiori<sup>°</sup></b>	2,0%	1,3%	1,6%	1,4% <sup>°</sup>	0,9%	1,5%	1,3%	1,3%	0,6%	0,6%	1,4%
<b>Sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti<sup>**</sup></b>	4,2%	4,7%	3,5%	2,3%	2,0%	5,9%	6,8%	5,3%	2,7%	2,5%	2,4%
<b>Sanguinamenti minori<sup>**</sup></b>	6,1%	6,2%	6,4%	6,0%	5,4%	8,8%	8,4%	9,9%	5,4%	5,2%	5,9%

<sup>°</sup>studi RE-NOVATE e RE-NOVATE II: la differenza tra dabigatran ed enoxaparina non è risultata statisticamente significativa; studi RE-MODEL e RE-MOBILIZE: il dato relativo ai sanguinamenti maggiori è riportato solo in termini quantitativi;

<sup>\*\*</sup> il dato è riportato solo in termini quantitativi; nessuna valutazione statistica. Per REMOBILIZE il dato relativo ai sanguinamenti minori è desumibile solo dal dossier registrativo EMA.



## 2. Rivaroxaban

### Principali studi

	ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA		ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO	
	<b>RECORD 1*</b> RCT non inferiorità n=4.591	<b>RECORD 2</b> RCT di superiorità n=2.509	<b>RECORD 3*</b> RCT non inferiorità n=2.531	<b>RECORD 4*</b> RCT non inferiorità n=3.148
<b>P</b>	Età media: ~ 65 aa. 55,5% donne; peso medio: 78,2 kg <b>Tipo di anestesia:</b> solo generale nel 29,5% dei pz; generale + regionale nel 10,2% dei pz; solo regionale nel 59,6% dei pz <b>Durata media della chirurgia:</b> 91 min. <b>Tempo medio alla somm. della 1° dose di dabigatran:</b> 3,4 ore	Età media: 61,5 aa. 53,7% donne; peso medio 74,8 kg <b>Tipo di anestesia:</b> solo generale nel 27,5% dei pz; generale + regionale nel 6,9% dei pz; solo regionale nel 64,2% dei pz <b>Durata media della chirurgia:</b> 94 min. <b>Tempo alla somm. della 1° dose di rivaroxaban:</b> 6-8 ore dal termine dell'intervento	Età media: ~ 67,6 aa. 68,3% donne; peso medio: 80,7 kg <b>Tipo di anestesia:</b> solo generale nel 19,1% dei pz; generale + regionale nel 15,8% dei pz; solo regionale nel 63,5% dei pz <b>Durata media della chirurgia:</b> 96,8 min. <b>Tempo alla somm. della 1° dose di rivaroxaban:</b> ?	Età media: ~ 64,5 aa.; 65% donne; peso medio: 84,5 kg <b>Tipo di anestesia:</b> solo generale nel 18,6% dei pz; generale + regionale nel 24,3% dei pz; solo regionale nel 57,1% dei pz <b>Durata media della chirurgia:</b> 100,3 min. <b>Tempo medio alla somm. della 1° dose di rivaroxaban:</b> 7,35 ore
<b>I</b>	n=2.266 (analisi di efficacia: 74%) Rivaroxaban 10 mg x 1 die	n=1.252 (analisi di efficacia: 69%) Rivaroxaban 10 mg x 1 die	n=1.254 (analisi di efficacia: 66%) Rivaroxaban 10 mg x 1 die	n=1.584 (analisi di efficacia: 61%) Rivaroxaban 10 mg x 1 die
<b>C</b>	n=2.275 (analisi di efficacia: 74%) Enoxaparina 40 mg x 1 die	n=1.257 (analisi di efficacia: 69%) Enoxaparina 40 mg x 1 die	n=1.277 (analisi di efficacia: 69%) Enoxaparina 40 mg x 1 die	n=1.564 (analisi di efficacia: 56%) Enoxaparina 40 mg x 1 die
<b>O</b>	<b>Primario di efficacia:</b> TEV totale (TVP distale e prossimale + EP non fatale) + mortalità per tutte le cause durante il trattamento*, **, ■, ■■ <b>Primario di sicurezza:</b> sanguinamenti maggiori durante il trattamento. <b>Secondari di efficacia rilevanti:</b> esito composito di TEV maggiore (TVP prossimale + EP non fatale) e mortalità TEV-correlata; TVP prossimale; TVP (prossimali, distali e qualunque sede); incidenza TEV sintomatico durante il trattamento e il follow-up; mortalità durante il follow-up			
<b>T</b>	<b>Trattamento con rivaroxaban:</b> 33,4 gg. <b>Trattamento con enoxaparina:</b> 33,7 gg. <b>Follow-up:</b> 30-35 gg dall'ultima dose	<b>Trattamento con rivaroxaban:</b> 33,5 gg. <b>Trattamento con enoxaparina:</b> 12,4 gg. <b>Follow-up:</b> 30-35 gg dall'ultima dose	<b>Trattamento con rivaroxaban:</b> 11,9 gg. <b>Trattamento con enoxaparina:</b> 12,5 gg. <b>Follow-up:</b> 30-35 gg dall'ultima dose	<b>Trattamento con rivaroxaban:</b> 11,7 gg. <b>Trattamento con enoxaparina:</b> 11 gg. <b>Follow-up:</b> 30-35 gg dall'ultima dose

\* Se raggiunta, valutata superiorità Entro 36 gg. dalla chirurgia (RECORD 1) \*\* Entro 30-42 gg. dalla chirurgia (RECORD 2) ■ Entro 13-17 gg. dalla chirurgia (RECORD 3) ■■ Entro 17 gg. dalla chirurgia (RECORD 4)

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3 E RECORD 4 - Risultati (efficacia)

	RECORD 1		RECORD 2		RECORD 3		RECORD 4	
	R 10 mg	E 40 mg	R 10 mg	E 40 mg	R 10 mg	E 40 mg	R 10 mg	E 40 mg
TEV totale + mortalità per tutte le cause (primario)	1,1%	3,7%	2,0%	9,3%	9,6%	18,9%	6,9%	10,1%
$\Delta$ RA [IC 95%]	-2,6% [da -3,6% a -1,5%]*		-7,3% [da -9,4% a -5,2%]		-9,2% [da -12,4% a -5,9%]*		-3,19% [da -5,67% a -0,71%]*	
TEV maggiore (secondario)	0,2%	2,0%	0,6%	5,1%	1,0%	2,6%	1,2%	2,0%
$\Delta$ RA [CI 95%]	-1,7% [da -2,5% a -1,0%]**		-4,5% [da -6,0% a -3,0%]**		-1,6% [da -2,8% a -0,4%]**		-0,8% [da -1,82% a +0,22%]	
TVP prossimale	0,1%	2,0%	0,6%	5,1%	1,1%	2,3%	3 pz	13 pz
$\Delta$ RA [CI 95%]	-1,9 [da -2,7 a -1,2]**		-4,5% [da -6,0 a -2,9%]**		-1,1% [da -2,3 a +0,1%]		---	
TEV sintomatico durante il trattamento	0,3%	0,5%	0,2%	1,2%	0,7%	2,0%	0,7	1,2
$\Delta$ RA [CI 95%]	-0,2 [da -0,6 a +0,1]		-1,0% [da -1,8 a -0,3%]**		-1,3 [da -2,2 a -0,4]**		-0,47 [da -1,16 a +0,23]	
Morte per qualsiasi causa durante il trattamento	0,3	0,3	0,2%	0,7%	0,0%	0,2%	0,1%	0,2%
$\Delta$ RA [CI 95%]	0,0% [da -0,4 a +0,4]		-0,5% [da -1,1 a +0,2]		-0,2% [da -0,8 a 0,2]		-0,07% [da -0,46 a 0,30]	

\* Non inferiorità dimostrata (margine di non inferiorità: 3,5%) e superiorità dimostrata.

\*\* Significatività raggiunta

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3 E RECORD 4 – Risultati (sicurezza)

	ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA				ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO			
	RECORD 1		RECORD 2		RECORD 3		RECORD 4	
	R 10 mg	E 40 mg	R 10 mg	E 40 mg	R 10 mg	E 40 mg	R 10 mg	E 30 mg
Sanguinamenti maggiori	0,3%	0,1%	1 pz	1 pz	0,6%	0,5%	0,7%	0,3%
RRR o RRA (valore di p)	0,2% NS		----		0,1% NS		0,4% NS	
Sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti **	2,9%	2,4%	3,3%	2,7%	2,7%	2,3%	2,6%	2,0%

NS= differenza non statisticamente significativa

\*\* dato riportato solo in termini quantitativi; nessuna valutazione statistica

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### 3. Apixaban

#### Principali studi

	ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO		ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA
	ADVANCE 1 (supporto) RCT non inferiorità n=3195	ADVANCE 2 RCT non inferiorità n=3057	ADVANCE 3 RCT non inferiorità n=5407
<b>P</b>	Margine non inferiorità per RR: 1,25 (se raggiunta, valutata superiorità)		
	Età media: ~ 65 aa. <b>Tipo di anestesia:</b> 42,2% generale; 59,2% spinale; 27,5% regionale, 19,4% altro <b>Durata media della chirurgia:</b> 1,49 (apixaban), 1,53 (enoxaparina)	Età media: 67 aa. (19% >75 aa.) <b>Tipo di anestesia:</b> 39% generale; 63% spinale; 22% regionale, 5% altro <b>Durata media della chirurgia:</b> 1,55 (apixaban), 1,53 (enoxaparina)	Età media: ~ 60 aa. (12% > 75 aa.) <b>Tipo di anestesia:</b> 37,8% generale; 63,4% spinale; 7,2% regionale, 7,9% altro <b>Durata media della chirurgia:</b> 1,45 (apixaban), 1,43 (enoxaparina)
<b>I</b>	n=1599 (analisi di efficacia: 69%) Apixaban 2,5 mg x 2 die 1° dose: 12-24 h dopo l'intervento	n=1528 (analisi di efficacia: 59%) Apixaban 2,5 mg x 2 die 1° dose: 12-24 h dopo l'intervento	n=2708 (analisi di efficacia: 68,3%) Apixaban 2,5 mg x 2 die 1° dose: 12-24 h dopo l'intervento
<b>C</b>	n=1596 (analisi di efficacia: 66,5%) Enoxaparina 30 mg x 2 die, 1° dose: 12 h dopo l'intervento	n=1529 (analisi di efficacia: 60%) Enoxaparina 40 mg x 1 die 1° dose: 12 h prima dell'intervento	n=2699 (analisi di efficacia: 67,8%) Enoxaparina 40 mg x 1 die 1° dose: 12 h prima dell'intervento
<b>O</b>	<b>Primario di efficacia:</b> TEV totale (% TVP sintomatica. e asintomatica + EP non fatale) + mortalità per tutte le cause durante il trattamento <b>Primari di sicurezza:</b> sanguinamenti totali e maggiori + non maggiori clinic. rilevanti, fino a 2 gg. dopo la fine trattamento <b>Secondari di efficacia rilevanti:</b> TEV totale TVP sintomatica. e asintomatica + EP non fatale) + morte correlata a TEV durante il trattamento; morte per qualsiasi causa, TEV sintomatica o TEV correlata a morte. Anche nel follow-up: EP, EP fatale, TVP sintomatica, morte <b>Secondari di sicurezza rilevanti:</b> sanguinamenti maggiori fino a 2 gg. dopo la fine trattamento		
<b>T</b>	<b>Trattamento:</b> 10-14 gg. <b>Follow-up:</b> 60 gg. dall'ultima dose	<b>Trattamento:</b> 10-14 gg. <b>Follow-up:</b> 60 gg. dall'ultima dose	<b>Trattamento:</b> 35 gg. (intervallo 32-38) <b>Follow-up:</b> 60 gg. dall'ultima dose

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### ADVANCE 1, ADVANCE 2 e ADVANCE 3 – Risultati (efficacia)

	ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO				ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA	
	ADVANCE 1 (supporto)		ADVANCE 2		ADVANCE 3	
	A	E 60 mg	A 5 mg	E 40 mg	A 5 mg	E 40 mg
<b>TEV totale + mortalità tutte le cause (primario)</b>	9,0%	8,8%	15%	24%	1,4%	3,9%
<b>RR e RRA* [IC 95%]</b>	RR 1,02 [0,78- <b>1,32</b> ] <sup>♦</sup> Δ RA +0,2% <sup>*</sup>		RR 0,62 [da 0,51 a 0,74] <b>♦♦</b> RRA - 9,3% [da -12,7 a - 5,8**]		RR 0,36 [da 0,22 a 0,54] <b>♦♦</b> RRA - 2,5% [da -3,5 a -1,5**]	
<b>TEV maggiore (secondario)</b>	2,1%	1,6%	1,09%	2,17%	0,5%	1,1%
<b>Δ RA [CI 95%]</b>	+0,36% [da -0,68 a + 1,40]		-1,04% [da -2,03 a -0,05]		-0,7% [da -1,3 a 0,2]	
<b>TEV sintomatico + morte da TEV</b>	1,2%	0,8%	0,46%	0,46%	0,1%	0,4%
<b>Δ RA [CI 95%]</b>	0,38% [da - 0,30 a +1,06]		0% [da -0,48 a +0,48]		-0,2% [da - 0,06 a +0,06]	
<b>EP [CI 95%]</b>	<b>Δ 0,6% [0,20-0,93]</b>		0,26%	0%	0,1%	0,2%
<b>EP fatale</b>	0,1%	0%	0,07%	0%	0,04%	0%
<b>Morte per qualsiasi causa</b>	0,2%	0,2%	0,13%	0%	0,1%	<0,1%

\* RR = rischio relativo; RA = rischio assoluto; RRA calcolato; p<0,0001; CI 95% 0,20-0,93

♦ Non inferiorità non raggiunta (margine: 1,25)

♦♦ superiorità raggiunta

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### ADVANCE 1, ADVANCE 2 E ADVANCE 3 – Risultati (sicurezza)

	ARTROPROTESI ELETTIVA GINOCCHIO				ARTROPROTESI ELETTIVA ANCA	
	ADVANCE 1 (supporto)		ADVANCE 2		ADVANCE 3	
	A 5 mg	E 60 mg	A 5 mg	E 40 mg	A 5 mg	E 40 mg
<b>Sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante (primario)</b>	2,9%	4,3%	3,5%	4,8%	4,8%	5%
<b>RRR o RRA (IC 95%; valore di p)</b>	RRR -1,46% da -2,75 a -0,17*		RRA -1,24% da -2,66 a +0,18**		RRA -0,2% da -1,4 a 1,0**	
<b>Sanguinamenti maggiori</b>	0,7%	1,4%	0,6%	0,9%	0,8%	0,7%
<b>RRR o RRA (IC 95%; valore di p)</b>	RRR -0,81% [da -1,49 a -0,14*]		RRA -0,33% [da -0,95 a 0,29**]		RRA 0,1% [-da 0,3 a +0,6**]	

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Revisioni sistematiche che hanno valutato i 3 NAO nella profilassi della TEV in chirurgia ortopedica (artroprotesi elettiva di anca e ginocchio).

### DABIGATRAN ETEXILATO , RIVAROXABAN, APIXABAN

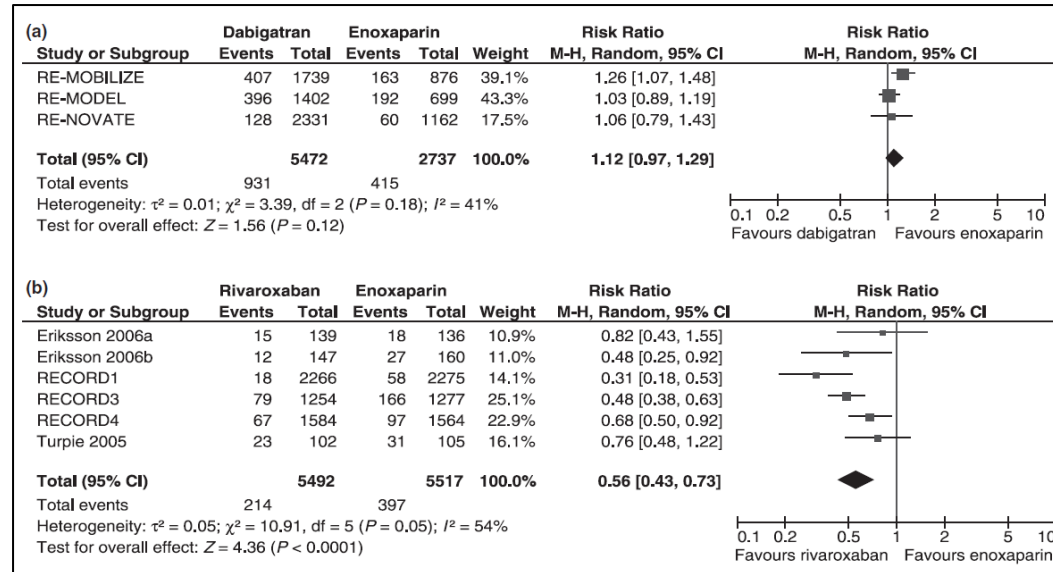
#### REVISIONI SISTEMATICHE IN ARTROPROTESI DI ANCA E GINOCCHIO ESEGUITA IN ELEZIONE: Descrizione revisioni

REVISIONE DI LOKE ET AL. (2011)	REVISIONE DI GOMEZ-OUTES ET AL. (2012)
<p><b>P</b> 9 RCT in doppio cieco (19.218 pz):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 3 RCT su dabigatran (8.209 pz): RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE</li> <li>✓ 6 RCT su rivaroxaban (11.009 pz): RECORD 1, 3 e 4, due RCT in artroprotesi d'anca e un RCT in artroprotesi di ginocchio con durata del trattamento 5-9 giorni. In due di questi studi è stata utilizzata una posologia di rivaroxaban diversa da quella registrata (5mg BID).               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lo studio RECORD 2 è stato escluso a causa della diversa durata del trattamento nei due bracci (rivaroxaban 35 giorni, enoxaparina 14 giorni), con possibile bias a favore di rivaroxaban.</li> </ul> </li> </ul> <p>Criteri di inclusione RCT: stessa durata del trattamento nei bracci randomizzati all'intervento e al controllo attivo; rendicontazione chiara dei dati relativi a TEV ed eventi emorragici.</p>	<p>16 RCT (38.747 pz):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 4 RCT su dabigatran (10.264 pz): RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-NOVATE II;</li> <li>✓ 8 RCT su rivaroxaban (15.586 pz); RECORD 1, 2, 3, 4, tre RCT in artroprotesi d'anca e un RCT in artroprotesi di ginocchio con durata del trattamento 5-9 giorni e posologia di rivaroxaban compresa tra 2,5mg BID e 30mg BID.</li> <li>✓ 4 RCT su apixaban (12.897 pz): ADVANCE 1, 2, 3 e un RCT in artroprotesi di ginocchio, con durata del trattamento 10-14 giorni e posologia di apixaban compresa tra 5mg QD e 10mg BID.</li> </ul> <p>Criteri di inclusione RCT: confronto di uno qualsiasi dei NAO verso enoxaparina; almeno uno dei dosaggi valutati doveva corrispondere alla posologia registrata.</p>
<p><b>I</b> Dabigatran o rivaroxaban [dosaggi registrati]</p>	<p>Dabigatran, rivaroxaban o apixaban [dosaggi vari]</p>
<p><b>C</b> Enoxaparina 30 mg s.c. BID o 40 mg s.c. QD</p>	<p>Enoxaparina 30 mg s.c. BID o 40 mg s.c. QD</p>
<p><b>O</b> <b>Primario:</b> eventi TEV totali (TVP + PE non fatale + mortalità per tutte le cause)  <b>Secondari:</b> rischio complessivo di sanguinamento (sanguinamenti maggiori + sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti)</p>	<p><b>Primario di efficacia:</b> eventi TEV <u>sintomatici</u> (TVP sintomatica + PE sintomatica)  <b>Primario di sicurezza:</b> sanguinamenti clinicamente rilevanti (sanguinamenti maggiori + sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti)  <b>Esiti secondari:</b> TVP sintomatica, PE sintomatica, sanguinamenti maggiori, sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti, mortalità per tutte le cause, eventi TEV sintomatici + sanguinamenti maggiori + mortalità per tutte le cause (net clinical endpoint)</p>

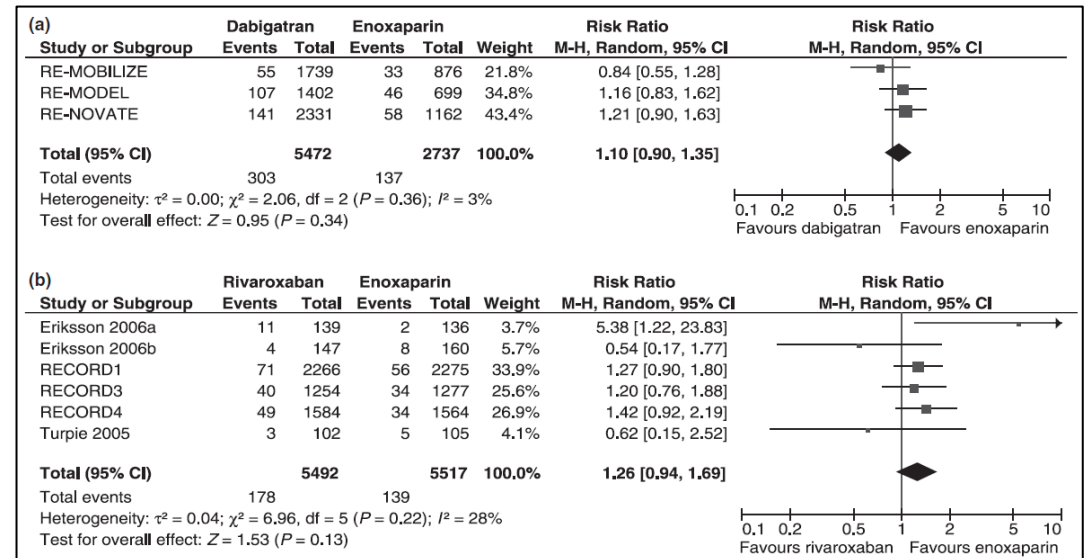
# Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

REVISIONE LOKE ET AL. (2011) (vedi commento a pag. 4)

## Risultati – Esito: eventi tromboembolici complessivi



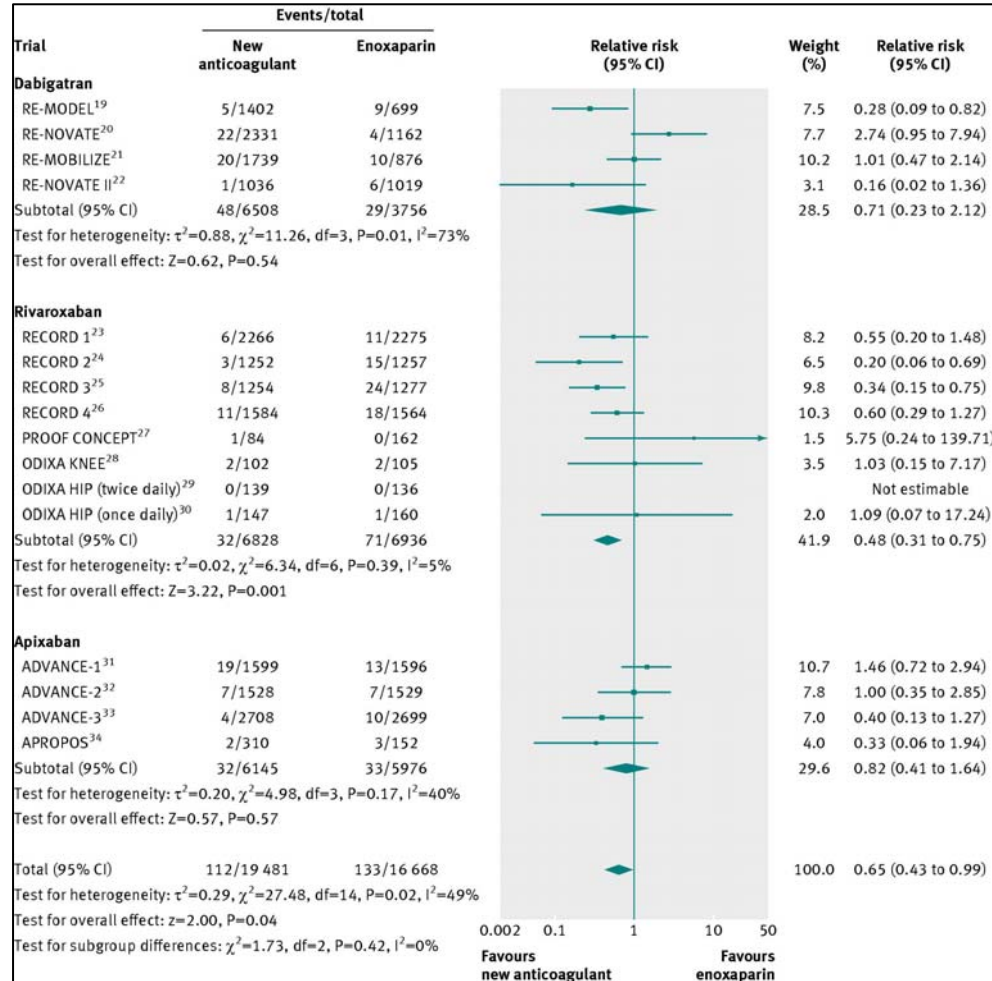
## Esito: sanguinamenti maggiori + sanguinamenti clinicamente rilevanti





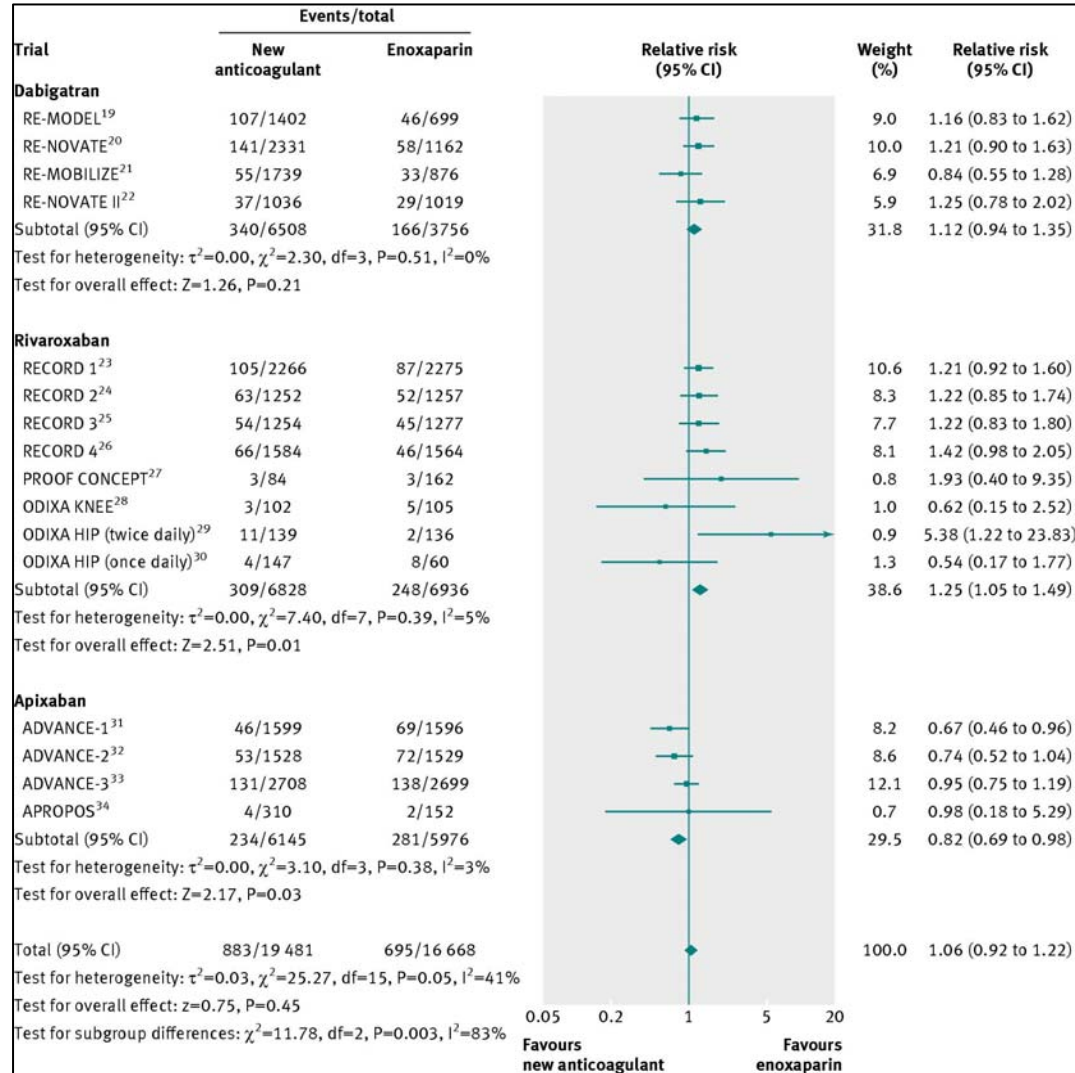
REVISIONE GOMEZ-OUTES ET AL. (2012) (vedi commento a pag. 4-5)

Risultati – Esito: TEV sintomatici (rischio relativo)

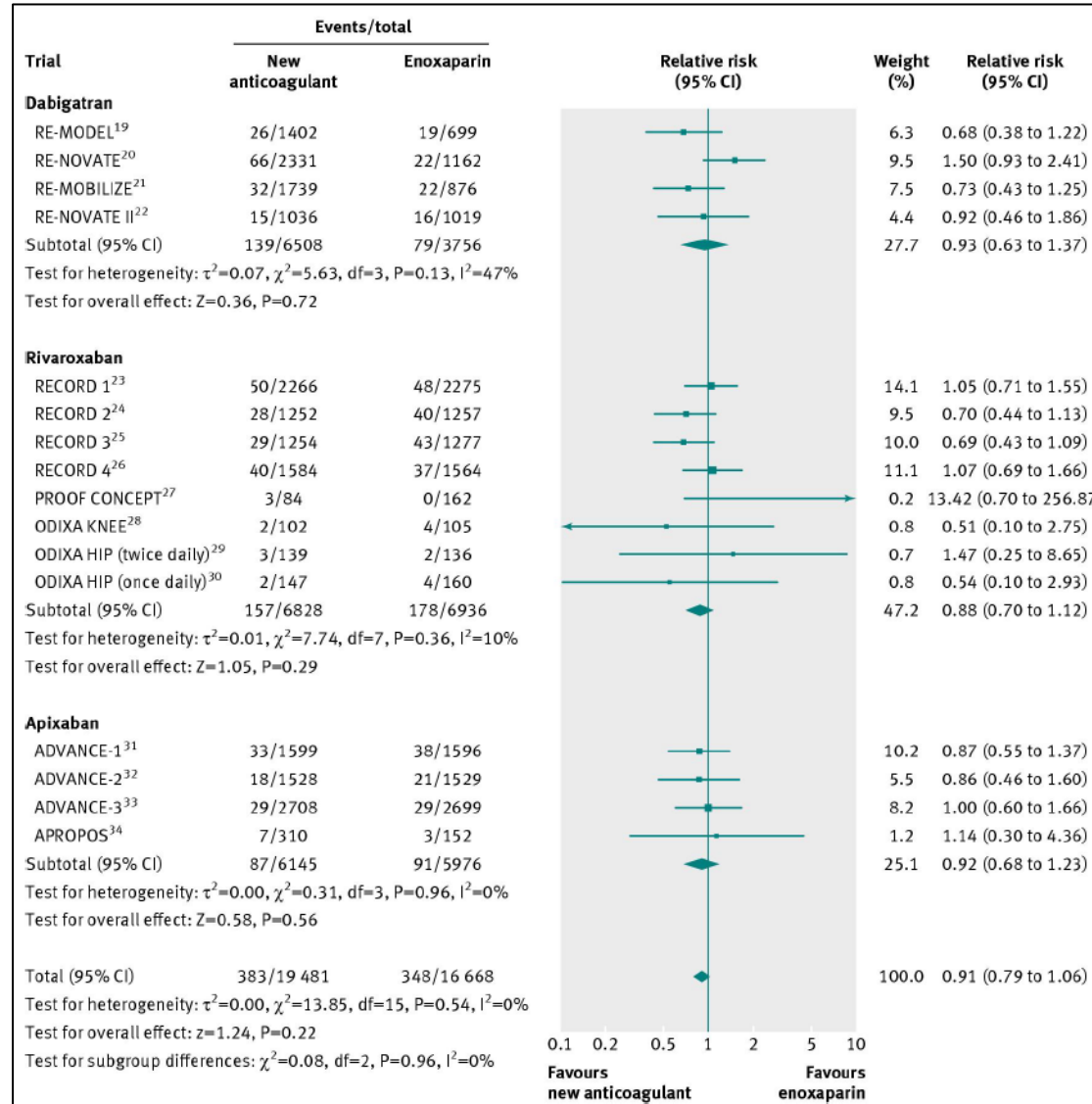


Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Esito: sanguinamenti maggiori + sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti (rischio relativo)



Esito: VTE sintomatici + sanguinamenti maggiori + mortalità totale (net clinical outcome)



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Esito: tutti quelli valutati (differenze assolute nella frequenza degli eventi per 1.000 pz trattati)**

Comparison	Risk difference (95% CI)			
	Symptomatic venous thromboembolism	Clinically relevant bleeding	Major bleeding	Net clinical endpoint
Direct comparisons:				
Rivaroxaban v enoxaparin	-5 (-9 to -1)	9 (2 to 17)	4 (-0.4 to 8)	-3 (-9 to 3)
Dabigatran v enoxaparin	-2 (-9 to 5)	5 (-4 to 13)	-1 (-6 to 5)	-1 (-9 to 7)
Apixaban v enoxaparin	-1 (-4 to 2)	-8 (-15 to -1)	-1 (-7 to 5)	-1 (-6 to 3)
Indirect comparisons:				
Rivaroxaban v dabigatran	-3 (-11 to 4)	5 (-7 to 16)	4 (-2 to 11)	-2 (-12 to 9)
Rivaroxaban v apixaban	-4 (-9 to 1)	18 (7 to 28)	5 (-2 to 12)	-2 (-9 to 6)
Apixaban v dabigatran	1 (-7 to 8)	-13 (-24 to -2)	0 (-8 to 7)	0 (-9 to 9)
*Random effects model, events while receiving treatment.				