



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

98

- 8 AGO. 2017

DECRETO N. .... DEL .....

OGGETTO: Linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione del Veneto. Aggiornamento a luglio 2017.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce l'aggiornamento delle Linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione del Veneto di cui al proprio decreto n. 75 del 25.7.2013.

IL DIRETTORE GENERALE  
AREA SANITA' E SOCIALE

- VISTA la DGR n. 425 del 6.4.2017 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci istituita con D.G.R. n. 952 del 18.6.2013. Integrazione delle funzioni della Commissione Tecnica Regionale Farmaci e delle Commissioni Terapeutiche Aziendali. Aggiornamento della composizione della Commissione Tecnica Regionale Farmaci" che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di "esprimere pareri o raccomandazioni su singoli farmaci o categorie terapeutiche" e "di redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici" stabilendo altresì che le determinazioni della CTRF, valutate l'efficacia e la sostenibilità economica delle stesse, siano recepite con provvedimento del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale;
- VISTO il decreto del Direttore U.O. Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici n. 136 del 16.2.2016 "Gruppo di Lavoro per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo a supporto della Commissione Tecnica Regionale Farmaci. Integrazione";
- VISTO il proprio decreto n. 75 del 25.7.2013 "Approvazione del documento avente ad oggetto "Linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione del Veneto" e si individuano i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Pradaxa – Registered indicato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio";
- VISTO il proprio decreto n. 146 del 19.8.2014 "Indicazioni operative per la terapia con i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto. Integrazione del decreto n. 75 del 25 luglio 2013";
- VISTO il proprio decreto n. 233 del 6.8.2015 "Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO): aggiornamento dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci Xarelto–Registered (rivaroxaban), Pradaxa– Registered (dabigatran) ed Eliquis– Registered (apixaban) e della "Scheda informativa per il prescrittore" (Allegato A al Decreto n. 146/2014)";
- ESAMINATO il documento di aggiornamento delle linee di indirizzo per l'impiego dei nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione del Veneto, licenziato dalla CTRF nella seduta del 20.7.2017;

DECRETA

1. di recepire il documento “Linee di indirizzo per l’impiego dei nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione del Veneto” aggiornato a luglio 2017, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 20.7.2017, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
3. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate regionali;
4. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

F.to Dr. Domenico Mantoan



**Regione del Veneto**  
**Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco - CRUF**

**Aggiornamento delle Linee di indirizzo per l'impiego dei**  
**Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) in pazienti adulti con fibrillazione atriale**  
**non-valvolare (FANV) nella Regione del Veneto**

(Documento redatto dal Gruppo di Lavoro per la profilassi e il trattamento del  
Tromboembolismo, licenziato nella seduta del 20.07.2017  
dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 425/2017)

Data di aggiornamento del documento: luglio 2017

**Gruppo di lavoro per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo**

(Istituito con decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 13 del 04.10.2016 e integrato con decreto n. 136 del 16.02.2017)

- Andretta Margherita – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (Coordinatrice)
- Anselmi Maurizio – Cardiologia, Azienda ULSS 9 Scaligera, Presidente Regionale ANMCO Veneto
- Castello Roberto – Medicina Generale ad indirizzo Endocrinologico, AOUI di Verona
- Di Paola Rossana – Ginecologia, AOUI di Verona
- Giometto Bruno – Neurologia, Azienda ULSS 6 Euganea
- Grion Anna Maria – Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 6 Euganea
- Nante Giovanni – Geriatria, Azienda ULSS 6 Euganea
- Olivi Pietro – Ortopedia e Traumatologia A, AOUI di Verona
- Pauledto Paolo – Medicina Interna, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
- Pengo Vittorio – Cardiologia, AO di Padova
- Peruzzi Pierpaolo - MMG, Azienda ULSS 8 Berica
- Prior Manlio – Angiologia, AOUI di Verona
- Roncon Loris – Cardiologia SOC, Azienda ULSS 5 Polesana
- Tosetto Alberto – Ematologia, Azienda ULSS 8 Berica
- Vianello Andrea – Fisiopatologia Respiratoria, AO di Padova
- Villalta Sabina – Medicina Interna, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana
- Visonà Adriana – Angiologia, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana, Presidente SIAPAV e ESVM

**Analisi epidemiologiche e sviluppo di indicatori di appropriatezza**

- Luca Degli Esposti – Clicon S.r.l.

**Segreteria del Gruppo di Lavoro**

- Anna Michela Menti – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto
- Matteo Polini – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto
- Giorgio Costa – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

## **Aggiornamento delle Linee di indirizzo per l'impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV) nella Regione del Veneto**

(Documento redatto dal Gruppo di Lavoro per la profilassi e il trattamento del  
Tromboembolismo, licenziato nella seduta del 20.07.2017  
dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 425/2017)

### **1. I NAO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON-VALVOLARE**

La Fibrillazione Atriale Non-Valvolare (FANV) include tutte le forme di fibrillazione atriale non associata a patologia cardiaca valvolare (stenosi mitralica moderata-severa e protesi valvolari meccaniche).

#### **1.1 Efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali**

Così come definito dalle Linee Guida ESC 2016<sup>1</sup>, la TAO costituisce il trattamento di elezione nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus in pazienti con FANV e delle recidive nei pazienti con tromboembolismo venoso.

I primi anticoagulanti ad essere stati utilizzati per la prevenzione o il trattamento delle malattie tromboemboliche sono i derivati cumarinici (warfarin e acenocumarolo), prodotti di comprovata efficacia ma che presentano una stretta finestra terapeutica tra azione anticoagulante e rischio emorragico, che rende obbligatoria una costante e frequente attività di monitoraggio per verificare il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo raccomandato (2,0 – 3,0). Si evidenzia che un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporta un incremento di mortalità del 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazioni<sup>1,2</sup>. Pertanto l'impegno della ricerca farmacologia dell'ultimo decennio si è indirizzato verso lo sviluppo di prodotti che potessero ovviare ai limiti degli antagonisti della vitamina K (AVK): i nuovi anticoagulanti orali (NAO).

La categoria comprende 4 principi attivi: dabigatran etexilato che agisce come inibitore diretto della trombina, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban che inibiscono il fattore della coagulazione Xa (**tabella 1**). Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi RE-LY<sup>3</sup> (dabigatran), ROCKET-AF<sup>4</sup> (rivaroxaban), ARISTOTLE<sup>5</sup> (apixaban) e ENGAGE-AF<sup>6</sup> (edoxaban), tutti condotti versus warfarin, si evince che dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono delle alternative a warfarin per il trattamento di pazienti con FANV ad aumentato rischio di ictus.

Recenti metanalisi hanno evidenziato che:

- l'impiego dei NAO alla dose più elevata presenta un favorevole rapporto beneficio/rischio in quanto ha dimostrato di ridurre il rischio di ictus ed embolie sistemiche, ictus emorragici, sanguinamenti intracranici e mortalità, nonostante vi sia un aumento del rischio di sanguinamenti gastrointestinali<sup>7-9</sup>;
- l'efficacia e la sicurezza dei NAO è paragonabile a quella dimostrata in pazienti già in trattamento ben controllato con AVK ovvero con TTR>65%<sup>8</sup>.

In merito ai dati di efficacia e sicurezza derivanti dagli studi registrativi, si riportano:

- **tabella 2**: risultati di efficacia e sicurezza dei NAO derivanti dagli studi clinici di fase III;
- **tabella 3**: risultati di efficacia e sicurezza dei NAO derivanti dalla metanalisi di Ruff<sup>7</sup>.

**Tabella 1**  
**Indicazioni dei NAO nei pazienti con FANV<sup>10-13</sup>**

Farmaco	Indicazioni terapeutiche
<b>Apixaban e Dabigatran</b>	Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più dei seguenti fattori di rischio: ↪ Progresso ictus o TIA; ↪ Et� ≥ 75 anni; ↪ Ipertensione; ↪ Diabete mellito; ↪ Insufficienza cardiaca sintomatica, Classe NYHA ≥ 2.
<b>Edoxaban e Rivaroxaban</b>	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con uno o pi� fattori di rischio: ↪ Progresso ictus o TIA; ↪ Et� ≥ 75 anni; ↪ Ipertensione; ↪ Diabete mellito; ↪ Insufficienza cardiaca congestizia.

**Tabella 2**  
**Risultati di efficacia e sicurezza dei NAO vs warfarin derivanti dagli studi clinici di fase III**

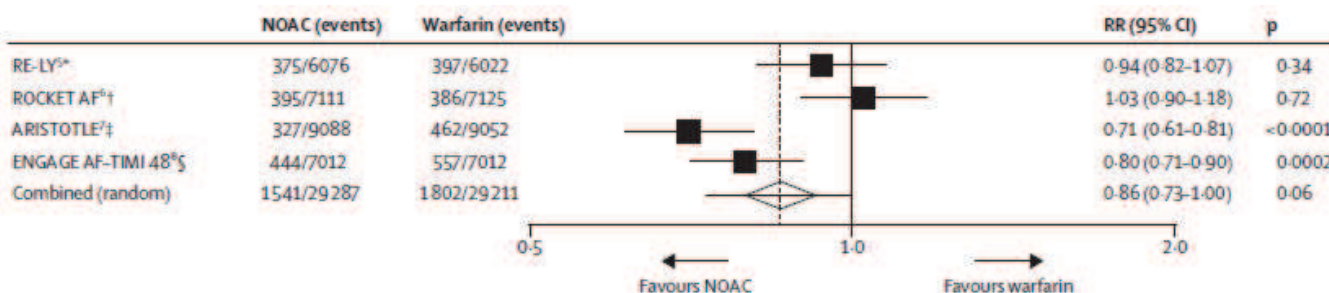
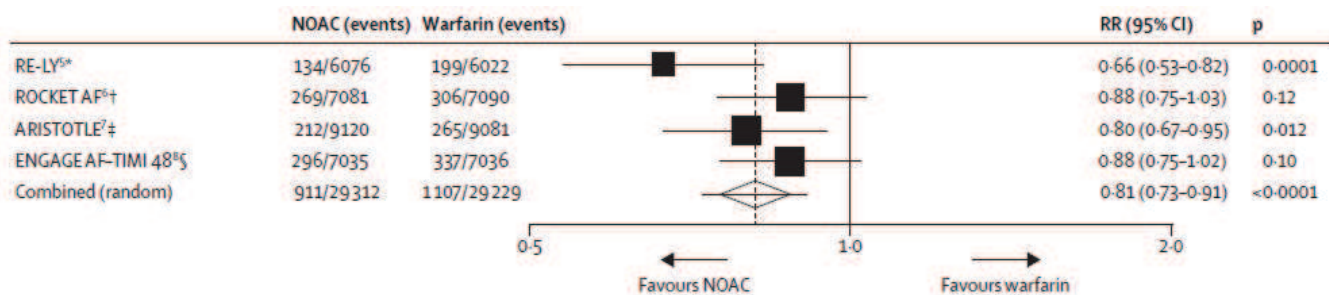
Outcome	RE-LY <sup>3</sup>	ROCKET-AF <sup>4</sup>	ARISTOTLE <sup>5</sup>	ENGAGE-AF TIMI 48 <sup>6</sup>
<b>Endpoint I: Ictus ischemico o emorragico + tromboembolia sistemica (%eventi/anno)</b>				
<b>Analisi di non-inferiorit�:</b>	D 150 mg: 1,11 (p<0,001)	R: 2,12 (p<0,001)	A: 1,27 (p<0,001)	E 60 mg: 1,18 (p<0,001)
	D 110 mg: 1,53 (p<0,001)			E 30 mg: 1,61 (p=0,005)
<b>Analisi di superiorit�:</b>	D 150 mg: 1,11 (p< 0,001)	R: 2,12 (p=ns)	A: 1,27 (p=0,01)	E 60 mg: 1,18 (p=0,02)
	D 110 mg: 1,53 (p=ns)			E 30 mg: 1,61 (p=ns)
	W: 1,69	W: 2,42	W: 1,60	W: 1,50
<b>Endpoint II</b>				
<b>Sanguinamento Maggiore (%eventi /anno)</b>	D 150 mg: 3,11 (p=ns)	R: 3,6 (p=ns)	A: 2,13 (p<0,001)	E 60 mg: 2,75 (p<0,001)
	D 110 mg: 2,71 (p=0,003)			E 30 mg: 1,61 (p<0,001)
	W: 3,36	W: 3,45	W: 3,09	W: 3,43
<b>Ictus ischemico (%eventi /anno)</b>	D 150 mg: 0,92 (p=0,03)	R: 1,34 (p=ns)	A: 0,97 (p=ns)	E 60 mg: 1,25 (p=ns)
	D 110 mg: 1,34 (p=ns)			E 30 mg: 1,77 (<0,001)
	W: 1,20	W: 1,42	W: 1,05	W: 1,25
<b>Morte per ogni causa (%eventi /anno)</b>	D 150 mg: 3,64 (p=ns)	R: 1,9 (p=ns)	A: 3,52 (p=0,047)	E 60 mg: 3,99 (p=ns)

	D 110 mg: 3,7 (p=ns)			E 30 mg: 3,80 (p=ns)
	W: 4,13	W: 2,2	W: 3,94	W: 4,35
<b>Sanguinamento intracranico (%eventi /anno)</b>	D 150 mg: 0,30 (p<0,001)	R: 0,5 (p=0,02)	A: 0,33 (p<0,001)	E 60 mg: 0,39 (p<0,001)
	D 110 mg: 0,23 (p<0,001)			E 30 mg: 0,26 (p<0,001)
	W: 0,74	W: 0,7	W: 0,80	W: 0,85
<b>Infarto acuto del miocardio (%eventi /anno)</b>	D 150 mg: 0,74 (p=0,048)	R: 0,91 (p=ns)	A: 0,53 (p=ns)	E 60 mg: 0,70 (p=ns)
	D 110 mg: 0,72 (p=0,007)			E 30 mg: 0,89 (p=ns)
	W: 0,53	W: 1,12	W: 0,61	W: 0,75

A, apixaban; E, Edoxaban; D, dabigatran; R, rivaroxaban; nd, non disponibile; ns, non significativo; W, warfarin

**Tabella 3**

**Risultati di efficacia e sicurezza dei NAO derivanti dalla metanalisi di Ruff<sup>7</sup>**



## 2. RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CON I NAO

### 2.1 Pazienti naive al trattamento con anticoagulanti

Per i pazienti naive agli anticoagulanti senza i fattori di rischio trombotico ed emorragico previsti dal criterio 1 del Piano terapeutico AIFA<sup>14</sup>, considerando il miglior profilo costo/beneficio, va considerata la possibilità di intraprendere un trattamento con AVK per almeno 6 mesi, dopo il quale può essere valutato l'eventuale passaggio ai NAO qualora la qualità della terapia dovesse risultare insoddisfacente.

### 2.2 Paziente che inizia la terapia con NAO

Si aggiorna la “*Scheda informativa per il prescrittore*” con i criteri previsti per edoxaban (vedasi pagg. 8-9). La scheda è strutturata nel rispetto dei punteggi CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e HAS-BLED previsti per ciascun principio attivo dai rispettivi PT AIFA. **La valutazione di entrambi i punteggi si rende necessaria ai fini dell'eleggibilità del paziente e della prescrizione a carico del SSN** ma appare corretto precisare che la valutazione dell'HAS-BLED si discosta da quanto indicato dalle più recenti linee guida ESC<sup>1</sup> le quali raccomandano la valutazione clinica del rischio emorragico nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali al solo fine di identificare i fattori di rischio modificabili (forza della raccomandazione: classe IIa, livello B) e non come strumento per escludere o includere i pazienti al trattamento anticoagulante. Si riportano in **tabella 4** i dosaggi raccomandati, da scheda tecnica, per la FANV.

**Tabella 4**

**Dosaggi raccomandati, da scheda tecnica, per la FANV<sup>10-13</sup>**

Principio attivo	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Dose raccomandata</b>	<b>10 mg/die</b> assunti con una compressa da 5 mg due volte al giorno	<b>300 mg/die</b> assunti con una capsula da 150 mg due volte al giorno  <b>220 mg/die</b> assunti con una capsula da 110 mg due volte al giorno in caso di: età ≥80 anni, trattamento concomitante con verapamil.	<b>60 mg/die</b> assunti con una compressa al giorno	<b>20 mg/die</b> assunti con una compressa al giorno.
<b>Condizioni che potrebbero comportare una riduzione del dosaggio</b>	<b>5 mg/die</b> assunti con una compressa da 2,5 mg due volte al giorno nel caso di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• compromissione renale grave (clearance creatinina 15-29 mL/min)</li> </ul> o in caso sussistano <u>due</u> delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• età ≥ 80 anni</li> <li>• peso corporeo ≤ 60 kg</li> <li>• creatinina sierica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoli/l).</li> </ul>	<b>220 mg/die</b> assunti con una capsula da 110 mg due volte al giorno in caso di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insufficienza renale moderata</li> <li>• età compresa tra 75 e 80 anni</li> <li>• elevato rischio di sanguinamento</li> <li>• gastrite, esofagite, reflusso gastro-esofageo</li> </ul>	<b>30 mg/die</b> assunti con una compressa al giorno in caso di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• compromissione renale moderata o severa (clearance creatinina 15 - 50 mL/min)</li> <li>• basso peso corporeo ≤ 60 kg</li> <li>• uso concomitante di ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo.</li> </ul>	<b>15 mg/die</b> assunti con una compressa al giorno in caso di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insufficienza renale moderata (clearance creatinina 30-49 mL/min) o grave (clearance creatinina 15-29 mL/min)</li> </ul>



### 2.3 Pazienti da sottoporre a cardioversione (elettrica o farmacologica)

La cardioversione rappresenta una strategia importante nella gestione clinica del paziente con fibrillazione atriale. Le raccomandazioni attuali<sup>1</sup> prevedono che il tentativo di cardioversione di una fibrillazione atriale insorta da più di 48 ore sia preceduto da almeno 3 settimane di anticoagulazione “a regime”, che dovrà proseguire per almeno 4 settimane dopo la procedura. Nella pratica clinica il raggiungimento e mantenimento del range terapeutico per 3 controlli consecutivi dell’INR a distanza di una settimana uno dall’altro, è impresa difficile che spesso richiede mesi.

Tutti i NAO sono stati valutati in termini di efficacia e sicurezza (con studi ad-hoc o con sottoanalisi di studi registrativi), nella popolazione di pazienti sottoposta a cardioversione. Una metanalisi di RCT condotta in 3.635 pazienti in trattamento con NAO e sottoposti a cardioversione (RE-LY<sup>3</sup>, ROCKET-AF<sup>4</sup>, ARISTOTLE<sup>5</sup> e X-VerT<sup>15</sup>), ha dimostrato che dabigatran, rivaroxaban e apixaban presentano lo stesso rischio di ictus ed eventi embolici sistemici a 30 giorni dalla cardioversione vs warfarin (0,42% vs 0,57%, p=ns). Anche in termini di sicurezza non si sono evidenziate differenze tra i gruppi<sup>16</sup>.

Anche lo studio ENSURE-AF condotto in 2.199 pazienti da sottoporre a cardioversione e trattati con edoxaban o warfarin ha dimostrato che non ci sono differenze tra i due trattamenti in termini di efficacia clinica (endpoint composito di efficacia: ictus, embolia sistemica, infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare) e sicurezza (endpoint primario di sicurezza: sanguinamenti maggiori clinicamente rilevanti e non)<sup>17</sup>.

Viste le evidenze disponibili e i benefici per i pazienti da sottoporre a cardioversione in termini di organizzazione dei percorsi e di riduzione del tempo trascorso in aritmia, **si raccomanda di preferire l’impiego dei NAO**. Alla data di stesura del presente documento, solo per rivaroxaban è prevista la possibilità sia di iniziare che di continuare il trattamento nei pazienti che necessitano di cardioversione. Si rende pertanto necessario distinguere due casi:

- **paziente da sottoporre a cardioversione già in trattamento con un NAO**: si raccomanda di mantenere il principio attivo in uso assicurandosi che il paziente sia aderente alla terapia;
- **paziente da sottoporre a cardioversione naive alla terapia con NAO**: si raccomanda l’impiego di rivaroxaban assicurandosi che il paziente sia aderente alla terapia. Il trattamento dovrà essere continuato indefinitamente nei pazienti a rischio di ictus ischemico.

### 2.4 Paziente in trattamento con AVK che passa a NAO

Il passaggio da AVK a NAO deve avvenire come segue<sup>10-13</sup>:

- da AVK a dabigatran o apixaban: sospendere l’AVK e iniziare il trattamento con dabigatran o apixaban non appena l’INR è <2;
- da AVK ad edoxaban: sospendere AVK e iniziare il trattamento con edoxaban non appena l’INR è <2,5;
- da AVK a rivaroxaban: sospendere l’AVK e iniziare il trattamento con rivaroxaban non appena l’INR è <3.

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL PRESCRITTORE**

Egregio Collega,

Ti invio il Sig./la Sig.ra .....

N. telefono assistito.....

per valutare l'opportunità di prescrivere terapia con NAO per FA non valvolare.

Finora il paziente è stato seguito dallo specialista dr. ....

del Reparto di .....

dell'Ospedale di .....

Ti confermo che non è presente significativa valvulopatia.

Ti riporto inoltre:

- i valori di CHA2DS2-VASc e HAS-BLED (vedi tabelle)

- Emocromo ultimi 6 mesi .....

- Creatinina sierica ultimi 6 mesi .....

- Creatinina clearance (Cockcroft & Gault) .....

- Transaminasi ultimi 6 mesi .....

Il paziente è in TAO:  sì  no

Se sì: il paziente è seguito da un centro TAO  sì  no

TTR ultimi 6 mesi ..... %

INR > 4 ultimi 6 mesi (n° test) .....

INR < 2 ultimi 6 mesi (n° test) .....

Valore massimo PT .....

Se no:

INR .....

PTT .....

Il paziente *NON* è in TAO perché i regolari controlli INR non sono possibili in quanto

.....

**CHA2DS2-VASc**

Lettera	Fattori di rischio	Punti
C	scompenso Cardiaco/disfunzione ventricolo sn	1
H	(Hypertension) ipertensione arteriosa	1
A	età ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S	Stroke/attacco ischemico transitorio/embolia sistemica	2
V	malattia Vascolare (pregresso infarto miocardico, arteriopatia ostruttiva cronica periferica, placca aortica)	1
A	età 65-74 anni	1
Sc	Sesso categoria – femmina	1

TOTALE =

**HAS-BLED**

Lettera	Caratteristiche cliniche	Punti
H	(Hypertension) ipertensione arteriosa sistolica > 160 mmHg	1
A	funzione renale e/o epatica Anormali (1 punto ognuna)	1 o 2
S	Stroke precedente	1
B	(Bleeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia)	1
L	INR labile (< 60% del tempo in range terapeutico TTR)	1
E	Età > 65 anni	1
D	uso concomitante di FANS, antiaggreganti piastrinici (Drugs) o consumo di alcol (1 punto ognuno)	1 o 2

TOTALE =

Adattata da: Serie editoriale Disease Management SIMG Fibrillazione Atriale in Medicina Generale SIMG  
[http://www.progettoasco.it/supporti/aree\\_cliniche/Cardiovascolare/supporti/fibrillazione\\_atriale/Guida\\_elettronica.pdf](http://www.progettoasco.it/supporti/aree_cliniche/Cardiovascolare/supporti/fibrillazione_atriale/Guida_elettronica.pdf)

### **3. GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE E DELLA CHIRURGIA D'URGENZA DELLA TERAPIA CON NAO**

L'emivita dei NAO varia da 9 a 12 ore, ma può essere significativamente più lunga nei pazienti con alterata funzione renale (es. il doppio se  $CrCl < 30$  ml/min).

Sono disponibili **test calibrati per la misura plasmatica dei NAO** (ECT o dTT o altri test calibrati per dabigatran, antiXa per gli xabani). I test coagulativi di routine (PT o PTT) non sono né sensibili né specifici e il loro uso viene sconsigliato per la misura dei livelli di anticoagulazione in corso di terapia con NAO.

#### **3.1 Antidoti**

##### **Apixaban, edoxaban, rivaroxaban**

**Non esistono al momento antidoti specifici** per gli inibitori diretti del fattore Xa.

##### **Dabigatran**

L'unico antidoto attualmente autorizzato al commercio è **idarucizumab** (Praxbind®) - antidoto di dabigatran - frammento di anticorpo monoclonale umanizzato che si lega a dabigatran antagonizzando il suo effetto. Idarucizumab è indicato<sup>18</sup>:

- negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti;
- nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

Il complesso idarucizumab-dabigatran è molto stabile e si forma rapidamente dissociandosi lentamente (almeno 24 ore). Il legame avviene anche con i metaboliti di dabigatran. A supporto dell'efficacia e sicurezza di idarucizumab, sono disponibili i dati dello studio di fase III RE-VERSE AD<sup>19</sup>, condotto su 503 pazienti (età media 78 anni), 301 con sanguinamento grave (Gruppo A, di cui il 45,5% presentava sanguinamento gastrointestinale, il 32,6% emorragia intracranica e il 25,9% emorragia causata da un trauma) e 202 con necessità di procedura d'urgenza (Gruppo B). Il 95% dei pazienti arruolati stava assumendo dabigatran per prevenire problemi tromboembolici correlati a FANV. Per il 91,7% dei pazienti erano presenti i dati di laboratorio riferiti a dTT o ECT.

L'endpoint primario – percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran determinato con il test dTT o ECT dalla prima infusione di idarucizumab e fino a 4 ore dopo il completamento della seconda infusione – è stato raggiunto dal 100% dei pazienti arruolati e inclusi nell'endpoint primario (N=461 con dTT o ECT prolungati su un totale di 503 pazienti).

Rispetto agli endpoint secondari, nel Gruppo A non è stato possibile verificare il tempo di cessazione del sanguinamento nei pazienti con emorragia intracranica (N=98), per la mancata correlazione tra decorso clinico ed entità del sanguinamento. Nei 203 pazienti rimanenti: 134 hanno dimostrato un'interruzione completa del sanguinamento entro 24 ore, con ripristino dell'emostasi dopo 2,5 ore dalla somministrazione di idarucizumab, 2 hanno evidenziato una risoluzione del sanguinamento prima del trattamento mentre per altri 67 il dato non risulta disponibile. Nel Gruppo B, il tempo mediano trascorso dalla prima infusione di idarucizumab all'intervento è stato pari a 1,6 ore; l'emostasi pre-intervento è apparsa normalizzata nel 93,4% dei pazienti, lievemente e moderatamente alterata rispettivamente nel 5,1% e 1,5%.

A 72 ore dalla somministrazione di idarucizumab, la terapia anticoagulante è stata ripristinata nel 22,9% dei pazienti del Gruppo A (il 10,1% dei quali ha continuato con dabigatran) e nel 66,8% dei pazienti nel gruppo B (di cui il 25,9% ha continuato con dabigatran).

La mortalità a 30 e 90 giorni è risultata rispettivamente pari al 13,5% e 18,8% nel Gruppo A e 12,6% e 18,9% nel Gruppo B. Per il Gruppo A, il tasso di mortalità a 30 giorni per tipologia di sanguinamento è risultato pari a: 16,4% nei pazienti con emorragia intracranica, 11,1% con emorragia gastrointestinale e 12,7% nei pazienti con emorragia in altre sedi.

In termini di eventi avversi, quelli maggiormente registrati (>1%) nel Gruppo A sono stati: delirio (2,3%), insufficienza cardiaca (1,3%), ed edema polmonare (1,3%). Nel Gruppo B: arresto cardiaco (3,5%), shock settico (3%), delirio (2%), sepsi (2%) e polmonite (2%).

Idarucizumab è un medicinale di classe H soggetto a prescrizione medica limitativa e utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP) e inserito nella lista degli antidoti con priorità 1<sup>20</sup>.

Il prezzo (ex-factory, IVA inclusa, al netto degli sconti obbligatori di legge e per le strutture pubbliche) è pari a € 2.215 a confezione (comprendente 2 fiale, per un costo di circa € 1.107 a fiala). Le condizioni negoziali prevedono:

- il rimborso del farmaco scaduto (tramite note di credito) o la sostituzione del farmaco prossimo alla scadenza (entro due mesi), ma limitatamente ai centri di emergenza/urgenza identificabili come Dipartimenti di Emergenza Urgenza e Accettazione (DEA) di I e II livello. L'elenco di tali strutture è pubblicato sul sito del Ministero della Salute;
- limitazione della fornitura ad un massimo di 2 confezioni per ogni ordine di acquisto da parte dei centri, questo al fine di incentivare un approvvigionamento razionale e favorire una verifica del reale fabbisogno del farmaco nel tempo. Per evitare acquisti programmati senza un reale utilizzo del farmaco, gli ordini successivi al primo sono condizionati ad una certificazione di avvenuto consumo da parte del centro.

Dal sito del Ministero ([www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_8\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&id=17](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_1_1.jsp?lingua=italiano&id=17), accesso del 24.07.2017), per il Veneto risultano censite 53 strutture di emergenza ospedaliera di cui 24 DEA di I livello, 13 DEA di II livello e 16 Pronto Soccorso; queste ultime 16 strutture sono escluse dall'accordo negoziale.

Dai flussi amministrativi risulta che nel periodo aprile 2016-marzo 2017 la spesa regionale sostenuta per l'acquisto di idarucizumab sia pari a € 129.000 (45 confezioni); dai dati di vendita (fonte ditta) risulta che nello stesso periodo siano state fatturate 76 confezioni da 32 strutture, stimando pertanto la presenza di almeno una confezione di scorta per singola struttura.

A seguito della disponibilità di idarucizumab, si aggiornano le azioni e descrizioni previste dal percorso diagnostico terapeutico regionale. Al fine di assicurare l'appropriato impiego dell'antidoto:

- **si raccomanda, ove possibile in tempi utili, la valutazione del dTT o ECT o altri test calibrati, al fine di indirizzare l'impiego dell'antidoto ai pazienti che effettivamente ne possono beneficiare.**

Data la breve emivita dei NAO, la necessità di ricorrere a un antidoto o a degli agenti reverse è relativamente limitata e come per ogni altro trattamento farmacologico la loro somministrazione deve essere attentamente valutata. Si riportano di seguito:

- **tabella 5** inerente gli eventi per i quali può essere considerato l'uso di un agente reverse;
- **tabella 6** inerente i costi per la terapia reverse (per paziente standard di 70 kg sulla base di quanto previsto nei box 1 e 2);
- una **check-list** a supporto dell'impiego degli agenti reverse;
- **box 1 e 2** relativi alle azioni e descrizioni in caso di sanguinamento maggiore e chirurgia d'urgenza/procedure d'urgenza

**Tabella 5**

**Eventi per i quali può essere considerato l'uso di un agente reverse**

Evento clinico	Necessità di bloccare l'effetto anticoagulante	Necessità di bloccare l'effetto anticoagulante da valutare (a seconda del paziente)	Blocco dell'effetto anticoagulante non necessario
Sanguinamento maggiore pericoloso per la vita (ad es. intracranico, non controllato)	X		
Sanguinamento in spazio chiuso o in organo critico (ad es. intracranico, intraspinale, intraoculare, pericardico, intra-articolare, polmonare, retroperitoneale)	X		
Sanguinamento maggiore persistente nonostante l'uso di misure di contenimento aspecifiche o overdose di NAO	X		
Chirurgia d'urgenza non differibile e ad elevato rischio di sanguinamento (ad es. neurochirurgia, chirurgia vascolare, chirurgia a organi maggiori)	X		
Chirurgia o procedura di urgenza non differibile	X		
Chirurgia o procedura di urgenza in pazienti con insufficienza renale acuta		X	
Chirurgia o procedura elettiva			X
Sanguinamento gastrointestinale			X
Alti livelli di farmaco o livelli eccessivi di anticoagulazione senza sanguinamenti			X

Adattata da Ageno W et al. Thrombosis and Haemostasis 2016<sup>21</sup>

**Tabella 6**

**Costi per la terapia reverse (per paziente standard di 70 kg)**

Specialità	Classe di rimborsabilità	N. fattori	Tipo fattori	Contenuto	Confezionamento	Posologia	Prezzo € (per fl, IVA incl.)	Costo € (per 50 UI/Kg)		
KEDCOM® §	Cnn	3	II	25 UI/ml	Flacone 500 UI/20 ml	50 UI/Kg	70	490		
			IX	25 UI/ml						
			X	20 UI/ml						
UMANCOMPLEX®	H	3	II	25 UI/ml	Flacone 500 UI/20 ml		50 UI/Kg	171	1.194	
			IX	25 UI/ml						
			X	20 UI/ml						
PROTROMPLEX TIM3®	H	3	II	30 UI/ml	Flacone 600 UI/20 ml			50 UI/Kg	171	995
			IX	30 UI/ml						
			X	30 UI/ml						
PRONATIV®	H	4	II	14-38 UI/ml	Flacone 500 UI/20 ml				50 UI/Kg	253
			VII	9-24 UI/ml						
			IX	25 UI/ml						
			X	18-30 UI/ml						
CONFIDEX®	H	4	II	20-48 UI/ml	Flacone 1000 UI/40 ml	50 UI/Kg	462			1.617
			VII	10-25 UI/ml						
			IX	20-31 UI/ml						
			X	22-60 UI/ml						
Specialità	Classe di rimborsabilità	principio attivo			Confezionamento		Posologia	Prezzo per confezione (IVA incl.)		
PRAXBIND®	H	idarucizumab			2 fiale 2,5 mg/50ml		5 mg	2.215		

§ da piano sangue

**CHECK-LIST**  
**SANGUINAMENTO MAGGIORE o CHIRURGIA/PROCEDURA D'URGENZA IN**  
**PAZIENTE TRATTATO CON NAO**

<b>Generalità del paziente</b>
Nome _____
Cognome _____
Data di nascita _____

- identificare la sede del sanguinamento**
- accertare il nome e dosaggio della terapia assunta**

Apixaban (Eliquis <sup>®</sup> )	<input type="radio"/> da 2,5 mg	<input type="radio"/> da 5 mg	
Edoxaban (Lixiana <sup>®</sup> )	<input type="radio"/> da 15 mg	<input type="radio"/> da 30 mg	<input type="radio"/> da 60 mg
Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	<input type="radio"/> da 75 mg	<input type="radio"/> da 110 mg	<input type="radio"/> da 150 mg
Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	<input type="radio"/> da 10 mg	<input type="radio"/> da 15 mg	<input type="radio"/> da 20 mg

- accertare l'ora di assunzione dell'ultima dose**

- stabilire un accesso venoso per:**

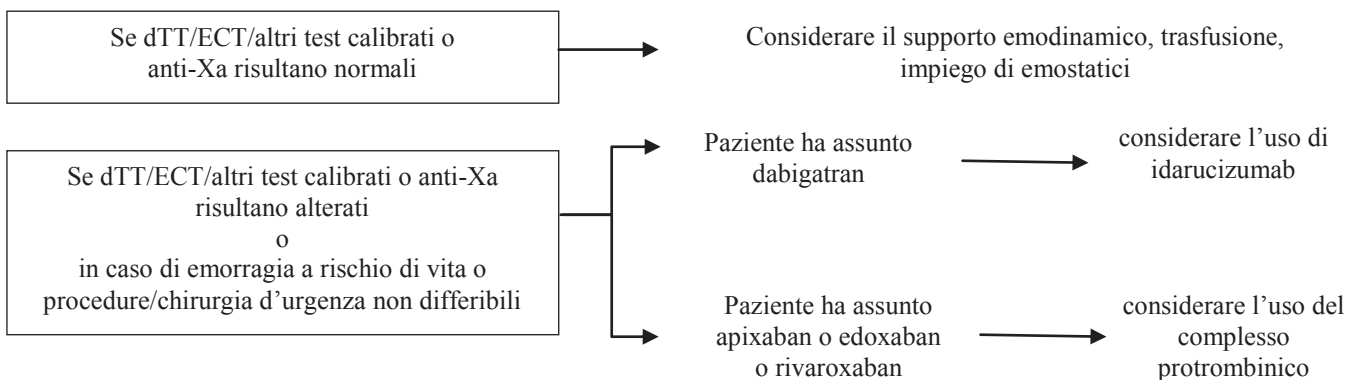
- eseguire un prelievo di sangue misurando:**

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> i livelli di attività anticoagulante</li> <li><input type="radio"/> emocromo</li> <li><input type="radio"/> creatinina con eGFR</li> <li><input type="radio"/> funzione epatica (solo ALT)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> apixaban, edoxaban, rivaroxaban: attività di anti-Xa</li> <li><input type="radio"/> dabigatran: dTT oppure ECT o altri test calibrati</li> </ul> |
|--|---|

- reintegrare i liquidi**

- sospendere la terapia con NAO**

**Premessa: L'antidoto e gli agenti reverse sono somministrabili in tutti i casi urgenti anche se non sono disponibili informazioni inerenti l'attività anticoagulante.** Qualora tali informazioni siano disponibili:



**Box 1****Azioni e descrizioni in caso di sanguinamento maggiore**

Sanguinamento maggiore		
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE
	Accertamento	Accerta l'ora di assunzione dell'ultima dose.
	Test specifici dell'attività anticoagulante	Valuta i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici anti II (dTT ove possibile o ECT o altri test calibrati) per dabigatran o anti-X attivato per xabani, creatinina con eGFR, funzione epatica (solo ALT) ed emocromo.
MEDICO DI PRONTO SOCCORSO	<b>Per i pazienti in trattamento con dabigatran</b> , uso di antidoto specifico (idarucizumab – Praxbind®)	Somministrare 5 g di idarucizumab (Praxbind®) tramite infusione endovena di due boli consecutivi da 2,5 g della durata di 5-10 minuti.
	<b>Per i pazienti in trattamento con apixaban o edoxaban o rivaroxaban – inibitori del fattore Xa</b> , uso di complesso protrombinico	Uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente UMAN COMPLEX da Piano Sangue o eventuali antidoti specifici.
	Compilazione della scheda raccolta dati	Il medico compila la scheda di raccolta dati sulle complicanze emorragiche per monitorare le complicanze emorragiche in corso di NAO.

**Box 2****Azioni e descrizioni in caso di chirurgia d'urgenza/procedure d'urgenza**

Chirurgia d'urgenza/procedure d'urgenza		
CHI	AZIONE	DESCRIZIONE
MEDICO DI PRONTO SOCCORSO	Accertamento	Accerta l'ora di assunzione dell'ultima dose.
	Test specifici dell'attività anticoagulante	Valuta i livelli di attività anticoagulante dei NAO con test specifici anti II (dTT ove possibile o ECT o altri test calibrati) per dabigatran o anti-X attivato per xabani, creatinina con eGFR, funzione epatica (solo ALT) ed emocromo.
	<b>Per i pazienti in trattamento con dabigatran</b> , uso di antidoto specifico (idarucizumab – Praxbind®)	somministrare di 5 g di idarucizumab (Praxbind®) tramite infusione endovena di due boli consecutivi da 2,5 g della durata di 5-10 minuti
	<b>Per i pazienti in trattamento con apixaban o edoxaban o rivaroxaban – inibitori del fattore Xa</b> , uso di complesso protrombinico	Uso di concentrati di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori (50 U/kg peso corporeo), preferibilmente UMAN COMPLEX da Piano Sangue o eventuali antidoti specifici.
	Monitoraggio livelli di NAO	Dopo la chirurgia monitora i livelli di NAO, considerando la ri-somministrazione di concentrati o di complesso protrombinico in caso di sanguinamento eccessivo a giudizio del chirurgo, valutando anche in base ai risultati dei test di laboratorio il rapporto tra rischio emorragico e rischio tromboembolico.



#### 4. ATTIVAZIONE DI UN TEAM MULTIDISCIPLINARE

Per un'appropriata presa in carico del paziente in trattamento con i NAO è necessario che in ogni Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera e IRCSS venga istituito un Team multidisciplinare che veda rappresentati tutti i reparti e i servizi autorizzati alla prescrizione dei NAO comprese le unità autorizzate delle strutture private, i Servizi Farmaceutici Territoriali, Ospedalieri e MMG (Medici di Medicina Generale) preferibilmente individuati tra coloro che documentano esperienze in tema di gestione dei pazienti in TAO in MG. Il coordinatore del Team multidisciplinare deve essere nominato su indicazione del Direttore Generale, preferibilmente tra gli specialisti Cardiologi o Internisti. Le Aziende Ospedaliere e gli IRCSS si rapporteranno a livello sovraziendale per definire e condividere il percorso organizzativo in termini di presa in carico e monitoraggio dei pazienti ma anche per quanto concerne il monitoraggio della spesa.

Il Team multidisciplinare ha il compito di:

- monitorare il numero di pazienti in trattamento con i NAO e verificare l'aderenza alle presenti linee di indirizzo regionali;
- analizzare i casi di sospensione e di abbandono della terapia;
- predisporre tempestivamente un protocollo per la gestione delle complicanze e delle emergenze monitorando l'uso degli agenti reverse promuovendo degli audit per la valutazione, anche a posteriori, di tutti i casi gestiti;
- garantire che i reparti e i servizi autorizzati alla prescrizione dei NAO si facciano carico, in stretta collaborazione con i MMG, anche del follow-up dei pazienti;
- curare la formazione dei prescrittori e l'educazione dei pazienti;
- monitorare la spesa farmaceutica dei NAO;
- nominare uno o più referenti clinici con funzione di "counseling" che abbiano il compito di fornire informazioni sulla TAO al personale sanitario e non.

#### 5. INDICATORI DI MONITORAGGIO

Per il monitoraggio dei pazienti in TAO con fibrillazione atriale, si sono individuati i seguenti indicatori di monitoraggio:

##### **Indicatore 1**

Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO con un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico ed emorragico. Valore obiettivo: <5%

##### **Indicatore 2**

Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale avviati al trattamento con NAO dopo una terapia con anticoagulanti orali classici per almeno 6 mesi (esclusi i pazienti con un'alterazione del rischio trombotico ed emorragico).

Valore obiettivo: >80%

##### **Indicatore 3**

Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO.

Valore obiettivo: <20%

##### **Indicatore 4**

Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO a basso dosaggio in assenza delle condizioni cliniche per la riduzione della dose.

Valore obiettivo: <20%

**Indicatore 5**

Percentuale di pazienti avviati al trattamento con NAO con emocromo, creatinina, ALT e clearance a 3 mesi dall'inizio della terapia.

Valore obiettivo: >90%

**Indicatore 6**

Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale aderenti al trattamento anticoagulante.

Valore obiettivo: >80%

**Metodologia e definizioni:****Indicatore 1**

Numeratore: numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO nonostante un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico e emorragico.

Denominatore: totale dei pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO.

**Indicatore 2**

Numeratore: numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un'alterazione del rischio trombotico e emorragico avviati al trattamento con NAO dopo una terapia con anticoagulanti orali classici per almeno 6 mesi.

Denominatore: totale dei pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO senza un'alterazione del rischio trombotico e emorragico.

**Indicatore 3**

Numeratore: numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO.

Denominatore: totale dei pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico.

**Indicatore 4**

Numeratore: numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO a basso dosaggio in assenza delle condizioni cliniche previste per la riduzione della dose.

Denominatore: numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO a basso dosaggio.

**Indicatore 5**

Numeratore: numero di pazienti avviati al trattamento con NAO con emocromo, creatinina, ALT e clearance a 3 mesi dall'inizio della terapia.

Denominatore: numero di pazienti avviati al trattamento con NAO.

**Indicatore 6**

Numeratore: numero di pazienti in trattamento con TAO aderenti al trattamento.

Denominatore: numero di pazienti in trattamento con TAO.

Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO): dabigatran etexilate (codice ATC: B01AE07), rivaroxaban (codice ATC: B01AF01), apixaban (codice ATC: B01AF02), edoxaban (codice ATC: B01AF03) ed anticoagulanti orali classici: warfarin (codice ATC: B01AA03).

Valutazione della presenza o assenza di un adeguato controllo dell'INR o di un'alterazione del rischio trombotico o emorragico, sono stati considerati:

- il valore del tempo in range terapeutico (TTR): stimato in relazione al tempo trascorso entro un range terapeutico di INR tra 2 e 3 durante i 12 mesi precedenti alla data indice. Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole valutazioni di INR e l'individuazione della sequenza degli intervalli temporali compresi fra due controlli al livello di INR determinato. La totalità del periodo trascorso entro i livelli di INR determinati è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

- il rischio di ictus in funzione del punteggio CHA2DS2-VASc: C - Insufficienza cardiaca individuata mediante la

presenza di almeno un ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco (codice ICD-9 428) o la presenza di almeno una prescrizione per la terapia cardiaca (codice ATC C01); H - Ipertensione individuata mediante la presenza di almeno una prescrizione di farmaci antiipertensivi (codici ATC: C03, C07, C08, C09); A2 - Età  $\geq 75$  anni (2 punti); D – Diabete mellito individuato mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD-9: 250) o la presenza di almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC: A10); S2 - Stroke o accesso ischemico transitorio o tromboembolismo ischemico pregresso (2 punti) individuato mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), Emorragia cerebrale (codice ICD-9: 431), Altre e non specificate emorragie intracraniche (codice ICD-9: 432), Occlusione e stenosi delle arterie precerebrali (codice ICD-9: 433), Occlusione delle arterie cerebrali (codice ICD-9: 434), Ischemia cerebrale transitoria (codice ICD-9: 435), Vasculopatie cerebrali acute, mal definite (codice ICD-9: 436), Altre e mal definite vasculopatie cerebrali (codice ICD-9: 437), Postumi delle malattie cerebrovascolari (codice ICD-9: 438); V - Vasculopatia individuata mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410), Infarto miocardico pregresso (codice ICD-9: 412), Malattia vascolare periferica non specificata (codice ICD-9: 443.9), Gangrena (codice ICD-9: 785.4) oppure la presenza di almeno una prescrizione di farmaci vasodilatatori periferici (codice ATC: C04); A - Età tra 65 e 74 anni; Sc - Genere femminile.

- il rischio emorragico HAS-BLED: H - Ipertensione arteriosa individuata mediante la presenza di almeno una prescrizione di farmaci antiipertensivi (codici ATC: C03, C07,C08, C09); A - Funzione renale o epatica anormale individuata in funzione di un livello di filtrato glomerulare [GFR] inferiore a 60 ml/min calcolato mediante la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) abbreviata (ultimo valore disponibile nei 6 mesi precedenti la data indice); S - Stroke o accesso ischemico transitorio pregresso o tromboembolismo ischemico pregresso; B – Sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia) (2 punti) individuato mediante la presenza di almeno un ricovero per Emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), Emorragia gastrointestinale (codice ICD-9:578), Anemie da carenza di ferro (codice ICD-9: 280), Altre anemie da carenza (codice ICD-9: 281), Anemie emolitiche ereditarie (codice ICD-9: 282), Anemia emolitica acquisita (codice ICD-9: 283), Anemia aplastica e altre sindromi da insufficienza midollare (codice ICD-9: 284), Altre e non specificate anemie (codice ICD-9: 285) oppure mediante la presenza di almeno una prescrizione di agenti antiemorragici (codici ATC: B02) mediante la presenza di almeno una misurazione di emoglobina  $< 11.5$  mg/dl; L - Presenza di un valore di TTR inferiore a 60%; E - Età  $> 65$  anni; D - Uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o antiaggreganti piastrinici identificato mediante la presenza di almeno una prescrizione di antiinfiammatori (codice ATC: M01A) o antiaggreganti piastrinici (codice ATC: B01AC);

- Sulla base di quanto sopra, gli assistibili sono stati classificati:

- “con” un adeguato controllo dell’INR in presenza di un valore di TTR superiore o uguale al 70%;
- “senza” un adeguato controllo dell’INR in presenza di un valore di TTR inferiore al 70%;
- “con” un’alterazione del rischio trombotico o emorragico in presenza di un punteggio calcolato di CHA2DS2-VASc  $\geq 1$  e di HAS-BLED  $> 3$  oppure di un valore di TTR  $< 70\%$ ;
- “senza” un’alterazione del rischio trombotico o emorragico se presentavano un punteggio calcolato di CHA2DS2-VASc  $< 1$  o di HAS-BLED  $\leq 3$  e di un valore di TTR  $\geq 70\%$ .

Pazienti con fibrillazione atriale: tutti i pazienti trattati con anticoagulanti orali di età  $\geq 18$  anni. Dall’analisi sono stati esclusi tutti i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali con indicazione diversa da fibrillazione atriale identificati mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Malattia cardiopolmonare acuta (codice ICD-9: 415), Flebite e tromboflebite (codice ICD-9: 451). Embolia e trombosi di altre vene codice ICD-9: 453).

Condizioni associate a una riduzione di dosaggio:

- malattia renale cronica (codice ICD-9-CM: 582-7x); clearance creatinina  $< 50$  ml/min;
- per dabigatran: **a.** età tra 75 e 80; **b.** H - Ipertensione arteriosa individuata mediante la presenza di almeno una prescrizione di farmaci antiipertensivi (codici ATC: C03, C07,C08, C09); A - Funzione renale o epatica anormale individuata in funzione di un livello di filtrato glomerulare [GFR] inferiore a 60 ml/min calcolato mediante la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) abbreviata (ultimo valore disponibile nei 6 mesi precedenti la data

indice); S - Stroke o accesso ischemico transitorio pregresso o tromboembolismo ischemico pregresso; B – Sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia) (2 punti) individuato mediante la presenza di almeno un ricovero per Emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), Emorragia gastrointestinale (codice ICD-9:578), Anemie da carenza di ferro (codice ICD-9: 280), Altre anemie da carenza (codice ICD-9: 281), Anemie emolitiche ereditarie (codice ICD-9: 282), Anemia emolitica acquisita (codice ICD-9: 283), Anemia aplastica e altre sindromi da insufficienza midollare (codice ICD-9: 284), Altre e non specificate anemie (codice ICD-9: 285) oppure mediante la presenza di almeno una prescrizione di agenti antiemorragici (codici ATC: B02) mediante la presenza di almeno una misurazione di emoglobina <11.5 mg/dl;

**c.** almeno un ricovero con diagnosi di varici esofagee con sanguinamento (codice ICD-9: 456.0); emorragia del retto e dell'ano (codice ICD-9: 569.3); ematemesi (codice ICD-9: 578.0); emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata (codice ICD-9: 578.9); ulcera gastrica e duodenale (codici ICD-9: 531-534); gastriti e duodeniti (codici ICD-9: 535.x);

- per apixaban: **a.** età  $\geq 80$  anni; **b.** creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dl;

- per edoxaban: uso concomitante di ciclosporina (codice ATC: L04AD01), dronedarone (codice ATC: C01BD07CA), eritromicina (codice ATC: D10AF02FB), ketoconazolo (codice ATC: D01AC08FA).

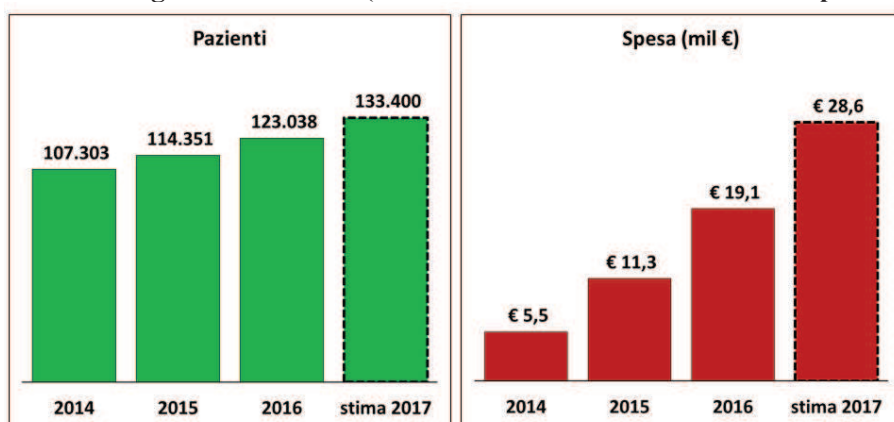
**6. DATI DI CONSUMO E SPESA**

L'uso degli AVK e NAO nella Regione del Veneto è aumentato nell'ultimo triennio di circa il 15% passando da 107.303 pazienti trattati nel 2014 a 123.038 nel 2016 (**tabella 7**). La quota di spesa associata all'uso di questi farmaci evidenzia un ammontare pari a 5,5 milioni di € nel 2014, 11,3 milioni di € nel 2015 fino ad arrivare a oltre 19 milioni di € nel 2016. Le stime per il 2017 indicano un possibile aumento dell'8,4% nel numero di pazienti in TAO rispetto al 2016, con aumento atteso della spesa pari a € 9,5 milioni riconducibile esclusivamente ai NAO. Il dettaglio del numero di pazienti in AVK e NAO con spesa associata, è riportato in **tabella 8**.

Si riportano infine: la **tabella 9** relativa al dettaglio, per singolo principio attivo, del numero di pazienti trattati nel 2016 con la relativa spesa sostenuta e la **tabella 10** di confronto costi tra le alternative disponibili.

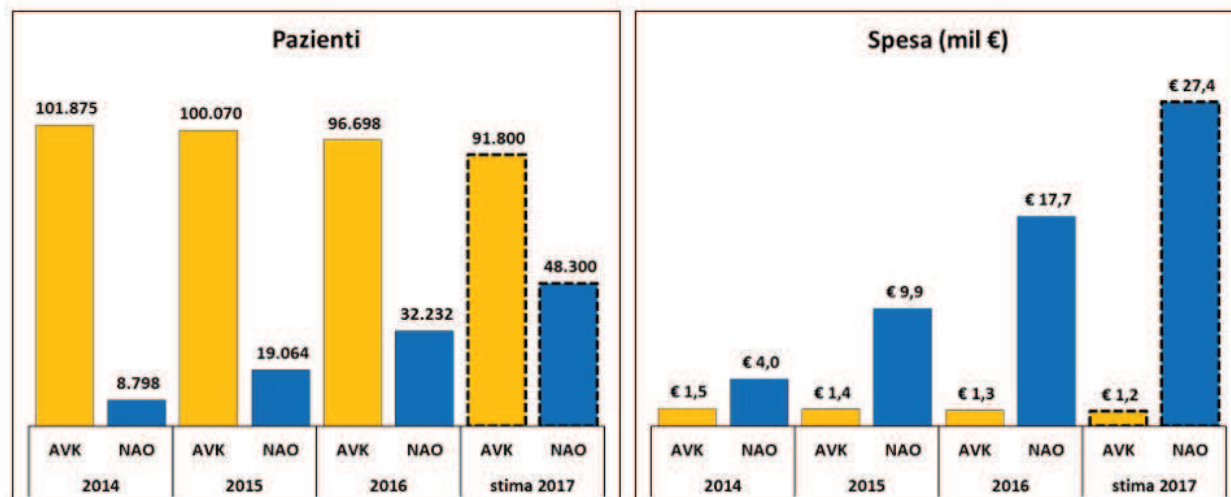
**Tabella 7**

**Numero di pazienti in trattamento anticoagulante orale e spesa nel periodo 2014-2016 con stima per il 2017\* in Regione del Veneto (i dati includono tutte le indicazioni terapeutiche di impiego)**



**Tabella 8**

**Numero di pazienti in AVK e NAO e spesa nel triennio 2014-2016 con stima per il 2017\* in Regione del Veneto (i dati includono tutte le indicazioni terapeutiche di impiego)**



\* per le stime 2017 sono stati considerati sia i trend annuali che i tassi di crescita

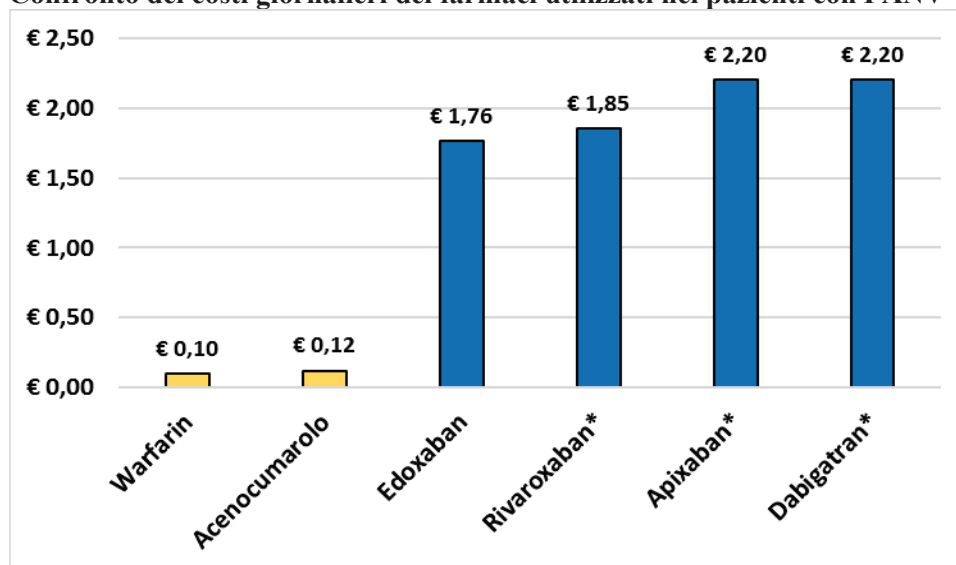
**Tabella 9**

**Numero di pazienti trattati per singolo principio attivo nel 2016 e spesa associata (i dati includono tutte le indicazioni terapeutiche di impiego)**

Farmaco	Pazienti	Spesa
Rivaroxaban	14.300	7.115.648 €
Apixaban	10.580	5.854.917 €
Dabigatran	7.662	4.741.282 €
Warfarin	93.975	1.274.830 €
Acenocumarolo	2.953	55.144 €
Edoxaban	233	27.173 €
<b>Totale</b>	<b>123.038</b>	<b>19.068.994 €</b>

**Tabella 10**

**Confronto dei costi giornalieri dei farmaci utilizzati nei pazienti con FANV**



**Metodologia di calcolo:**

Costi giornalieri SSN iva inclusa.

Per gli AVK: il costo effettivo SSN non corrisponde al prezzo di rimborso del farmaco, è necessario prendere in considerazione gli sconti (fino a quattro tipologie differenti) che vengono applicati in relazione al medicinale considerato. Gli sconti sono stati calcolati applicando le aliquote previste per le tipologie di farmacia più comune: urbana e rurale non sussidiata con fatturato SSN >258.228,45€ e rurale sussidiata con fatturato SSN >387.342,67€. La dose giornaliera considerata è pari alla dose di mantenimento raccomandata in scheda tecnica, in assenza di tale indicazione è stata considerata la DDD.

I criteri utilizzati nella scelta della specialità più conveniente per ogni principio attivo e dosaggio sono: dosaggio coerente con la posologia prevista; costo netto SSN inferiore; se presente, è stato scelto il medicinale equivalente, in caso contrario è stato scelto il farmaco branded con il prezzo di rimborso più basso piuttosto che con la differenza più bassa dal prezzo di rimborso.

Per ciascun principio attivo le specialità presentate nei grafici corrispondono a quelle con il costo netto SSN inferiore sulla base dei criteri esplicitati. Per i NAO: sono stati considerati i prezzi massimi al SSN di AIFA del 10 aprile 2017.

\*I costi giornalieri si intendono al lordo dei payback: a) rivaroxaban, apixaban, dabigatran: -5% payback; b) apixaban, dabigatran: payback calcolato in base ad un accordo prezzo/volume.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kirchhof P et al. Eur Heart J 2016; 37:2893-2962.
2. Ewen E et al. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 587-98.
3. Connolly SJ et al. N Eng J Med 2009; 361: 1139-51.
4. Patel et al. N Eng J Med 2011; 365: 883-91.
5. Grager CB et al. N Eng J Med 2011; 365: 981-92.
6. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013; 28; 369:2093-104.
7. Ruff CT et al. Lancet 2014; 383: 955-62.
8. Lip GY et al. Int J Cardiol 2016; 1; 204: 88-94.
9. Madzak A et al. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015; 13: 1155-63.
10. RCP Pradaxa® (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 04/05/2017).
11. RCP Xarelto® (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 04/05/2017).
12. RCP Eliquis® (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 04/05/2017).
13. RCP Lixiana® (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 04/05/2017).
14. PT AIFA ([www.aifa.gov.it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio](http://www.aifa.gov.it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio) - accesso del 04/05/2017).
15. Cappato R et al. Eur Heart J 2014; 35: 3346-55.
16. Sen P et al. Am J Cardiovasc Drugs 2016; 16: 33-41
17. Goette A et al. Lancet 2016; 388: 1995-2003.
18. Determina AIFA n. 54/2017 pubblicata in GU n. 34 del 10.02.2017.
19. Pollack CV et al. NEJM 2017; DOI: 10.1056/nejmOA1707278 (published online on July 11, 2017).
20. CAV Pavia. <http://www-3.unipv.it/reumatologia-tossicologia/cav/CAV/mostraPDF.php?id=1&nome=doc/CNIT Antidoti 2016 web .pdf> (ultimo accesso del 02/05/2017)
21. Ageno W et al. Thromb Haemost 2016; 116:1003-1010.