

Appropriatezza prescrittiva degli anticoagulanti orali

M.M. Di Salvo
U.O.C. di Angiologia
A.O.U. Policlinico Vittorio
Emanuele - Catania

con il contributo non condizionato di



CREDITI ECM 7,5

RELATORI

Achille Caputi
Professore Ordinario di Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Domenico Cucinotta
Professore Ordinario di Medicina Interna
Università degli Studi di Messina

Giovanni D'Avola
Reumatologo ambulatoriale
ASP di Catania

Michelangelo Di Salvo
Direttore U.O. di Angiologia
P.O. "Ferrarotto" Catania

Filippo Drago
Professore Ordinario di Farmacologia
Università degli Studi di Catania

Franco Rapsarda
Direttore del Dipartimento del Farmaco
ASP di Catania

Carlo Vancheri
Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi di Catania

Paolo Vigneri
Professore Associato di Oncologia Medica
Università degli Studi di Catania

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA



Destinatari dell'Evento Formativo:

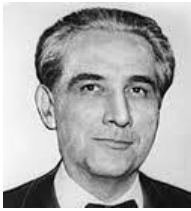
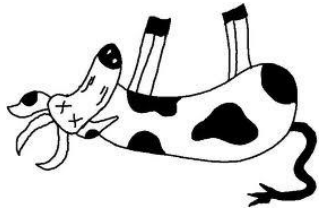
Medico Chirurgo (Angiologia, Cardiologia, Endocrinologia, Farmacologia e Tossicologia clinica, Malattie dell'apparato respiratorio, Malattie metaboliche e Diabetologia, Medicina Generale-Medici di famiglia, Oncologia, Neurologia), Farmacista (Farmacia Ospedaliere)

Per partecipare al corso è necessario effettuare l'iscrizione online sul sito www.medescom.org

CATANIA
13 SETTEMBRE 2014
HOTEL EXCELSIOR



Storia della terapia anticoagulante



Anticoagulant in spoiled sweet clover (K.P. Link)

First clinical use of 4-hydroxycoumarin



Warfarin mechanism elucidated (J. Suttie)

Warfarin dosing/INR

Warfarin clinical trials

Oral thrombin and Xa inhibitors

1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

Heparin discovered by medical student (McLean)



Clinical use of heparin

Requirement for plasma cofactor discovered (K. Brinkhous)



Cont infusion of heparin; aPTT monitoring

LMWH trials

LMWH (J. Hirsch)



Fondaparinux trials

Terapia anticoagulante nel tromboembolismo

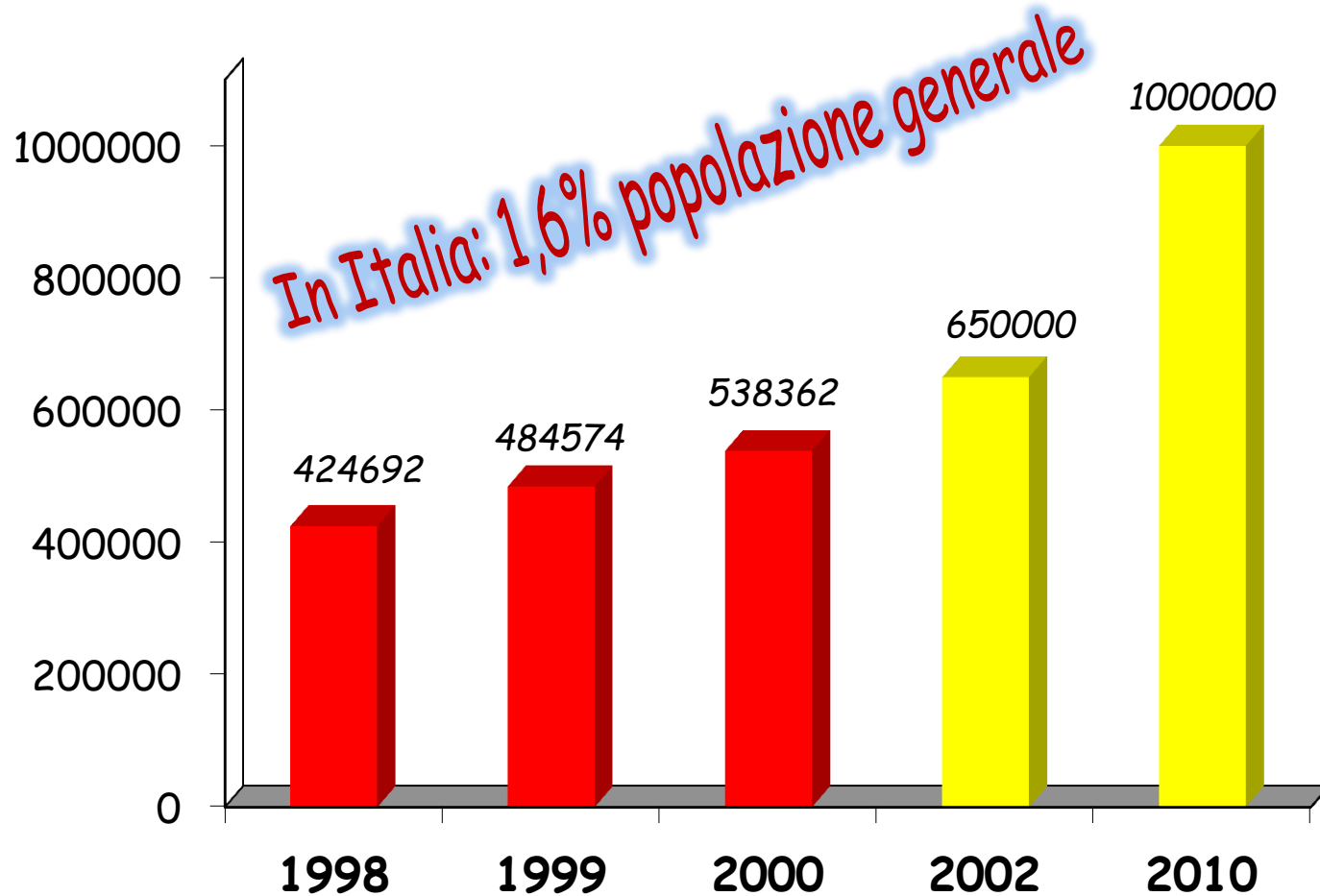
Per oltre 50 anni, i farmaci anticoagulanti hanno costituito il pilastro del trattamento della TVP

La terapia con TAO riduce la morbilità e la mortalità derivanti da tromboembolia venosa

Gli anticoagulanti, assunti per via orale, sono preferiti per il trattamento prolungato

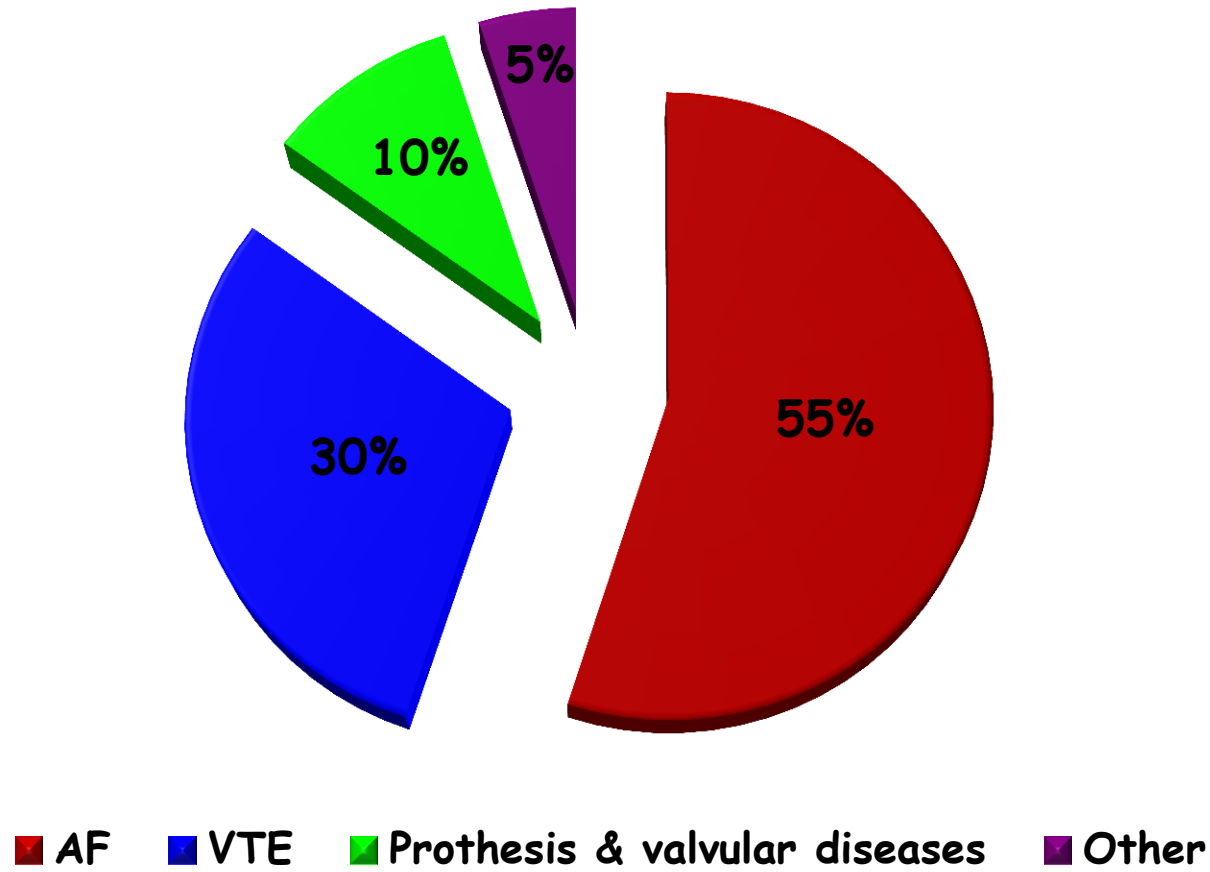
L'eparina è il farmaco di elezione per il trattamento iniziale

Pazienti in trattamento con Coumadin o Sintrom in Italia



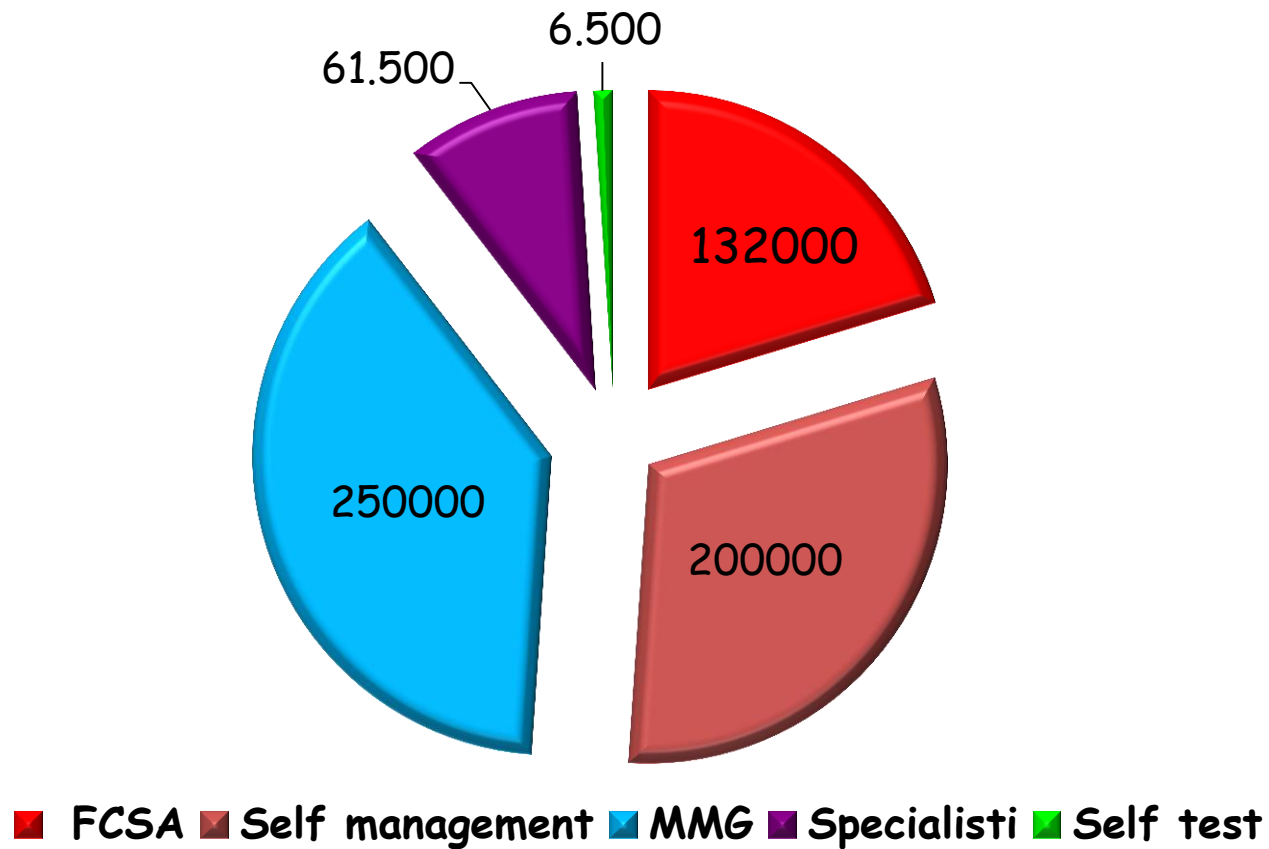
Vittorio Pengo
Clinical Cardiology, Thrombosis Centre, Padova

Tipo di pazienti



Vittorio Pengo
Clinical Cardiology, Thrombosis Centre, Padova

Chi sorveglia i Pazienti



Vittorio Pengo
Clinical Cardiology, Thrombosis Centre, Padova

Svantaggi dei vecchi anticoagulanti

Eparina

- Variabilità dose-resposta
- Somministrazione parenterale
- Rischio di HIT
- Non adatto per un trattamento prolungato
- E' necessario il monitoraggio

Warfarin

- Prolungato tempo di latenza
- Non adatto per un trattamento iniziale della trombosi acuta
- Interazioni con farmaci e cibi
- E' necessario un monitoraggio continuo

Monitoraggio

Parametro e relativo range di normalità:

aPTT (**activated partial thromboplastin time**: 35-45 sec) monitora l'attività di tutti i fattori della coagulazione, tranne il fattore XIII e VII:
eparina. Non modificato da LMWHs

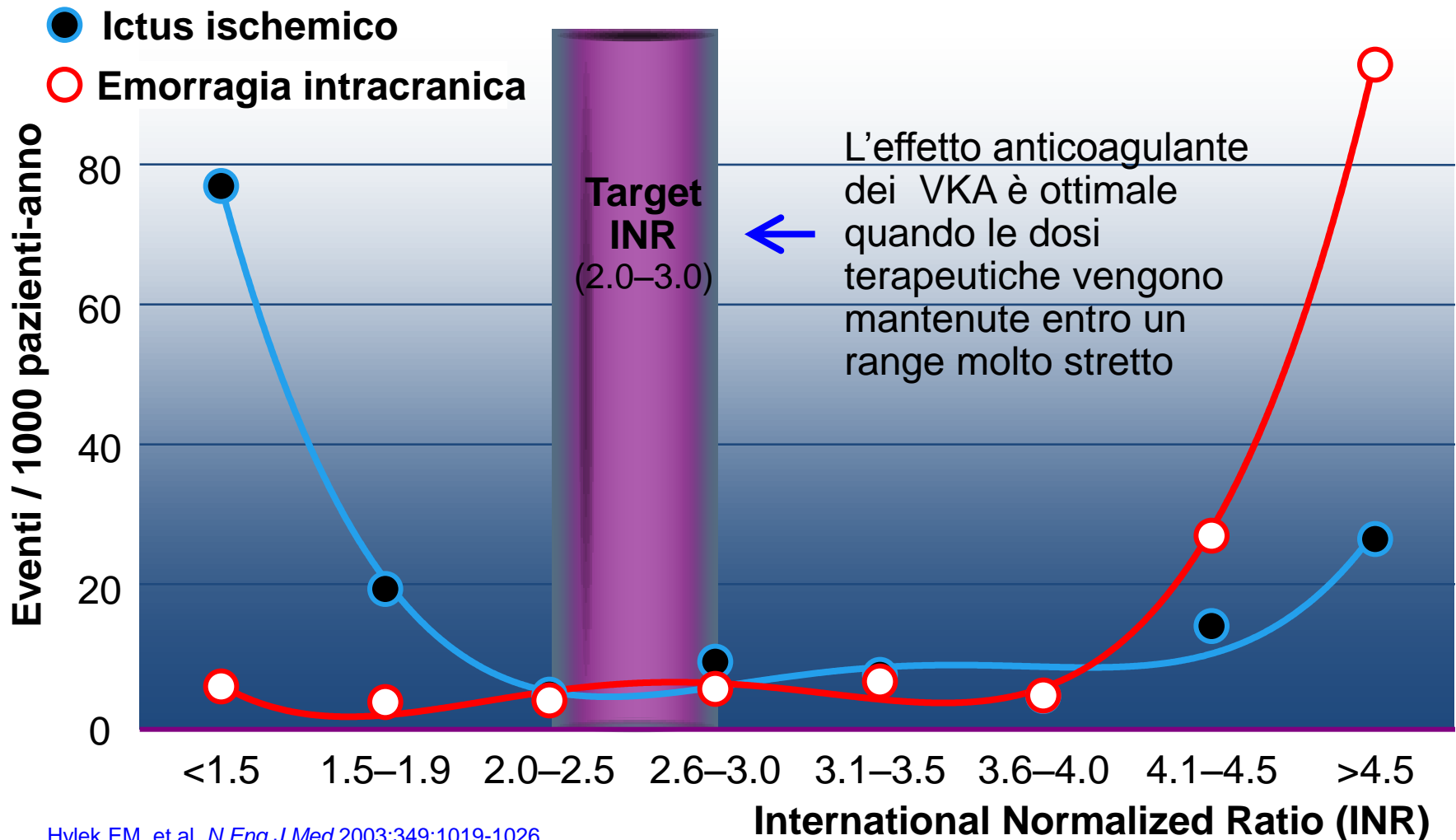
PT (Prothrombin Time: 10-20 sec) è una misura dell'attività dei fattori dipendenti dalla vitamina K: **warfarin**

INR (International Normalized Ratio): 1 (rapporto PT paziente/controllo confrontato con preparazione standard):**warfarin**

Thrombin Time (10-30 sec) misura la formazione della fibrina e del fibrinogeno e pertanto l'attività della trombina:**eparina, ODTI**

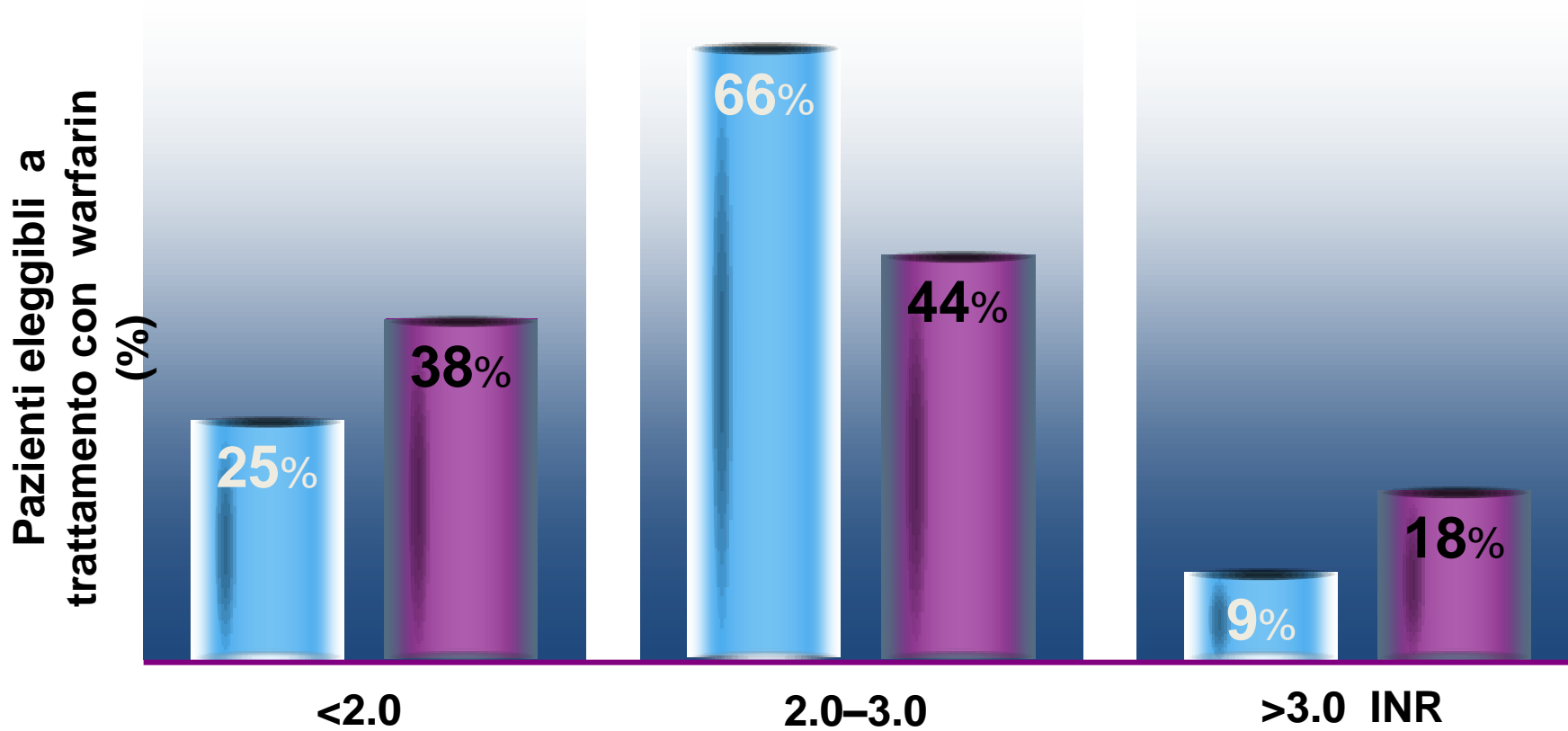
Ecarin clotting time (20-40 sec) azione sulla protrombina , il prodotto viene inibito specificatamente dagli ODTI

I VKA hanno un ristretto range terapeutico



Controllo dell'INR: Trials clinici vs pratica clinica (TTR)

■ Trial clinico¹ ■ Pratica clinica^{2,3}



INR = International Normalized Ratio ; TTR = Tempo in Range Terapeutico (INR 2.0-3.0).

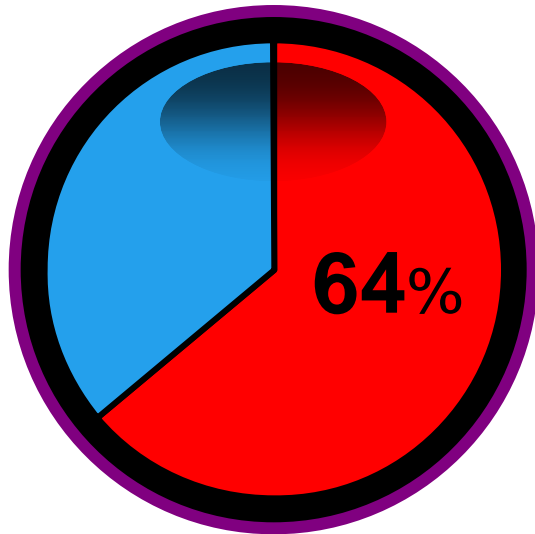
1. Kalra L, et al. *Br Med J* 2000;320:1236-1239; *Pooled data: fino a 83-71% nei singoli trials.

2. Samsa GP, et al. *Arch Int Med* 2000; 160:967-973. 3. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002; 113:42-51.

Gestione della FA nella pratica clinica: Prescrizione dei VKA

○ Nessun
anticoagulante

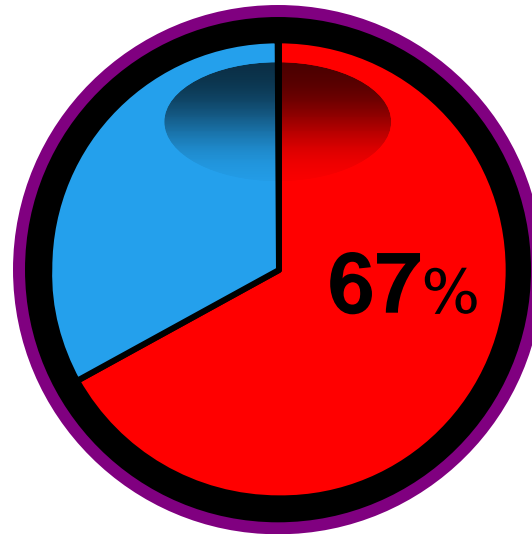
● VKA



N=23.657

Coorte Medicare, USA

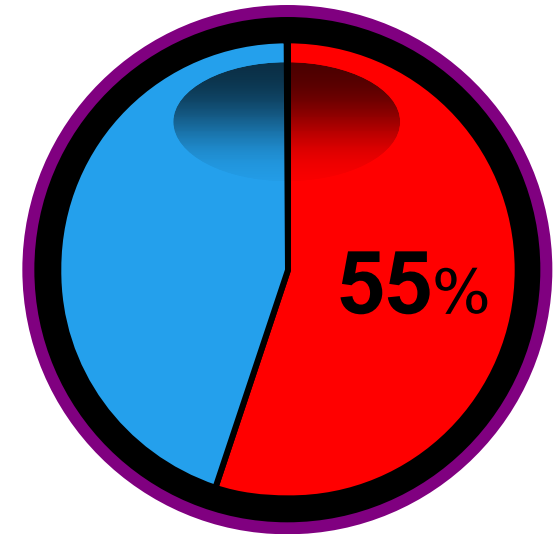
Birman-Deych E, et al.
Stroke 2006;37:1070



N=5.333

Indagine EuroHeart

Nieuwlaat R, et al.
Eur Heart J 2005;26:2422



N=11.409

**Coorte ATRIA
(sistema sanitario
California, USA)**

Go AS, et al.
JAMA 2003;290:2685

Limitazioni della terapia con VKA

Risposta imprevedibile

Finestra terapeutica ristretta (INR 2,0–3,0)

Azione a lenta insorgenza/cessazione

La terapia VKA presenta parecchie limitazioni che la rendono difficile da usare nella pratica clinica

Numerose interazioni con il cibo

Numerose interazioni con i farmaci

Farmaco-resistenza

Monitoraggio routinario della coagulazione



Frequenti aggiustamenti di dose

Svantaggi delle EBPM e Fondaparinux

LMWH

- **Somministrazione parenterale (Di norma 2 volte al giorno)**
- **Rischio di HIT**
- **Costi elevati (~ 100x warfarin)**

Fondaparinux

- **Somministrazione parenterale (Di norma 1 volta al giorno)**
- **Costi elevati**
- **Difficoltoso uso nell'insufficienza renale**

L' anticoagulante "ideale"

- **Farmacodinamica semplificata**(attività diretta su singoli componenti funzionali del sistema emocoagulativo)
- **Bassa variabilità farmacocinetica interindividuale**
(possibilità di dose fissa senza monitoraggio)
- **Attività inibitoria sui fattori della coagulazioni liberi e legati a proteine**
- **Efficace**
- **Sicuro** (bassa incidenza di eventi emorragici)
- **Scarse interazioni farmacologiche e con gli alimenti.**
- **Orale.**

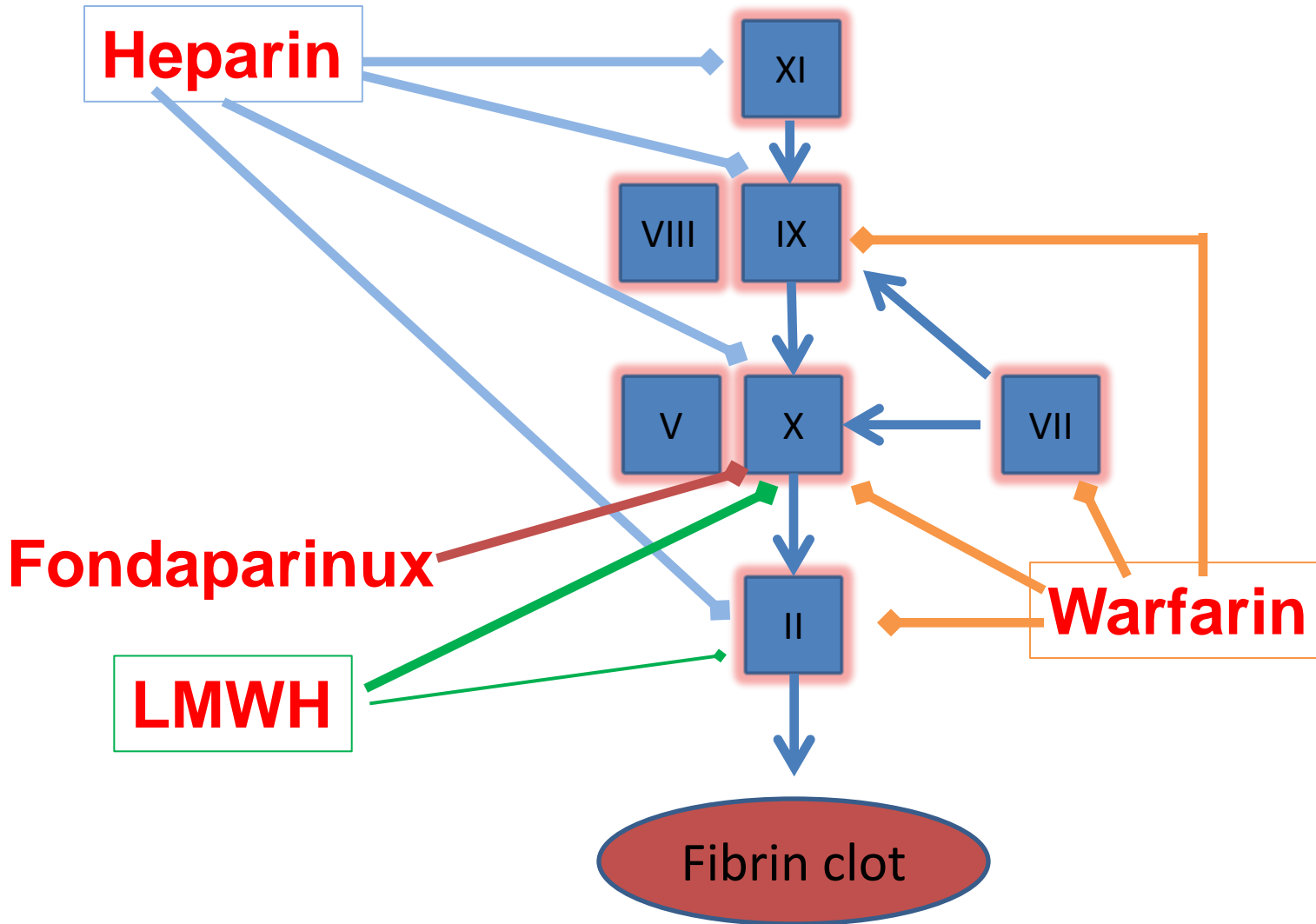
Antidoto



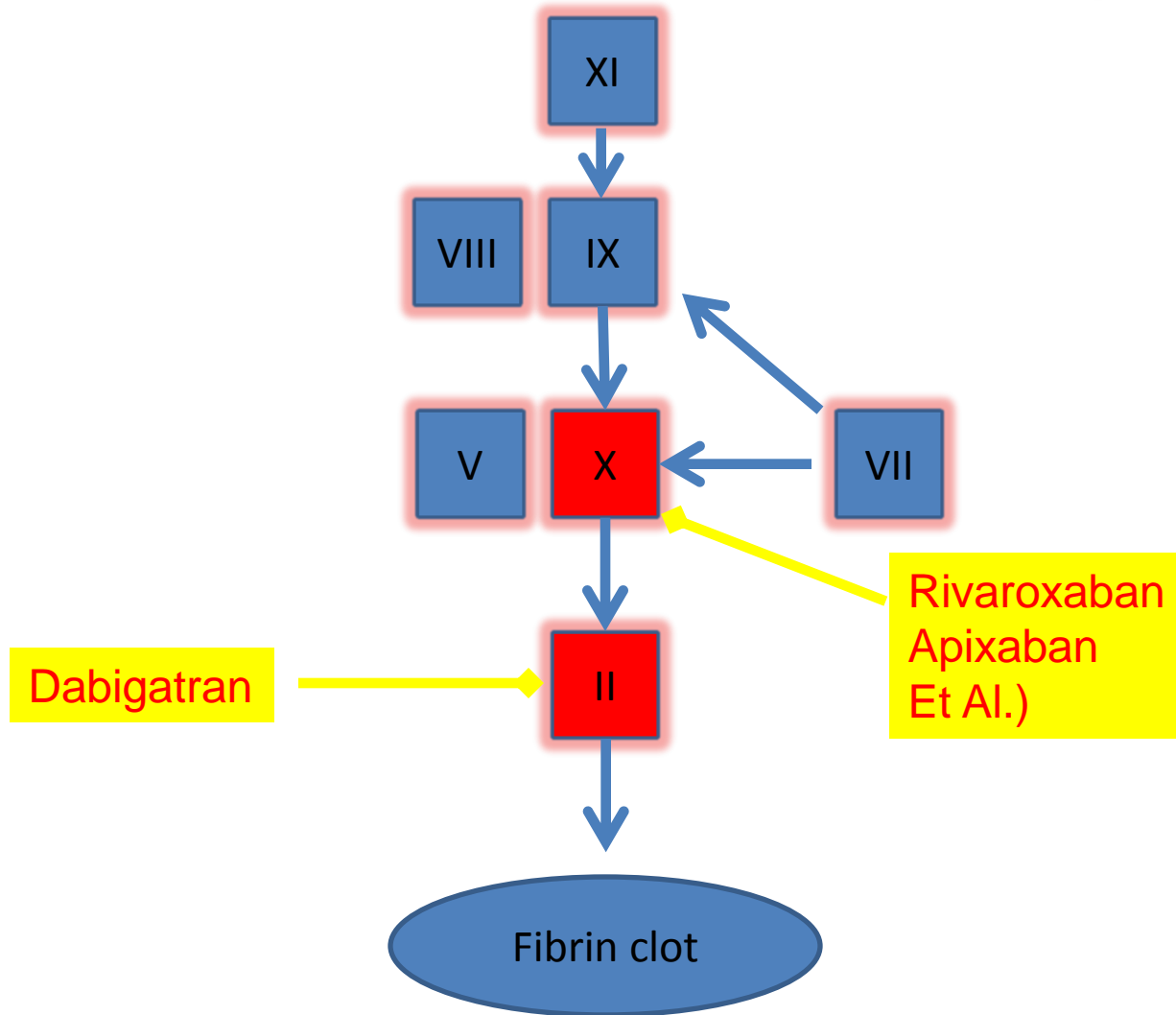
Michelangelo Maria Di Salvo -
Direttore U.O.C. di Angiologia - A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele - Catania



Anticoagulanti



Caratteristiche di nuovi anticoagulanti



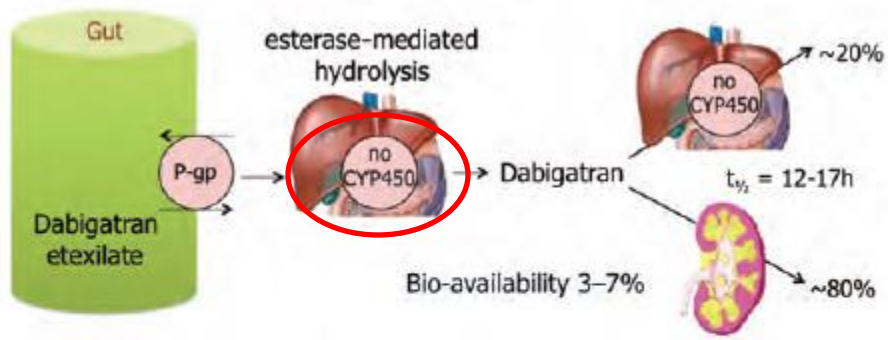
I NUOVI ANTICOLAGULANTI ORALI NAO

*Dabigatran, Rivaroxaban
, Apixaban*

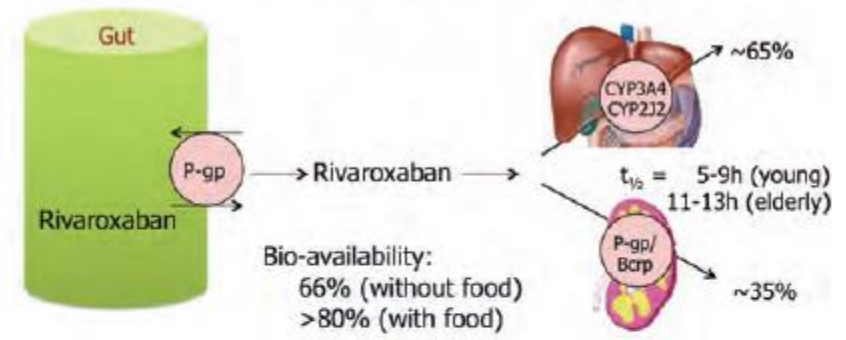
*-farmacologia, analogie e
differenze*

Clinical pharmacology of dabigatran, rivaroxaban and apixaban

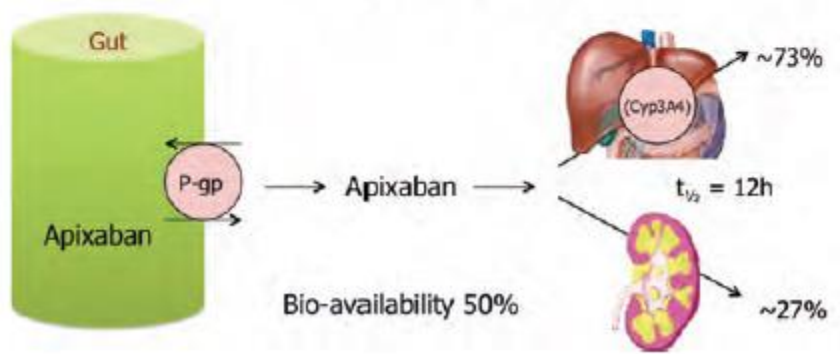
Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban



Proprietà farmacologiche dei nao e degli AVK

(modificata da ref.2)

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Fatt. vit. K dipendenti: VII, IX, X, II	Fatt. IIa (trombina)	Fatt. Xa	Fatt. Xa
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%
Dializzabilità		Si	parziale	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Si	No	Si (32%)	Si (15%)
Effetto del cibo sull'assorbimento	forte	nessuno	aumentato (assumere coi pasti)	nessuno
Effetto degli antisecretivi gastrici sull'assorbimento		ridotto - 12-30%	nessuno	nessuno
Emivita Plasmatica (T1/2)	8-11 h (acenocumarina) 20-60 ore (warfarin)	12-17 h	5-9 h (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 h
Dosi giornaliere richieste	1	2	1	2
Legame con le proteine plasmatiche (%)	98	35	85	90
Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante	4-5 giorni	24 h	24 h	24 h

RCT sui NAO

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
TEV				
Profilassi in ortopedia Trattamento Profilassi paziente medico	<ul style="list-style-type: none"> •RE-MOBILIZE •RE-NOVATE I-II •RE-MODEL •RE-COVER I-II •RE-MEDY •RE-SONATE 	<ul style="list-style-type: none"> •RECORD I-IV •EINSTEIN DVT •EINSTEIN PE •EINSTEIN EXSTENSION •MAGELLAN 	<ul style="list-style-type: none"> •ADVANCE I-III •AMPLIFY •AMPLIFY EXSTENSION •ADOPT 	<ul style="list-style-type: none"> •HOKUSAI
FA	<ul style="list-style-type: none"> •RE-LY 	<ul style="list-style-type: none"> •ROCKET-AF 	<ul style="list-style-type: none"> •ARISTOTLE •AVERROES 	<ul style="list-style-type: none"> •ENGAGE-AF
SCA		<ul style="list-style-type: none"> •ATLAS ACS 2-TIMI 51 	<ul style="list-style-type: none"> •APPRAISE II (fase III) 	

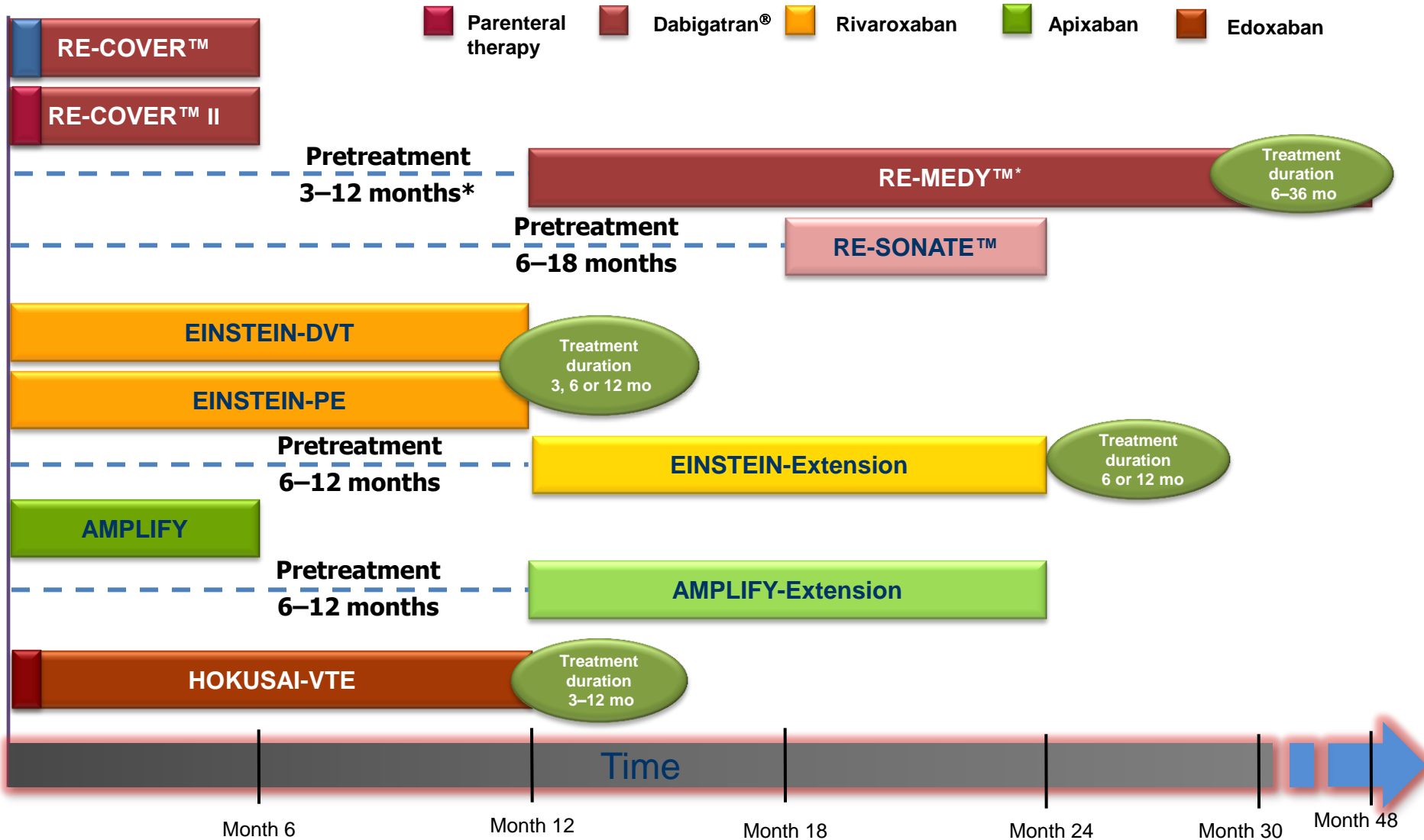
NUMERI PAZIENTI RANDOMIZZATI A NAO

• Profilassi TEV in ortopedia maggiore	21845
• Profilassi paziente medico (ADOPT, MAGELLAN)	6194
• Trattamento TEV (RE-COVER I, EINSTEIN DVT, PE, EXTENSION)	6025
• FA (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, AVERROES)	31080
• SCA (APPRAISE II, ATLAS ACS 2 TIMI-51)	14118

79.262
pazienti
trattati con
NAO

TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Overview

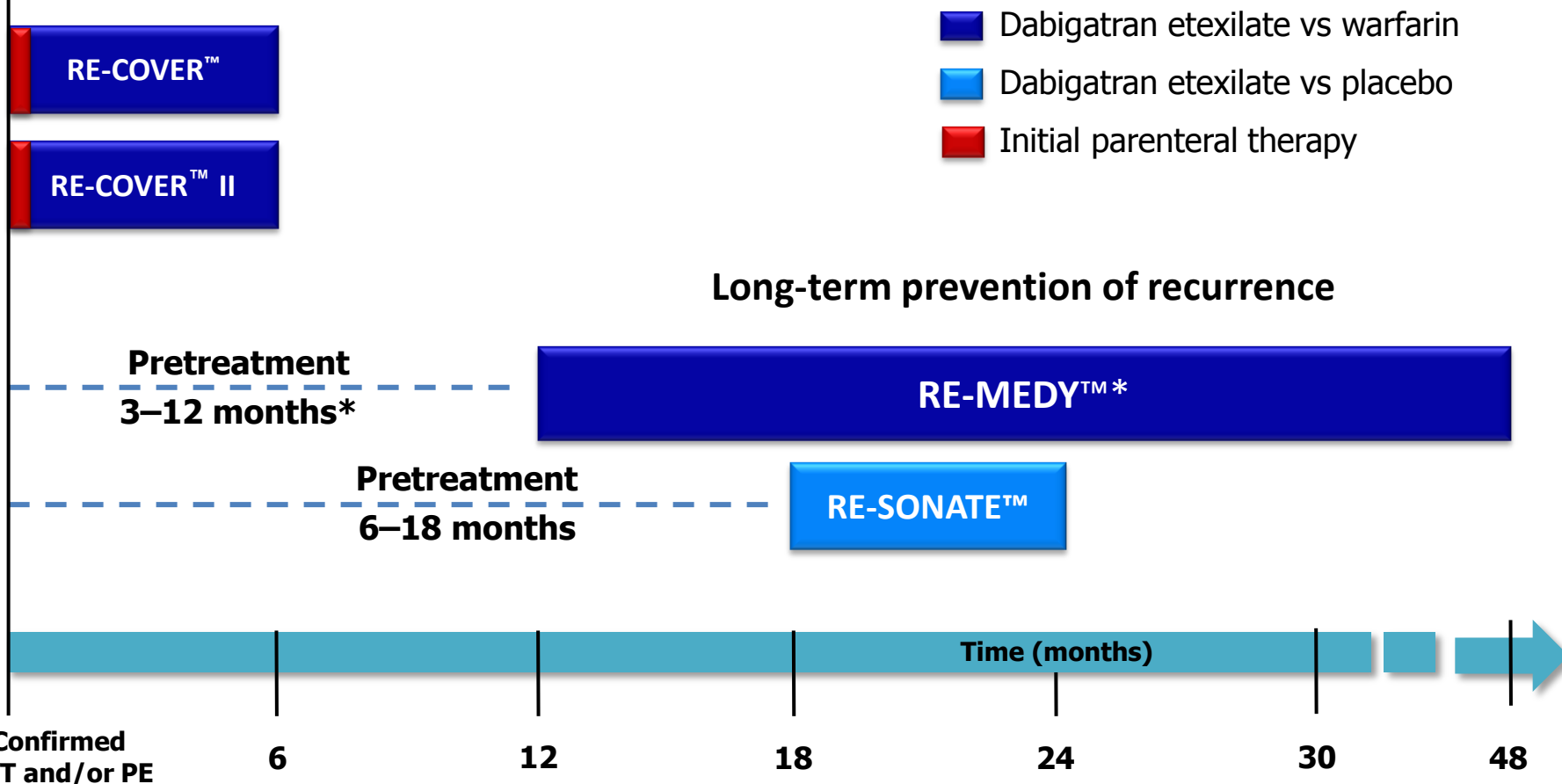


*RE-MEDY™ original protocol, 3–6 months of pretreatment, then 18 months on study drug; amendment allowed 3–12 months of pretreatment, then **up to 36 months** on study drug

Dabigatran

Dabigatran etexilate: clinical development programme in DVT/PE

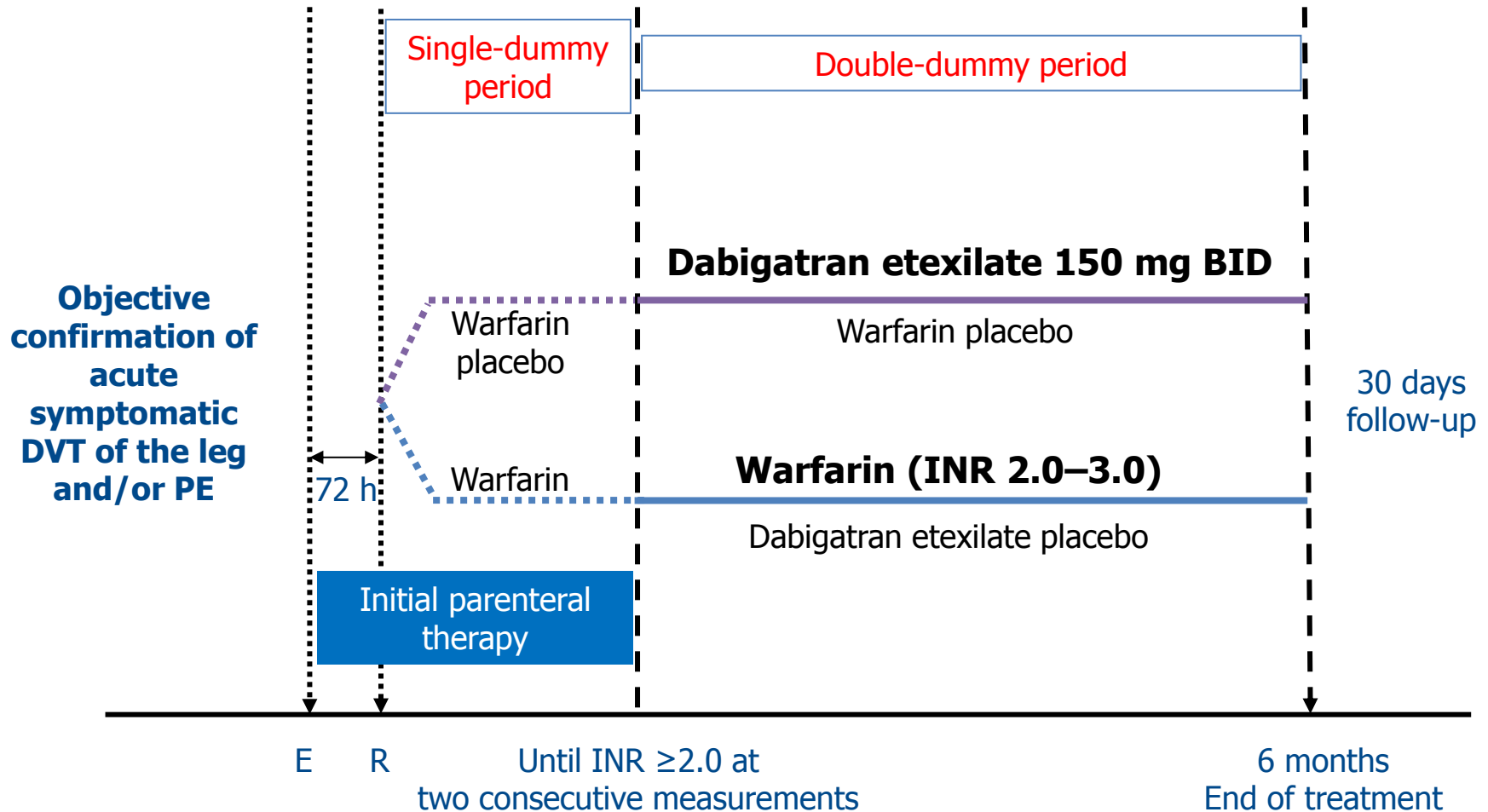
Acute treatment



*RE-MEDY™ original protocol, 3–6 months of pretreatment, then 18 months on study drug; amendment allowed 3–12 months of pretreatment, then up to 36 months on study drug

Disclaimer: Dabigatran etexilate is approved for acute treatment of DVT and/or PE and prevention of recurrence in certain countries. Please check local prescribing information

RE-COVER/RE-COVER II: study design



BID = twice daily; INR = international normalized ratio; E = enrolment; R = randomization

Schulman S et al. N Engl J Med 2009;361:2342–52; Schulman S et al. Circulation 2013; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450

Disclaimer: Dabigatran etexilate is approved for acute treatment of DVT and/or PE and prevention of recurrence in certain countries. Please check local prescribing information

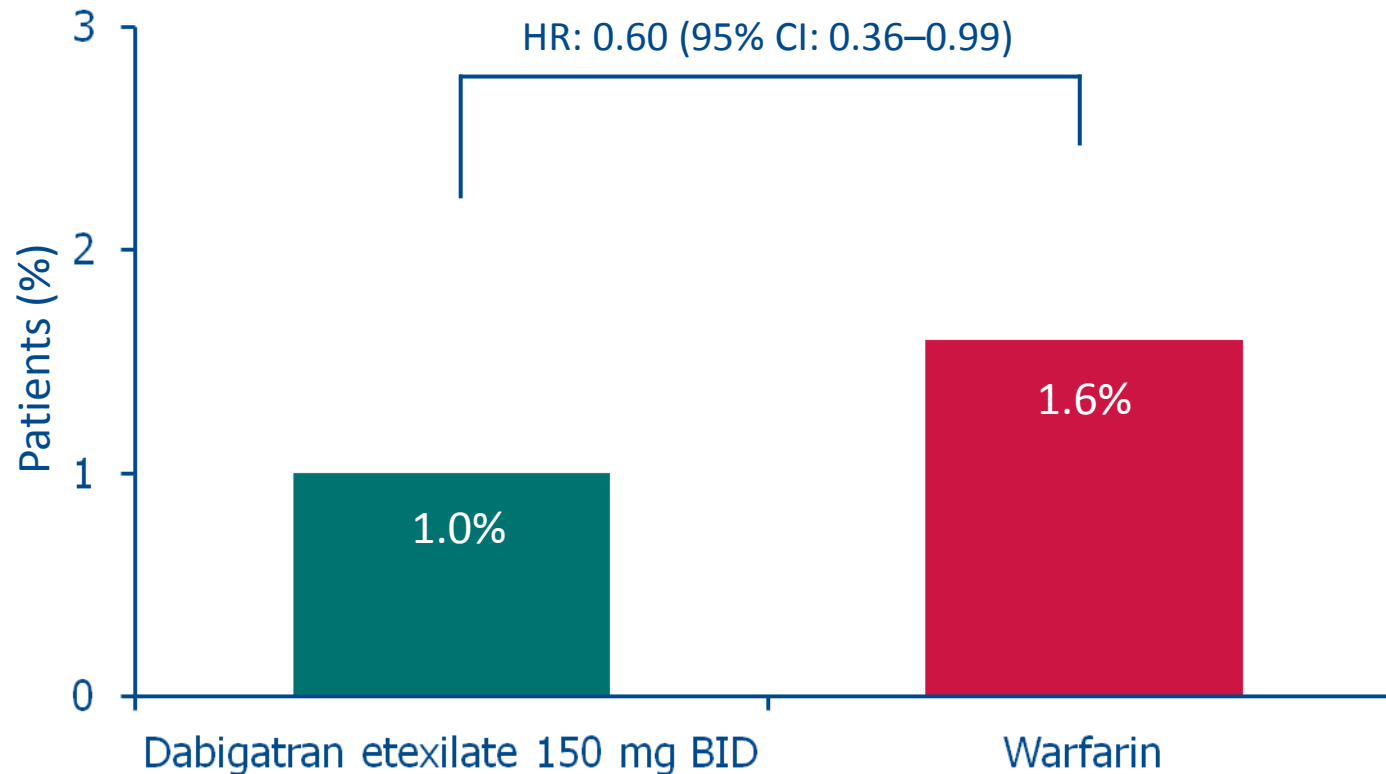
RE-COVER/RE-COVER II: primary endpoint

- Dabigatran was non-inferior to warfarin for prevention of recurrent symptomatic VTE or fatal VTE in patients with DVT and/or PE

	Dabigatran 150 mg BID n/N (%)	Warfarin n/N (%)	HR (95% CI)
Pooled data	60/2553 (2.4)	55/2544 (2.2)	1.09 (0.76–1.57)
RE-COVER™	30/1274 (2.4)	27/1265 (2.1)	1.10 (0.65–1.84) P<0.001 (non-inferiority)
RE-COVER™ II	30/1279 (2.3)	28/1289 (2.2)	1.08 (0.64–1.80) P<0.001 (non-inferiority)

RE-COVER/RE-COVER II: major bleeding

- Incidence of major bleeding significantly lower with dabigatran vs warfarin during period where only oral anticoagulant was received (pooled data)



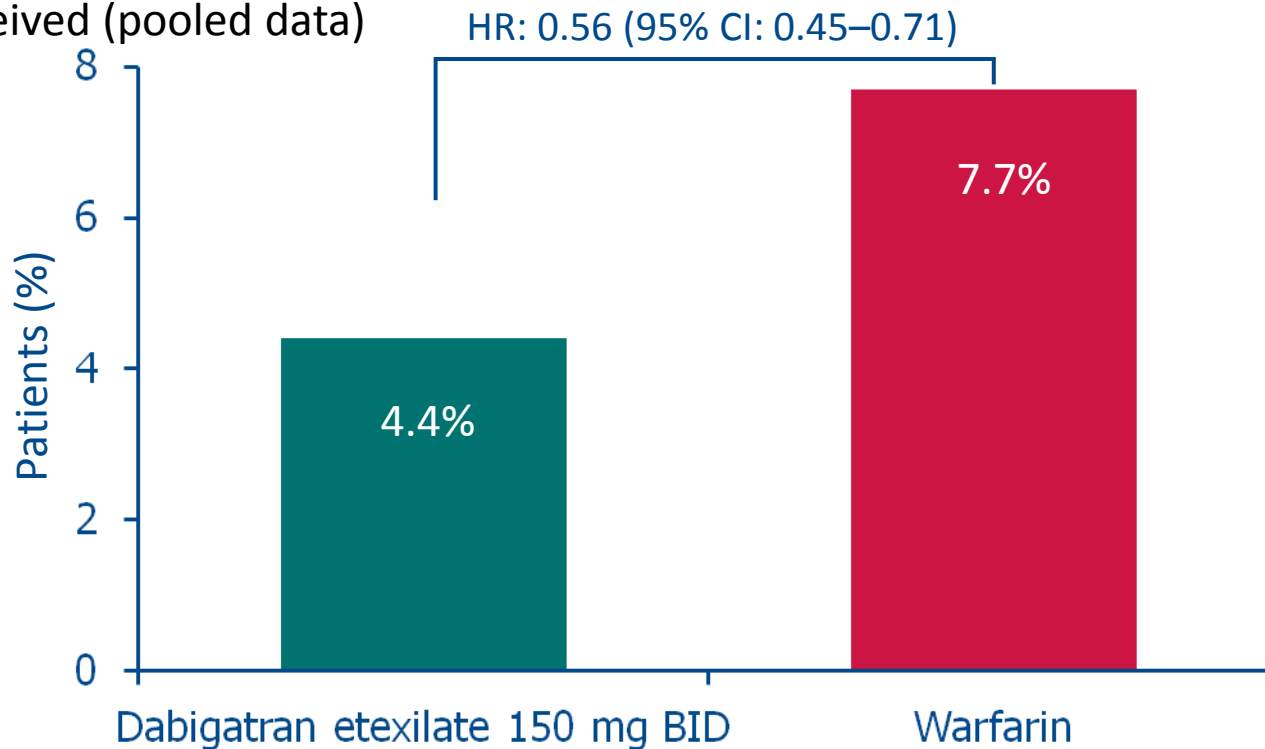
Significance based on upper limit of 95%CI not crossing 1.0

Schulman S et al. Circulation 2013; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450

Disclaimer: Dabigatran etexilate is approved for acute treatment of DVT and/or PE and prevention of recurrence in certain countries. Please check local prescribing information

RE-COVER/RE-COVER II: major and clinically-relevant non-major bleeding

- Incidence of major and clinically-relevant non-major bleeding significantly lower with dabigatran vs warfarin during period where only oral anticoagulant was received (pooled data)

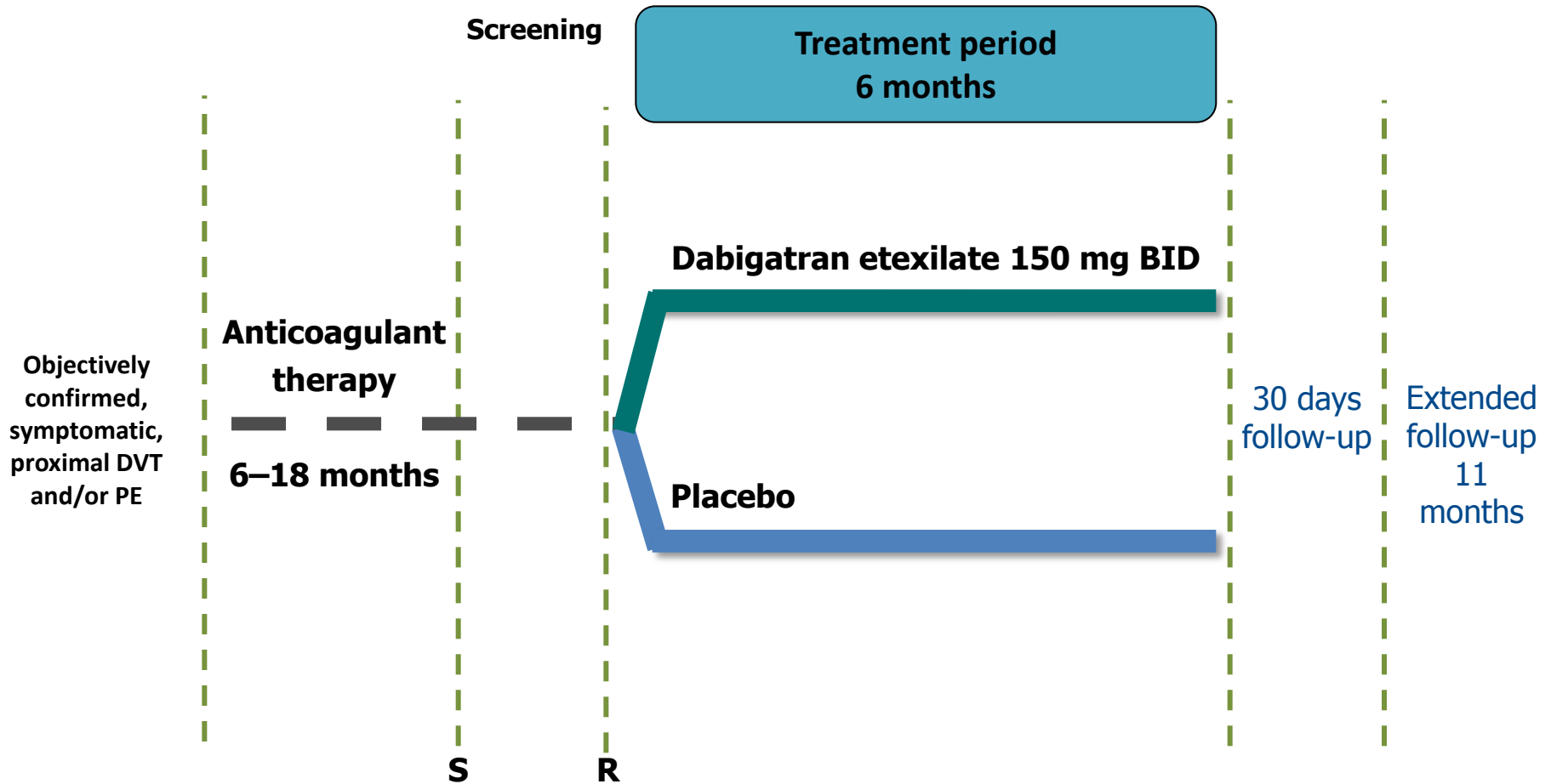


Significance based on upper limit of 95%CI not crossing 1.0

Schulman S et al. Circulation 2013; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450

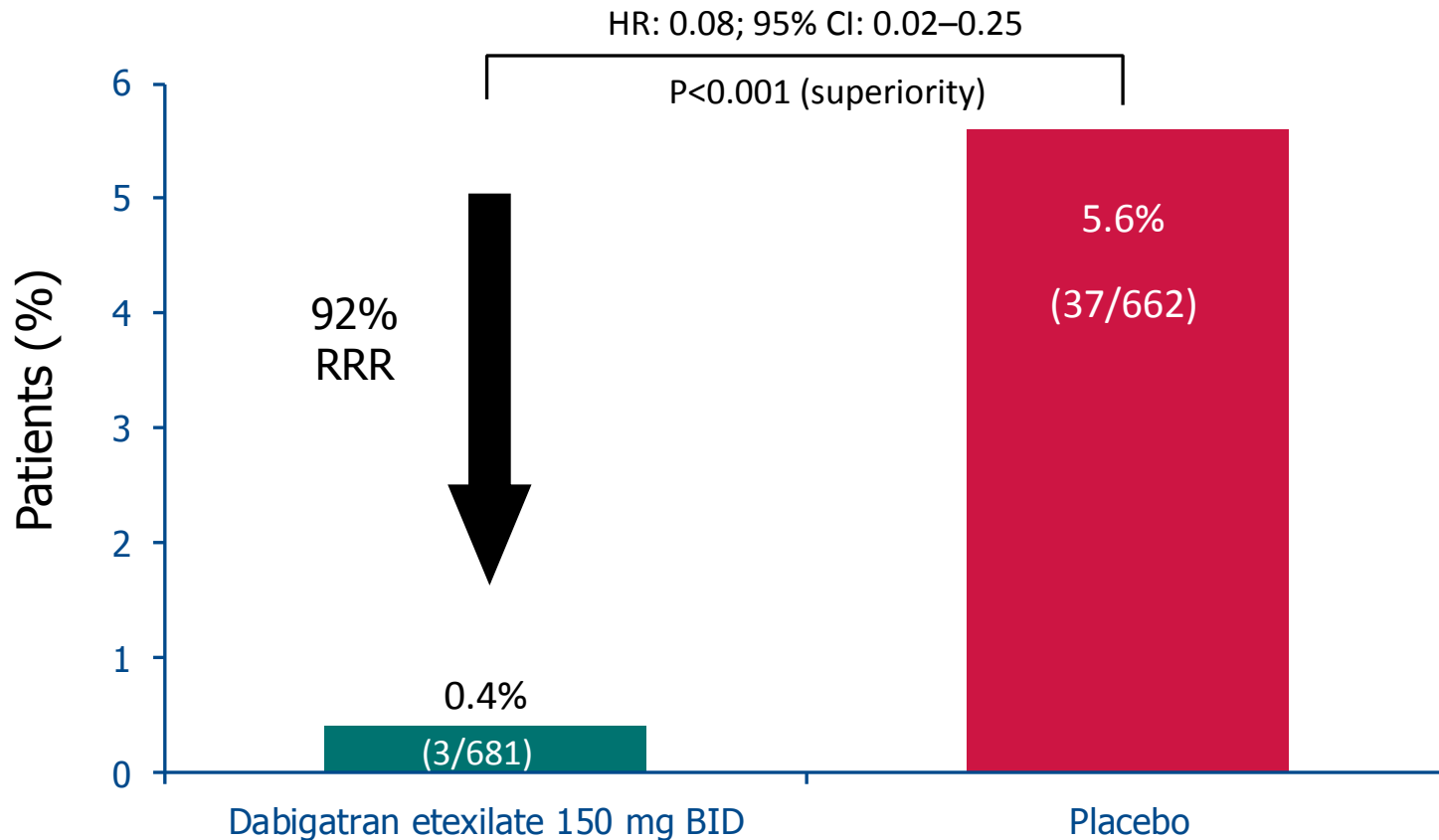
Disclaimer: Dabigatran etexilate is approved for acute treatment of DVT and/or PE and prevention of recurrence in certain countries. Please check local prescribing information

RE-SONATE: study design



RE-SONATE: primary endpoint

- Dabigatran superior to placebo for prevention of recurrent VTE, VTE-related or unexplained death



Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18

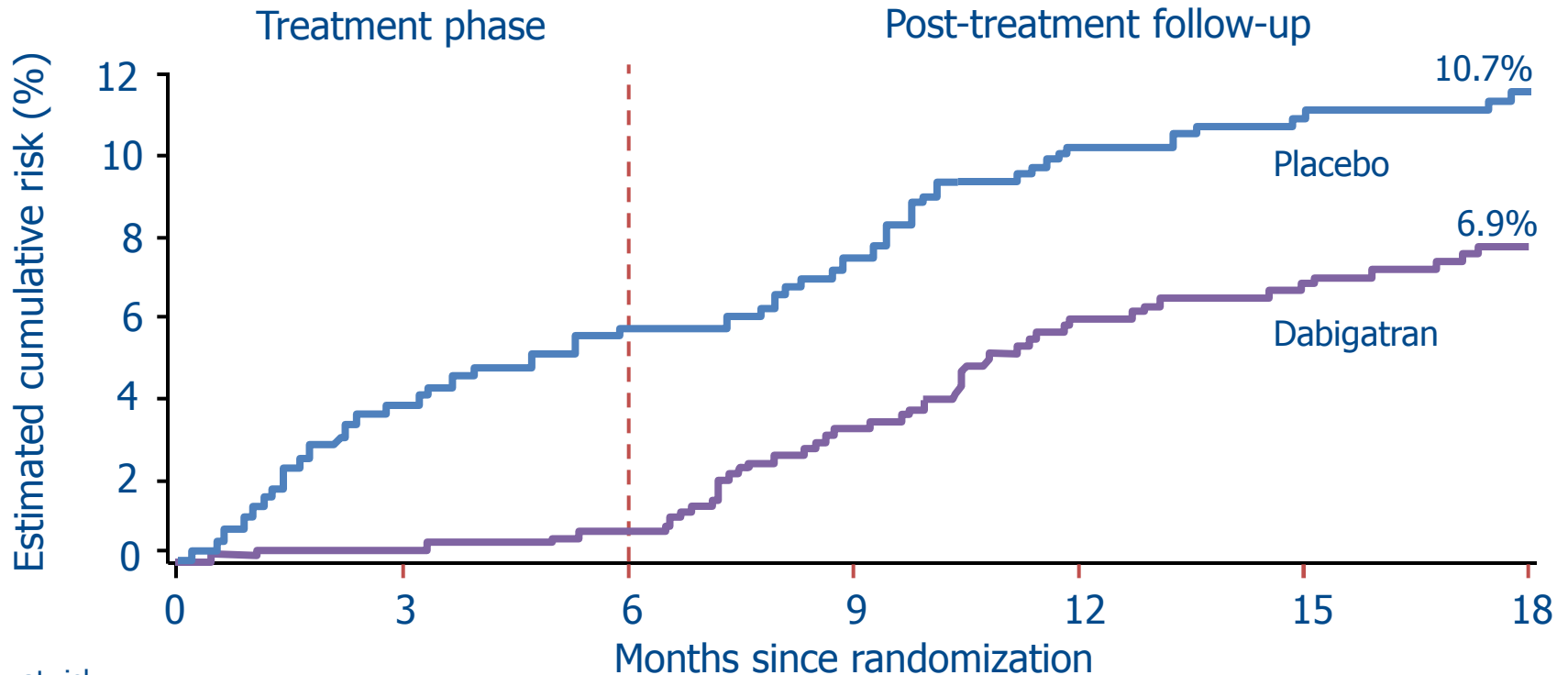
Disclaimer: Dabigatran etexilate is approved for acute treatment of DVT and/or PE and prevention of recurrence in certain countries. Please check local prescribing information

RE-SONATE: bleeding events

- Incidence of major bleeding low in both groups
- Major or clinically relevant bleeding and any bleeding higher with dabigatran vs placebo – as expected for an anticoagulant

	Dabigatran (n=681) n (%)	Placebo (n=662) n (%)	HR (95% CI)	P value (superiority)
Major bleeding	2 (0.3)	0	Not estimable	1.0
Major or clinically relevant bleeding	36 (5.3)	12 (1.8)	2.92 (1.52–5.60)	0.001
Any bleeding	72 (10.5)	39 (5.9)	1.82 (1.23–2.68)	0.003

RE-SONATE: cumulative risk of symptomatic recurrent VTE* in 12-month follow-up period



Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18
Dabigatran	681	667	651	591	557	503	186
Placebo	662	615	586	537	502	461	171

P=0.001 at 6 months

P=0.006 at 12 months

P=0.03 at 18 months

HR at 18 months: 0.61; 95% CI: 0.42–0.88

*Including DVT, fatal/non-fatal PE, and unexplained death

Extended follow-up completed for 1323 patients who underwent randomization and received study drug

Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18

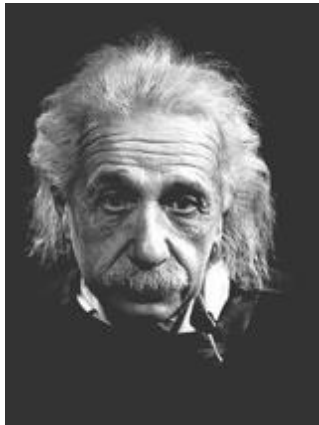
ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

The EINSTEIN Investigators*

Rivaroxaban EINSTEIN DVT

eINSTEIN DVT



Rivaroxaban for acute VTE

The EINSTEIN trial

- Subjects: 3449 patients with acute VTE
- Intervention: Rivaroxaban 12 mg twice daily x 3 weeks, then 20 mg/d vs enoxaparin (minimum of 5 days) followed by a VKA
- Treatment duration 3, 6 or 12 mo
- Method: Open-label randomized “non-inferiority” trial
- Primary outcome: Recurrent symptomatic VTE and related death
- Funded by drug manufacturer
- Warfarin patients spent 58% of time within INR range

EINSTEIN DVT and PE: study design

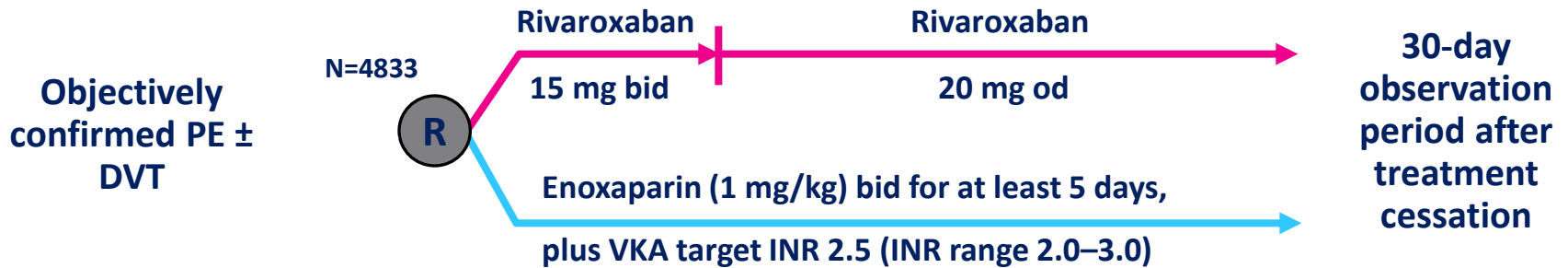
Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

- Up to 48 hours' heparins/fondaparinux treatment permitted before study entry
- 88 primary efficacy outcomes needed
- Non-inferiority margin: 2.0



Predefined treatment period of 3, 6 or 12 months

Day 1 Day 21



Primary efficacy outcome analysis

	Rivaroxaban (n=1,731)		Enoxaparin/VKA (n=1,718)	
	n	(%)	n	(%)
First symptomatic recurrent VTE	36	(2.1)	51	(3.0)
Recurrent DVT	14	(0.8)	28	(1.6)
Recurrent DVT + PE	1	(<0.1)	0	(0)
Non-fatal PE	20	(1.2)	18	(1.0)
Fatal PE/unexplained death where PE cannot be ruled out	4	(0.2)	6	(0.3)



Rivaroxaban
superior

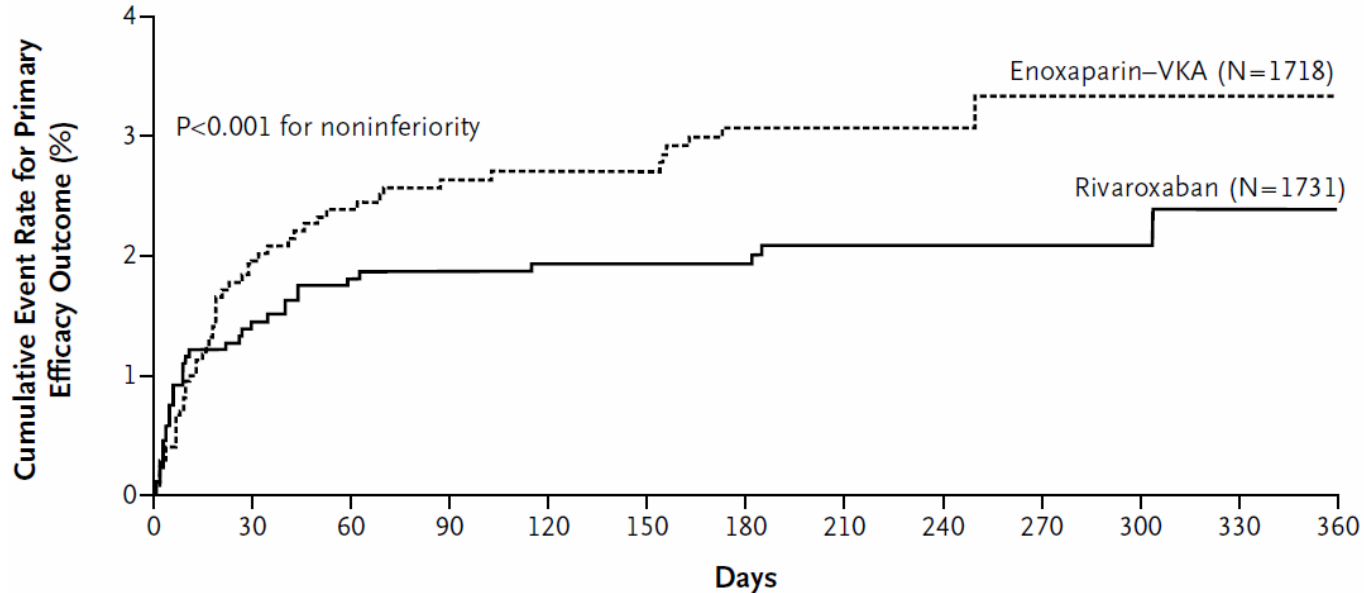
Rivaroxaban
non-inferior

Rivaroxaban
inferior

Rivaroxaban for acute VTE

The EINSTEIN-DVT trial

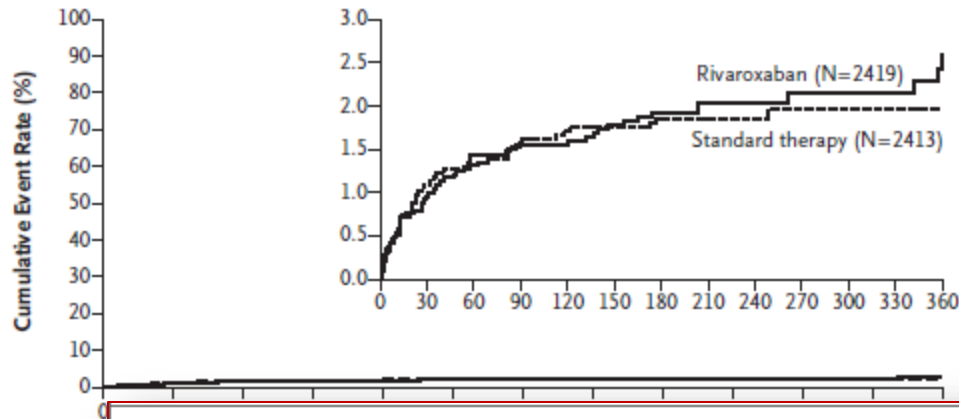
Treatment	Recurrent VTE	Bleeding
Rivaroxaban	2.1%	8.1%
Standard treatment	3.0%	8.1%



Conclusione: Rivaroxaban è efficace e sicuro come il trattamento standard per il TEV acuto

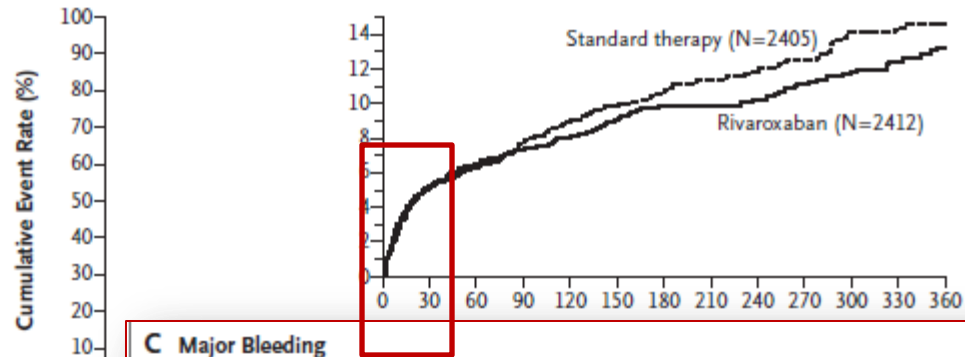
EINSTEIN PE

A Primary Efficacy



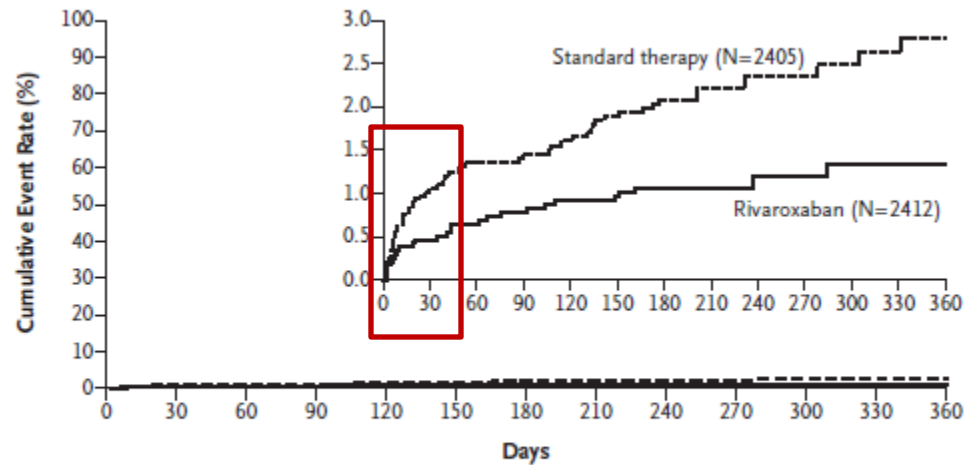
B Clinically Significant Bleeding

No. at Risk
Rivaroxaban 2412
Standard therapy 2405



C Major Bleeding

No. at Risk
Rivaroxaban 2412
Standard therapy 2405



No. at Risk	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Rivaroxaban	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Standard therapy	2405	2270	2224	2116	2063	2036	1176	746	719	680	658	642	278

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

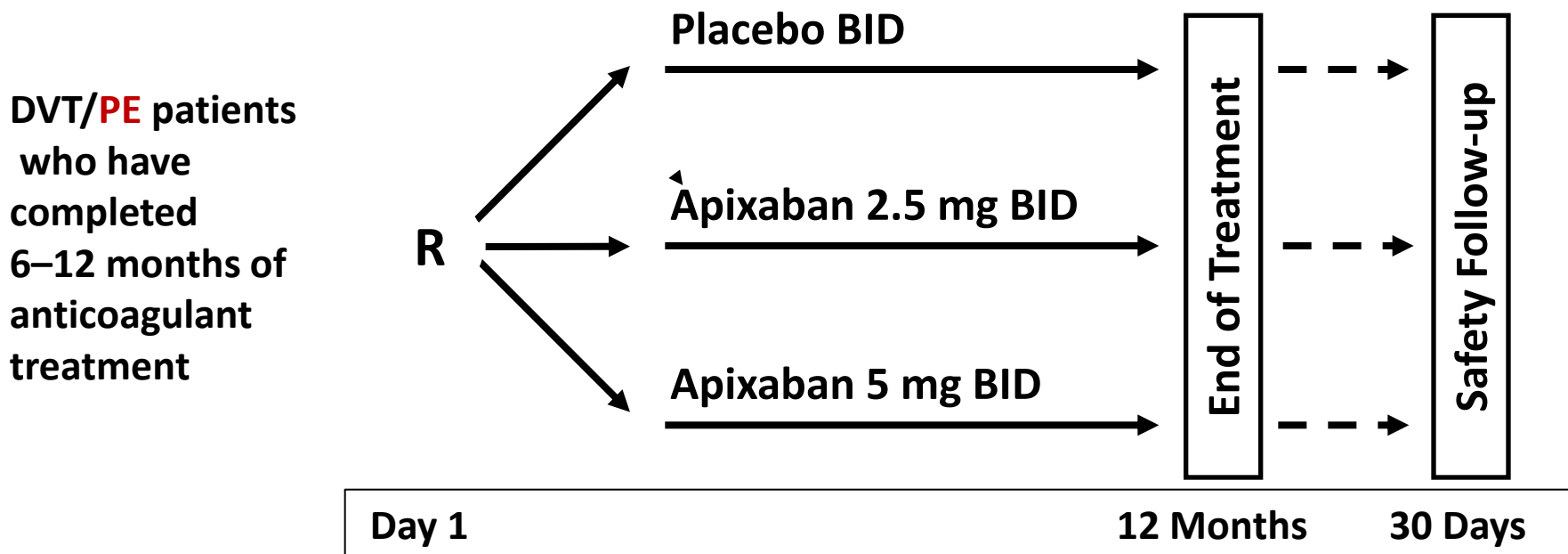
ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 21, 2013

VOL. 368 NO. 8

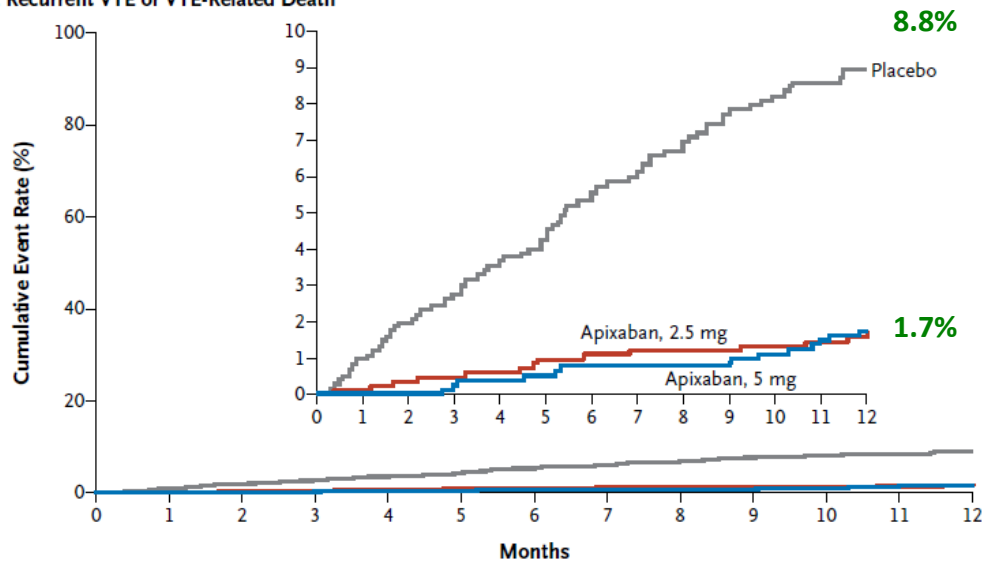
Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M.,
Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raskob, Ph.D.,
and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY-EXT Investigators*



AMPLIFY-EXT

A Symptomatic Recurrent VTE or VTE-Related Death



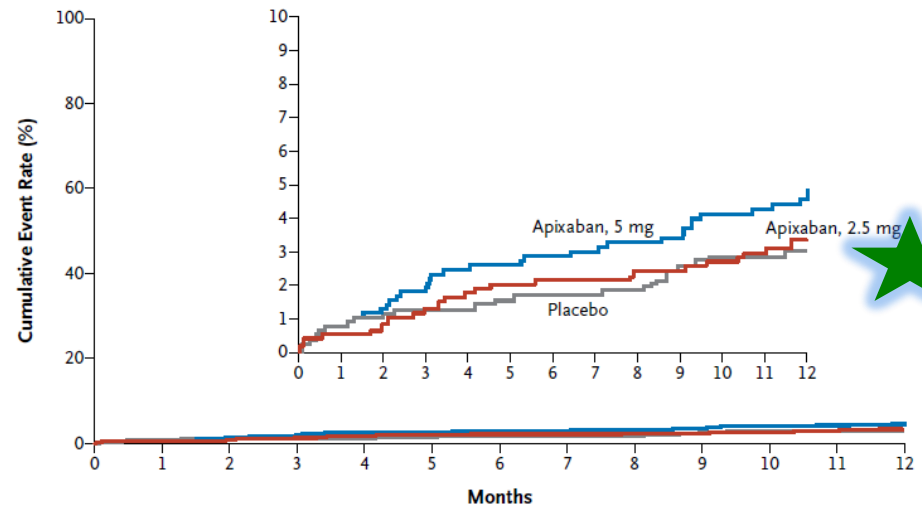
No. at Risk

	0	3	6	9	12
Apixaban, 2.5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban, 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

The rates of major bleeding were 0.5% in the placebo group, 0.2% in the 2.5-mg apixaban group, and 0.1% in the 5-mg apixaban group.

The rates of clinically relevant nonmajor bleeding were 2.3% in the placebo group, 3.0% in the 2.5-mg apixaban group, and 4.2% in the 5-mg apixaban group

B Major or Clinically Relevant Nonmajor Bleeding



No. at Risk

	0	3	6	9	12
Apixaban, 2.5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban, 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

Autorità regolatorie e NAO

		Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Prevenzione TEV in ortopedia	EU	✓	✓	✓
	FDA	✓		
Ictus/embolia in FA non valvolare	EU	✓	✓	✓
	FDA	✓	✓	✓
Trattamento di TVP ed EP	EU	✓	✓	
	FDA	✓	✓	
Prevenzione eventi CV in pts con SCA	EU	✓		
	FDA			



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 April 2014
EMA/252976/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (post authorisation)

dabigatran etexilate

On 25 April 2014, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a variation to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Pradaxa. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Boehringer Ingelheim International GmbH. They may request a re-examination of the CHMP opinion, provided that they notify the European Medicines Agency in writing of their intention within 15 days of receipt of the opinion.

The CHMP adopted a new indication as follows:

" Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults".

Detailed conditions for the use of this product will be described in the updated summary of product characteristics (SmPC), which will be published in the revised European public assessment report (EPAR), and will be available in all official European Union languages after the variation to the marketing authorisation has been granted by the European Commission.

For information, the full indications for Pradaxa will be as follows²:

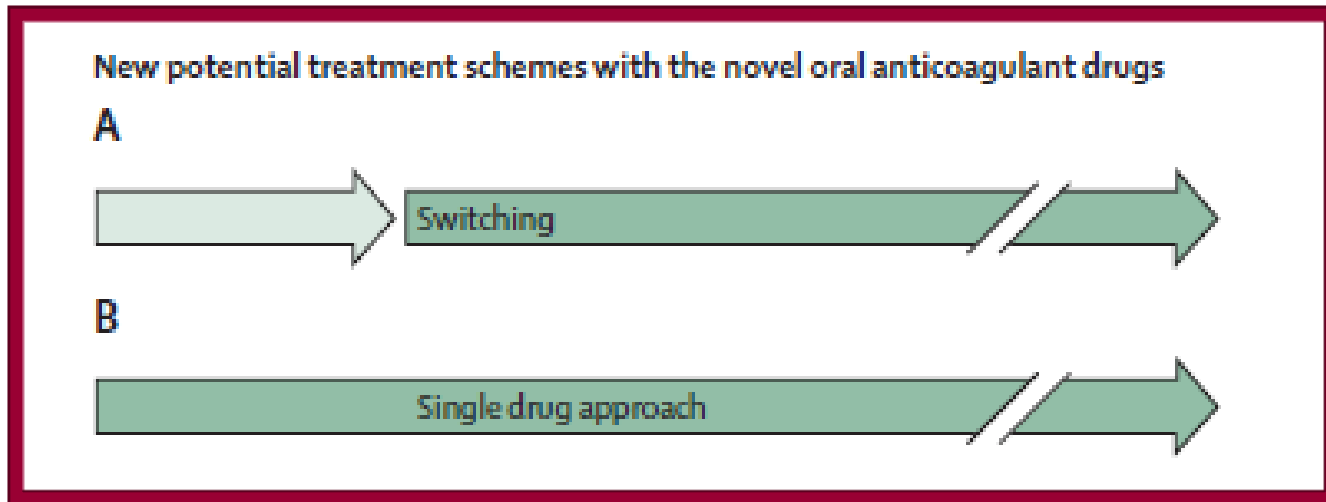
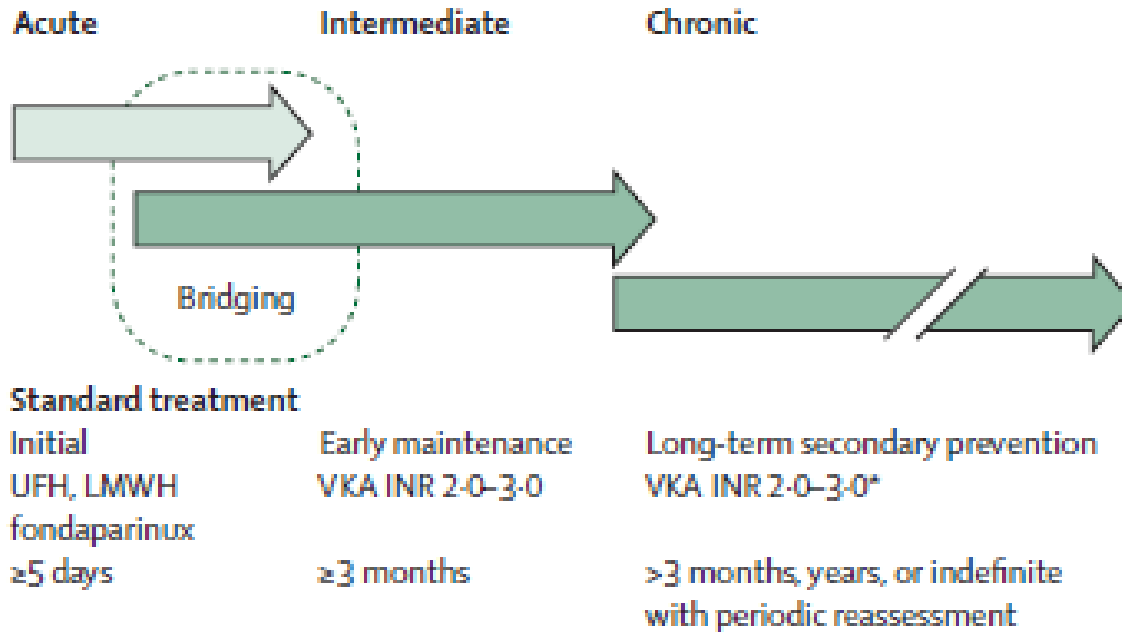
For 75mg strength:

Primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery.

For 110 mg strength:

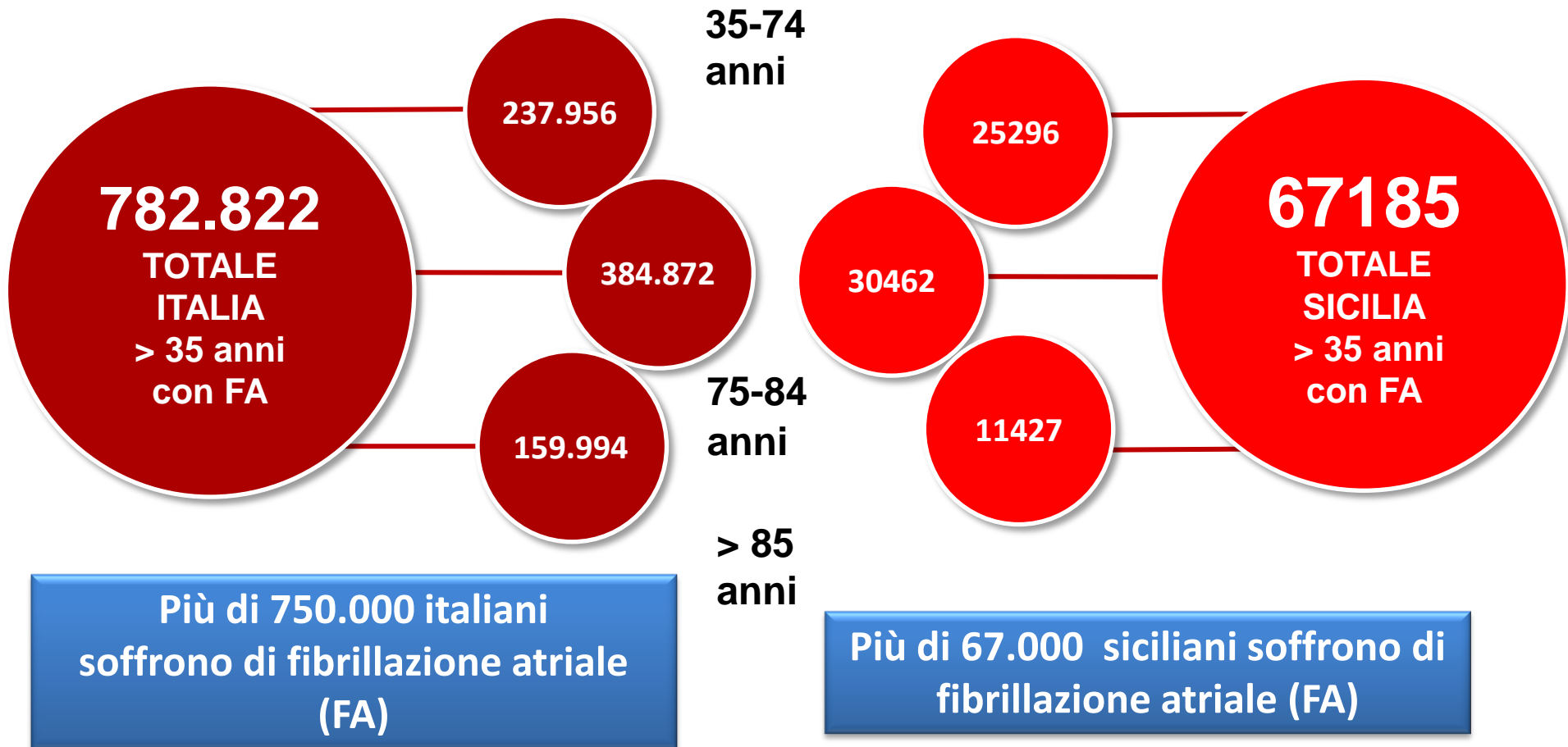
Primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery.

TRATTAMENTO TEV



TRATTAMENTO NELLA
PREVENZIONE DELL'ICTUS E
DEL CARDIOEMBOLISMO NELLA
FIBRILLAZIONE ATRIALE

Fibrillazione atriale - Epidemiologia



1. Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto Cuore. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. Prevalenza. <http://www.cuore.iss.it/indicatori/nord-est.asp>, 2008.
2. Sistema Epidemiologico Regione Veneto (SER). Epidemiologia della fibrillazione atriale. Bollettino Informativo n 4. 20094.)
3. ISTAT. Popolazione residente - Anno 2012 <http://demo.istat.it/> (Accessed 26 giugno 2013).
4. ISTAT. Popolazione residente- Anno 2011 <http://dati.istat.it/> (Accessed 26 giugno 2013)

Fibrillazione atriale - Epidemiologia

PREVALENZA

La FA è l'aritmia sostenuta più frequente: la prevalenza è dell'1% circa, ma diviene del 4% dopo i 60 anni e del 9% dopo gli 80^{1,2}

INCIDENZA

Anche l'incidenza varia con l'aumentare dell'età: da 0,02% per i soggetti di età < 40 anni fino al 3,9% nei soggetti di età > 80 anni³. Il rischio di sviluppare FA nel corso della vita è del 25% nei soggetti di età > 40 anni (1 paziente su 4)⁴

1. Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. II edizione. Ital Heart J 2004;5 (Suppl 3):1S-101S;

2. Bilato C et al, Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). Am J Cardiol 2009;104(8):1092-97;

3. Wolf PA et al, Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987;147(9):1561-64;

4. Lloyd-Jones DM et al, Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110(9):1042-46

Fibrillazione atriale non valvolare - Epidemiologia

FANV

67,8 %

530.753

782.822
TOTALE
ITALIA
> 35 anni
con FA

Fibrillazione
atriale non
valvolare

45551

67185
TOTALE
SICILIA
> 35 anni
con FA

FAV

32,2 %

252.069

Fibrillazione
atriale
valvolare

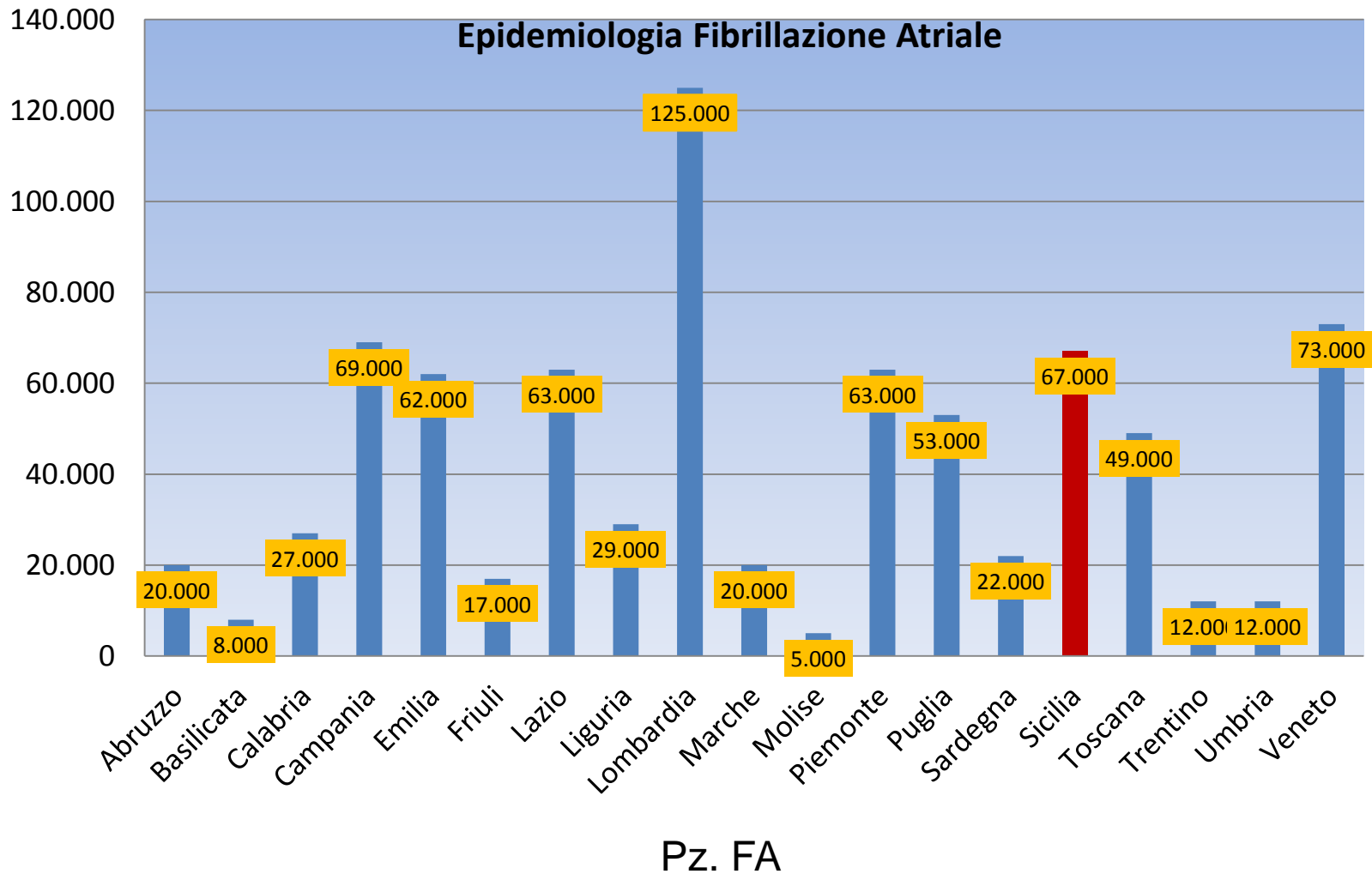
21633

Più di 530.000 italiani soffrono di fibrillazione atriale non valvolare

Più di 45.000 siciliani soffrono di fibrillazione atriale non valvolare

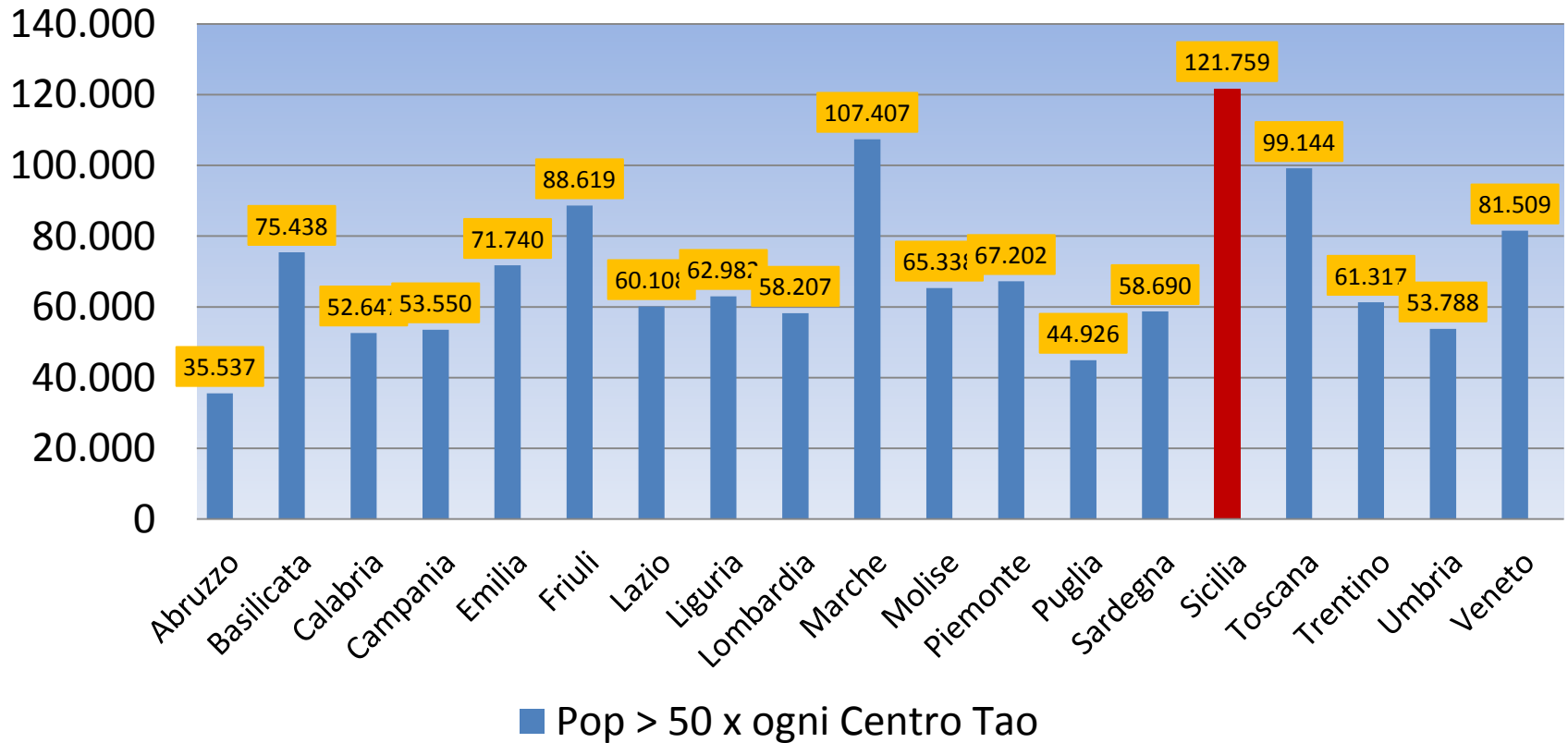
1. Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto Cuore. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. Prevalenza. <http://www.cuore.iss.it/indicatori/nord-est.asp>, 2008.
2. Sistema Epidemiologico Regione Veneto (SER). Epidemiologia della fibrillazione atriale. Bollettino Informativo n 4. 20094.)
3. ISTAT. Popolazione residente - Anno 2012 <http://demo.istat.it/> (Accessed 26 giugno 2013).
4. ISTAT. Popolazione residente- Anno 2011 <http://dati.istat.it/> (Accessed 26 giugno 2013)
5. Di Pasquale G, *et al.* Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: The ATA AF study, *Int J Cardiol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.07.010>

Fibrillazione atriale



Mappatura Centri Tao

Abitanti per centro Tao



Mappatura dei centri sul territorio nazionale

Distribuzione territoriale ed equità

	<i>a</i>	<i>b</i>		<i>c</i>	<i>c/(a+b)</i>
	Centri TAO federati FCSA	Altri centri TAO	Pop. totale	Pop. di 50 anni e più	Pop. 50+ media per centro
Piemonte	20	8	4.432.571	1.881.663	67.202
Valle d'Aosta	0	0	127.065	50.891	-
Lombardia	56	9	9.742.676	3.783.452	58.207
Liguria	11	1	1.615.064	755.783	62.982
Trentino-Alto Adige	5	1	1.018.657	367.902	61.317
Veneto	14	9	4.885.548	1.874.707	81.509
Friuli-Venezia Giulia	2	4	1.230.936	531.716	88.619
Emilia-Romagna	17	8	4.337.979	1.793.499	71.740
Toscana	13	3	3.707.818	1.586.296	99.144
Umbria	4	3	894.222	376.517	53.788
Marche	6	0	1.569.578	644.442	107.407
Lazio	28	8	5.626.710	2.163.873	60.108
Abruzzo	14	1	1.334.675	533.050	35.537
Molise	2	0	320.795	130.675	65.338
Campania	29	7	5.812.962	1.927.801	53.550
Puglia	30	3	4.079.702	1.482.559	44.926
Basilicata	2	1	590.601	226.315	75.438
Calabria	12	2	2.008.709	737.054	52.647
Sicilia	13	2	5.037.799	1.826.383	121.759
Sardegna	10	1	1.671.001	645.595	58.690
ITALIA	288	71	60.045.068	23.320.173	66.250

N°eventi Sicilia

Ictus ischemico n° 6600

Embolismo sistemico n° 1280

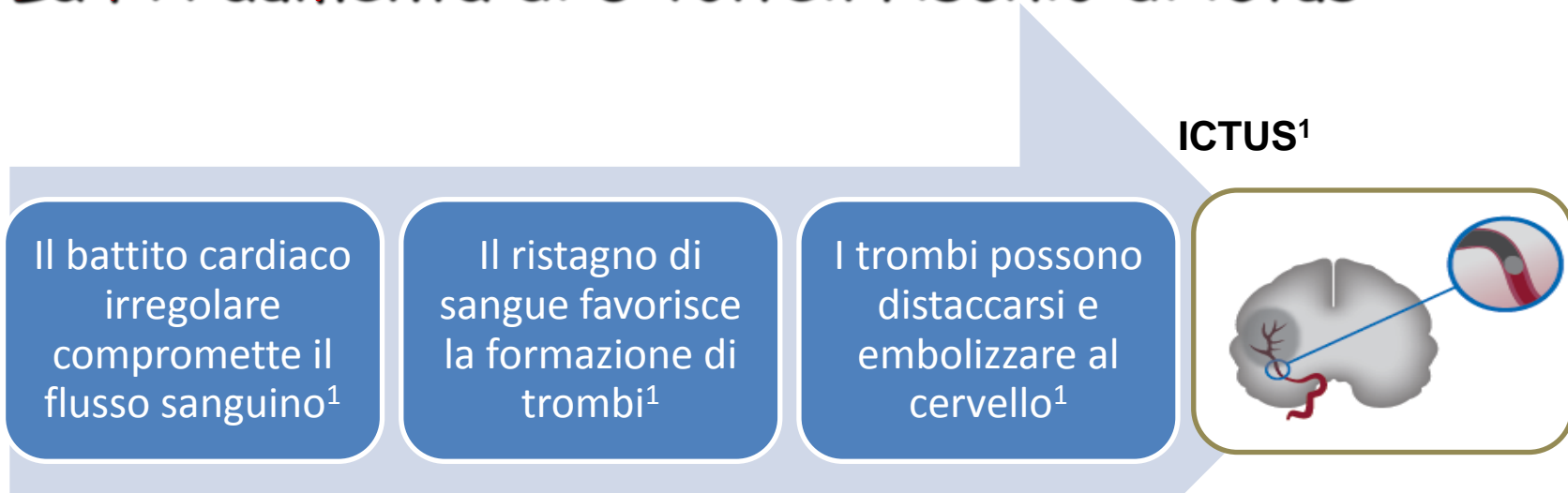
TIA n° 2200

Emorragia intracranica n° 850

Emorragia extracranica n° 7800

Fibrillazione atriale e rischio di ictus

La FA aumenta di 5 volte il rischio di ictus



Nella popolazione con FA **il rischio di ictus è del 3-5%**
ma
sale al 12-15% se si considerano altri fattori di rischio cardiovascolare²

1. Ganjehei L et al. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J* 2011; 38 (4): 350-352.
2. Naccarelli GV, Varker H, Lin J. *et al.* Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1534-1539.
- 3.

Gli anticoagulanti nella prevenzione dell'ictus correlato a FA

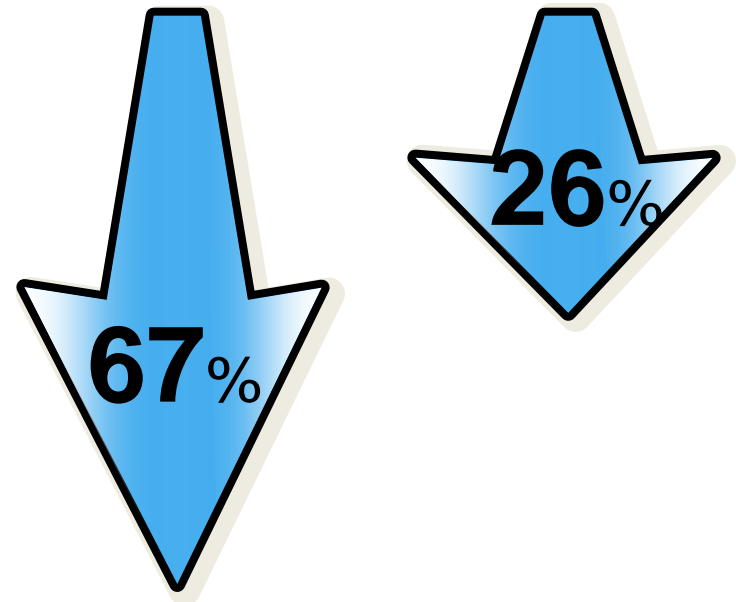
Due terzi degli ictus dovuti a FA possono essere prevenuti mediante un adeguato trattamento anticoagulante con un antagonista della vitamina K (VKA) (INR 2,0–3,0)¹

Una meta-analisi di 29 trials su 28.044 pazienti ha mostrato che warfarin con dosaggio ben controllato determina una riduzione del tasso di ictus ischemico e di mortalità per tutte le cause ¹

- I VKA sono associati a complicanze, quali un aumentato **rischio di sanguinamento**

Effetto di VKA rispetto al placebo

Ictus ischemico Morte



Dabigatran

Rivaroxaban

Apixaban

Disegno dello studio		
RE-LY (dabigatran)	ROCKET-AF (rivaroxaban)	ARISTOTLE (apixaban)
110 mg 2 volte/die o 150 mg 2 volte/die vs warfarin INR 2,0-3,0	20 mg 1 volta/die (15 mg 1 volta/die nei pazienti con insufficienza renale moderata, clearance della creatinina 30-50 mL/min) vs warfarin INR 2,0-3,0	5 mg 2 volte/die (2,5 mg 2 volte/die in pazienti con almeno due delle seguenti caratteristiche: età \geq 80 anni, peso < 60 kg, creatinina > 1,5 mg/dL) vs warfarin INR 2,0-3,0
Outcome primario di efficacia		
RE-LY (dabigatran)	ROCKET-AF (rivaroxaban)	ARISTOTLE (apixaban)
Somma di ictus ischemici ed emorragici ed eventi tromboembolici sistemici	Somma di ictus ischemici ed emorragici ed eventi tromboembolici sistemici	Somma di ictus ischemici ed emorragici ed eventi tromboembolici sistemici
Outcome primario di sicurezza		
RE-LY (dabigatran)	ROCKET-AF (rivaroxaban)	ARISTOTLE (apixaban)
Emorragie maggiori	Somma di emorragie maggiori e non maggiori ma clinicamente rilevanti	Emorragie maggiori

Colnolly NEJM 10

Patel NEJM 11

Ganger NEJM 11



Disponibile online all'indirizzo www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



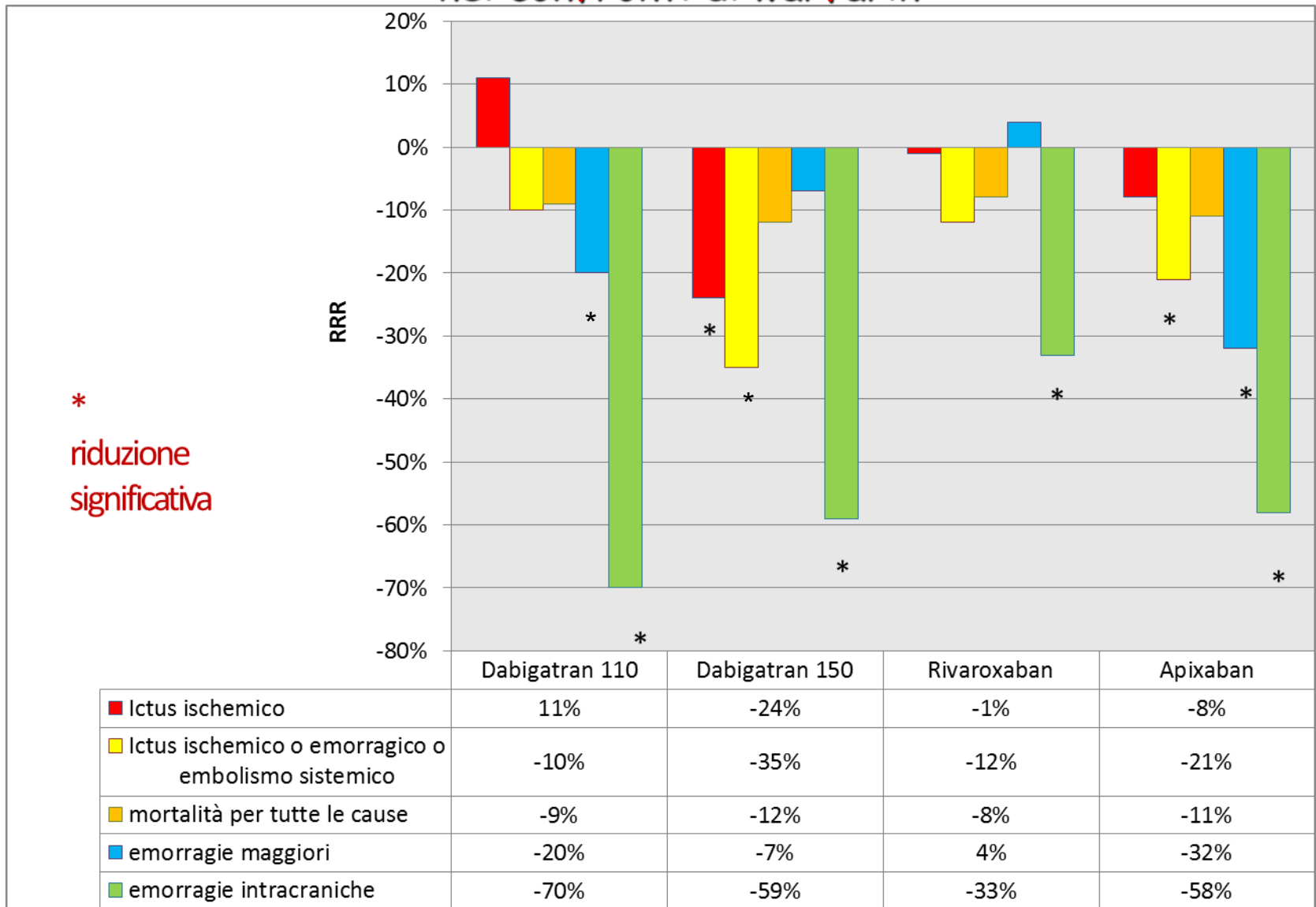
FARMACOLOGIA CLINICA

Efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali rispetto al warfarin nella profilassi cardioembolica del paziente con fibrillazione atriale non valvolare. Più luci che ombre

Efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with warfarin in cardioembolic prophylaxis of patients with non valvular atrial fibrillation. More lights than shadows

Luca Masotti ^{a,*}, Mario Di Napoli ^b, Walter Ageno ^c, Davide Imberti ^d, Daniel Godoy ^e, Grazia Panigada ^f, Niccolò Napoli ^f, Giancarlo Landini ^g, Roberto Cappelli ^h, Ido Iori ⁱ, Domenico Prisco ^j, Giancarlo Agnelli ^k

Riduzione del rischio relativo apportata dai NOA nei confronti di warfarin



PER QUALI PAZIENTI E' RAGIONEVOLE LO SWITCH DA WARFARIN A DOACs?

- ❖ pazienti con scarso controllo INR (TTR < 60%) o problemi logistici
- ❖ che hanno presentato ictus/TIA o emorragia maggiore durante AVK
- ❖ che utilizzano farmaci che interferiscono con warfarin e non DOACs
- ❖ che richiedono espressamente l'utilizzo dei DOACs

**Lo switch può essere immediato o effettuato dopo un giorno
se $INR \leq 2.5$ (≤ 3 per rivaroxaban)**

RP	Registrazione Paziente
E_DC	Eleggibilità e Dati Clinici
RF	Richiesta Farmaco
RV	RiValutazione
FT	Fine Trattamento

Eleggibilità e Dati Clinici

Al fini dell'eleggibilità bisogna rientrare ad una delle seguenti condizioni (1 OR 2 OR 3)

E	Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)	Si
		No
Combinazione di tutti e due i seguenti criteri (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥1 AND HAS-BLED >3)		
C	Scompensato cardiaco/difunzione ventricolare sinistra (Congestive heart failure)	..
H	Iperensione arteriosa (Hypertension)	..
A	Età ≥75 anni (Age)	..
D	Diabete mellito (Diabetes mellitus)	..
S	Progresso Ictus cerebrale/TIA/ Episodio trombo-embolico TE (Prior Stroke or TIA)	..
V	Malattie vascolari: precedente IM, malattia arteriosa periferica o placca aortica (Vascular disease)	..
A	Età 65-74 anni (Age)	..
Sc	Sesso femminile (Sex category: female gender)	..
Punteggio totale CHA₂DS₂-VASc		Σ
H	Iperensione arteriosa (Hypertension)	..
A	Alterata funzionalità renale (Abnormal renal function): dialisi, trapianto renale, creatinina sierica >200 µmol/L	..
	Alterata funzionalità epatica (Abnormal liver function): cirrosi epatica, evidenza di insufficienza epatica (livelli di bilirubina di 2 volte superiori la norma, livelli di AST/ALT di 3 volte superiori la norma)	..
S	Progresso Ictus cerebrale (Stroke in past)	..
B	Storia di sanguinamento o diatesi emorragica o anemia (Bleeding)	..
L	Labile controllo dell'INR (INR instabile con tempo in range terapeutico <60%)	..
E	Età >65 anni (Elderly)	..
D	Terapia farmacologica (Drug Therapy): terapia concomitante con antiaggreganti piastinici, FANS	..
	Etilismo cronico (Alcohol intake)	..
Punteggio totale HAS-BLED		Σ
E	Il paziente è in terapia con anticoagulanti (farmaci antagonisti della vitamina K)?	Si
		No
2	Se sì, indicare:	
	E TTR negli ultimi 6 mesi (%)	..
	O INR >4 negli ultimi 6 mesi	..
	O INR <2 negli ultimi 6 mesi	..
3	E Il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR?	Si
		No

Rivalutazione

Obbligatoria ogni 12 mesi (annuale)

Data Rivalutazione/..../....
Data inizio trattamento	

Il paziente ha avuto:

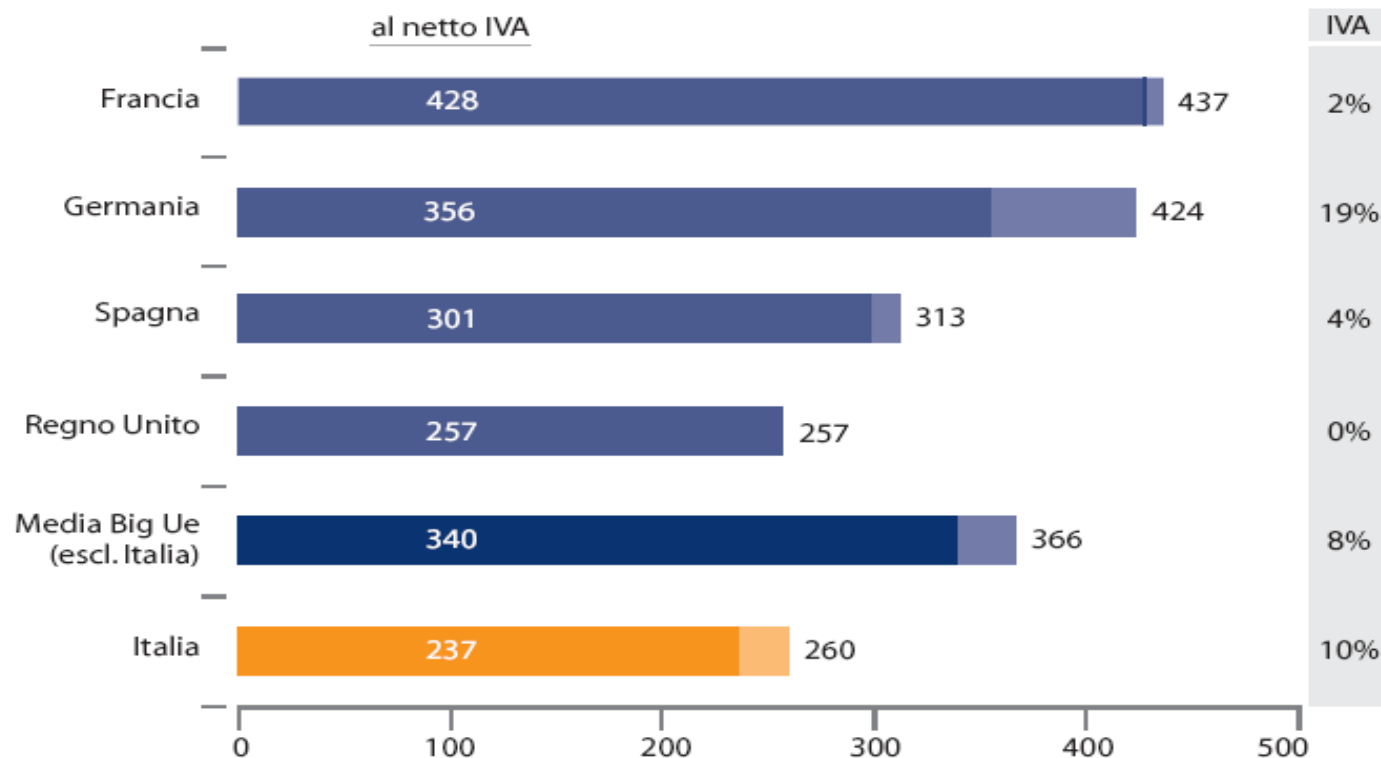
O	Episodi emorragici (sanguinamenti)	maggiori
		minori
		nessuno
O	Infarto	Si
		No
O	Embolia	Si
		No
O	Attacco ischemico transiente (TIA)	Si
		No
O	Ictus	Si
		No

E	Il paziente continua il trattamento	Si
		No

Spesa farmaceutica pubblica nei principali Paesi Ue

Spesa farmaceutica pubblica procapite totale

(territoriale e ospedaliera, euro procapite, valore a prezzo finale e al netto IVA)



Fonte: elaborazioni e stime su dati Aifa, IMS, Eurostat, Associazioni estere

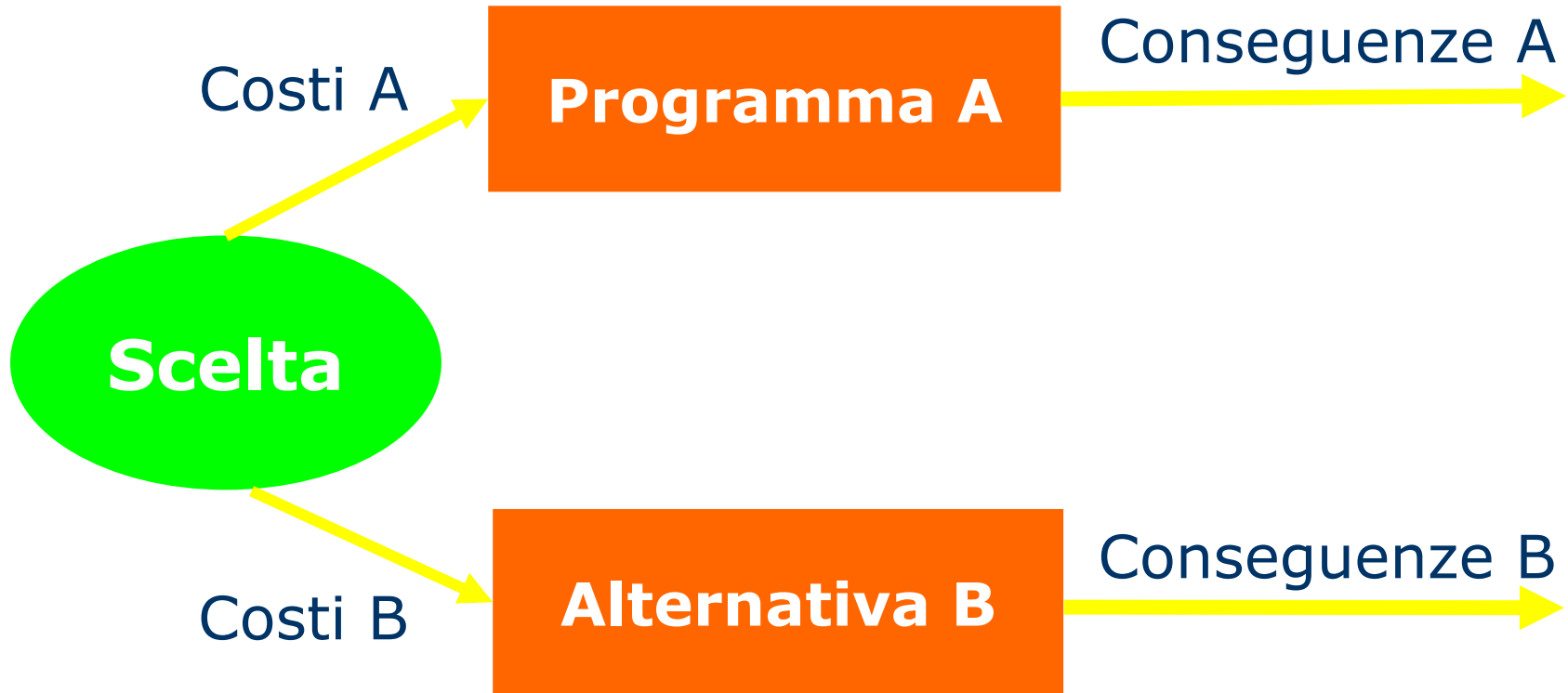
L'Italia spende oltre il 25% in meno rispetto alla media dei Big Ue, ovvero 260 euro procapite rispetto a un valore che per gli altri Paesi raggiunge i 366.

Farmaeconomia

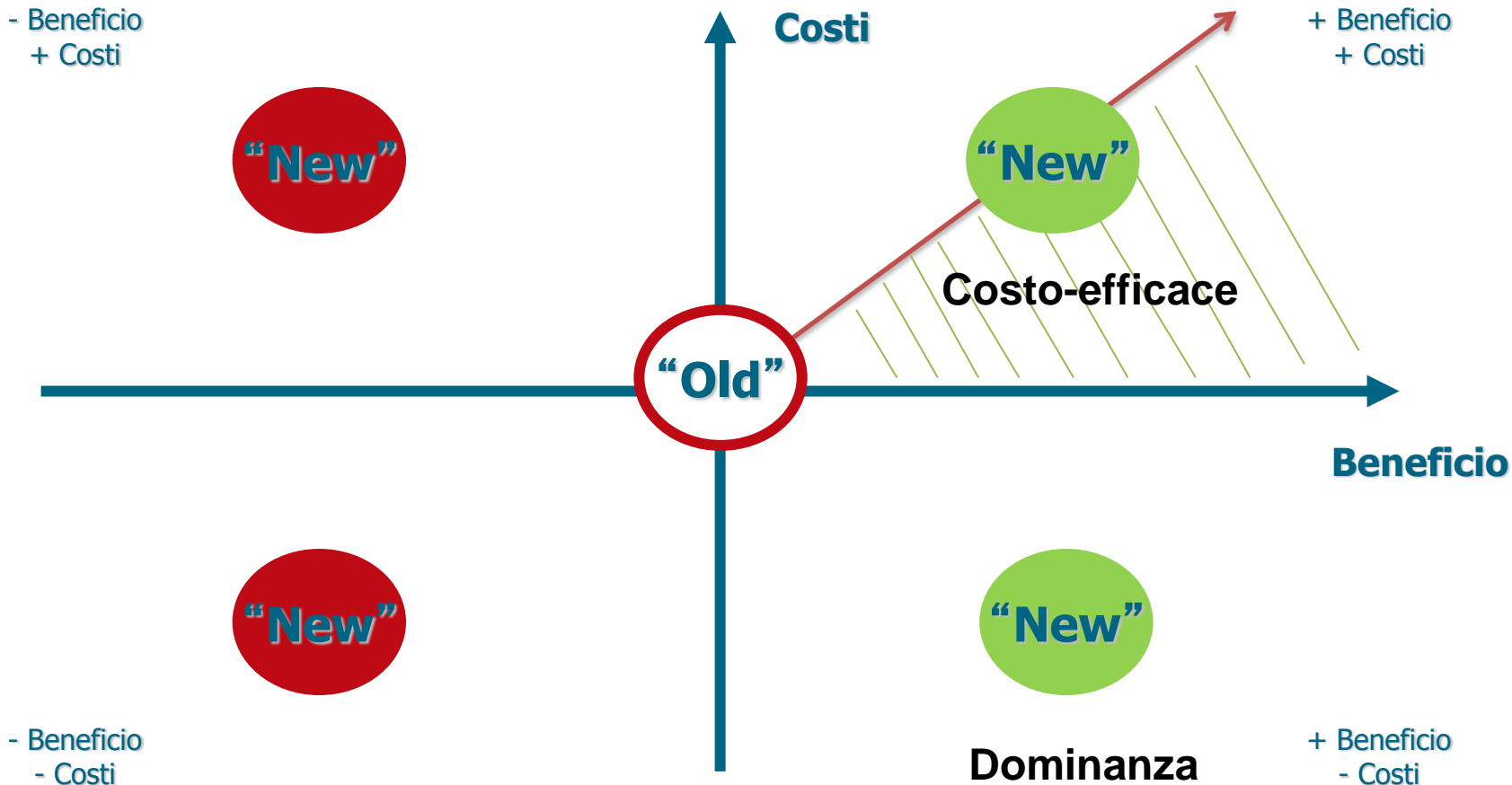


In regime di limitatezza delle risorse a disposizione, la farmacoeconomia si pone come criterio di scelta tra soluzioni alternative che concorrono allo stesso ammontare di risorse (costo opportunità)

Valutazione economica

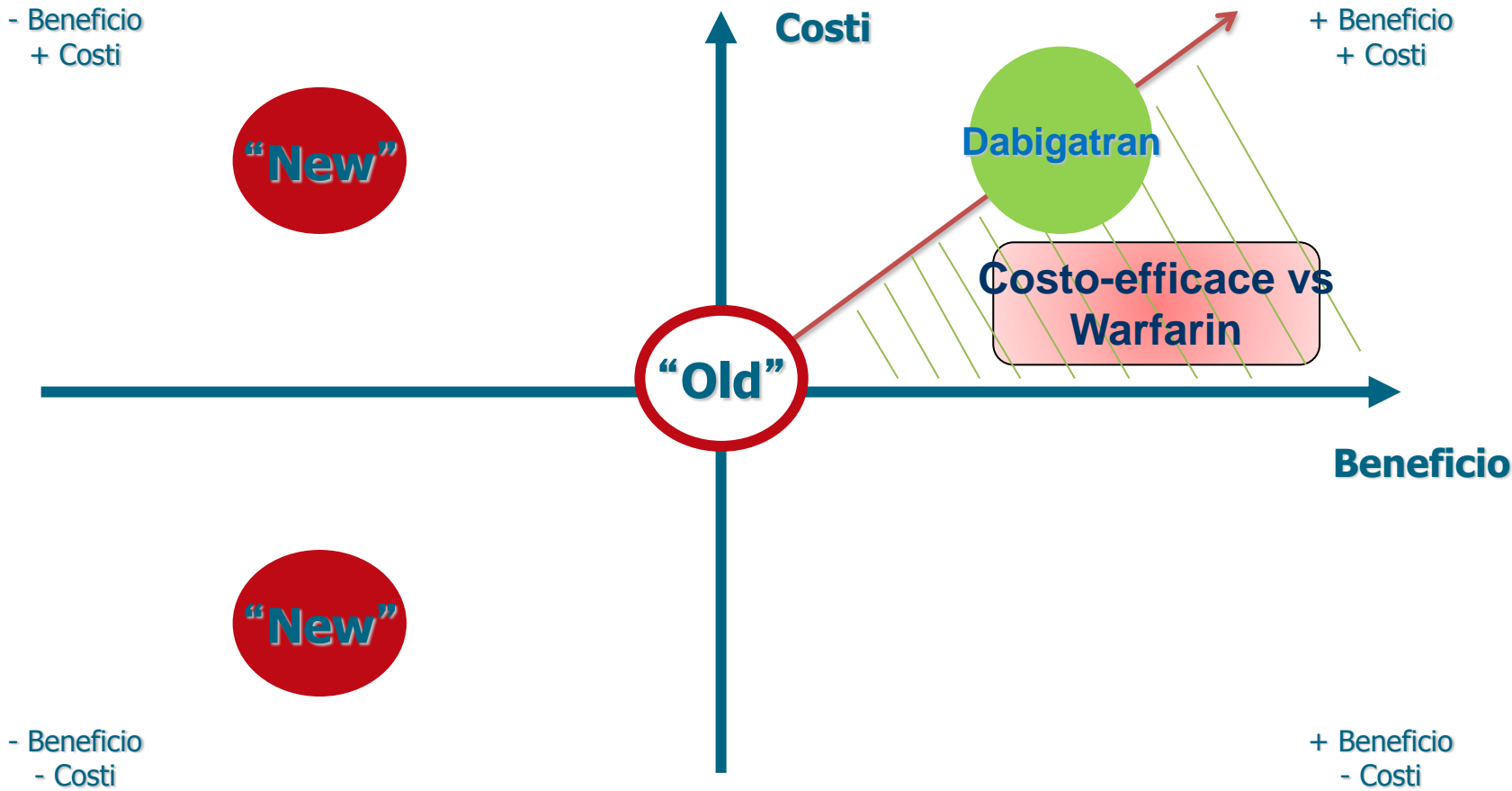


Quali possono essere i risultati di una valutazione economica?



La gerarchia dei parametri per la scelta di un farmaco rispetto alle alternative disponibili





Costo del monitoraggio del paziente in TAO

Quali sono le attuali stime di costo del monitoraggio del paziente in TAO

L. R. del Veneto n. 14/2008

•costo per paziente circa **300€** (dato 2001 attualizzato al 2010);

CARD Veneto

•Range **€200-€410**

Progetto ANMDO, Tor Vergata, Gemelli

•**€ 350 - € 414**

Costo medio annuale in Italia della terapia con VKA

ISAM: INTERNATIONAL STUDY OF ANTICOAGULATION MANAGEMENT. THE ITALIAN EXPERIENCE (Volume 7 • Number 6 • 2004 Value in Health)

Costo medio annuale in Italia di un paziente in terapia con VKA

943€

Costi diretti sanitari
56% (€ 525)

Costi diretti non sanitari
23% (€ 220)

Costi indiretti
21% (€ 198)

I costi dell'ictus nella prospettiva del SSN e della collettività



Costi diretti sanitari (1)

- ❖ Costo del ricovero:
da €2.850 (ictus lieve) a €4.000 (ictus grave)
- ❖ Costo del recupero e del trattamento del paziente dalla dimissione alla fine del 1° trimestre:
da €6.500 (ictus lieve) a €23.500 (ictus grave)
- ❖ Costo assistenza per trimestre:
da €250 (per assistenza domiciliare) a €1.250 (assistenza istituzionale)

Costi diretti a carico della famiglia(2)

Costo medio annuo per paziente: €6.371

(Assistenza, riabilitazione, farmaci, analisi, visite, ausili meccanici)

Costi indiretti a carico della collettività(2)

Costo medio annuo per paziente: €23.740

(Mancato reddito da lavoro del paziente e del caregiver)

Costo medio annuo per paziente a carico del SSN:
€20.000

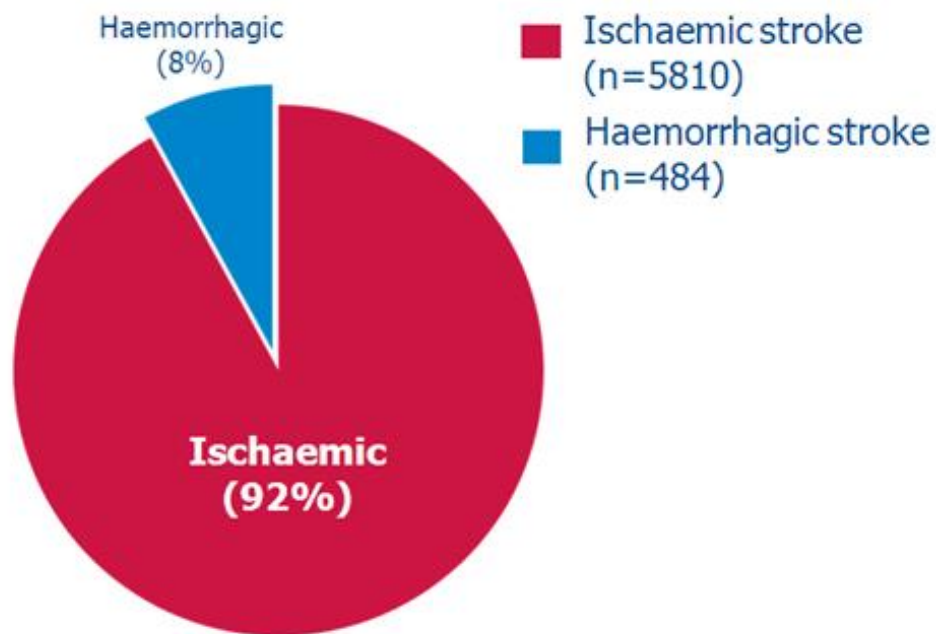
Da €10.100 (ictus lieve)
A €30.000 (ictus grave)

Costo medio annuo per paziente a carico della famiglia e della collettività:
€30.110

(1) Lucioni C. Et al. PharmacoEconomics – Italian Res Art 2010; 12(2):91 - 103;

(2) Indagine ALICe Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010 – Quaderno del Sole 24 Ore, 32-33, sett. 2011

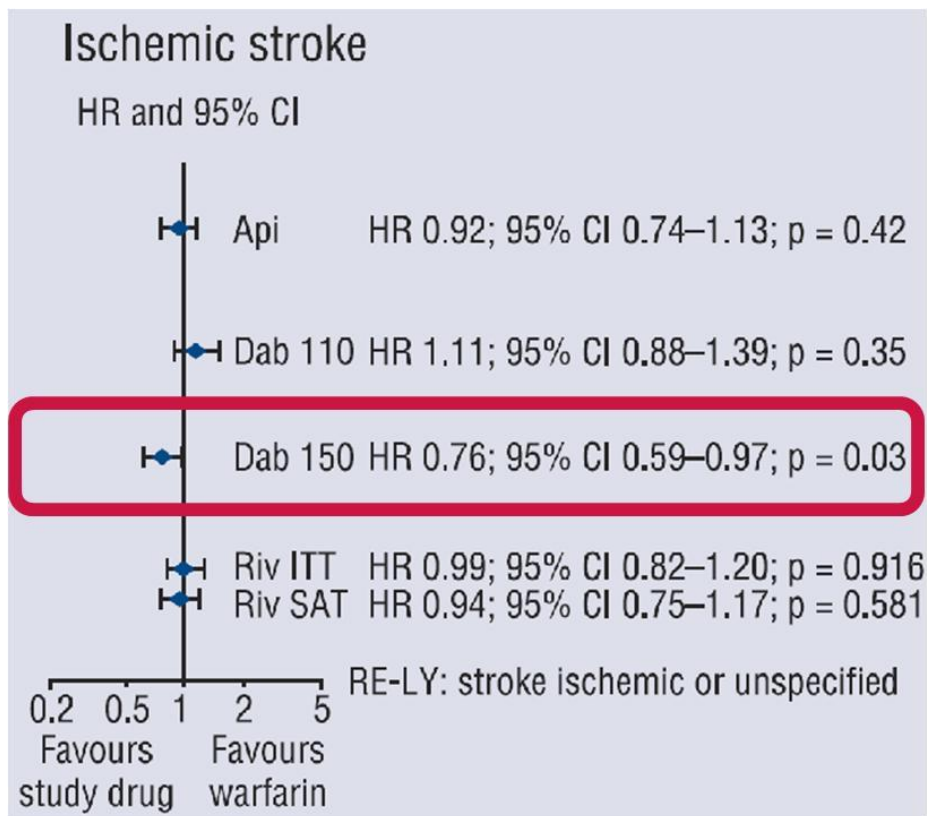
Efficacy : Prevenzione dell'ictus ischemico dei NAO



Types of stroke in patients with AF

Andersen KK et al. *Stroke* 2009;40:2068–72

Based on data collected in the Danish National Indicator Project for 39 484 patients hospitalized for stroke (including 6294 patients with AF)




Tendera M et al. *Cardiology Journal* 2012, Vol. 19, No. 1, pp. 4–10

Figure 2A. Other efficacy and safety outcomes in ARISTOTLE, RE-LY and ROCKET AF; ITT — intention to treat; SAT — safety as treated; p — level of significance for superiority.

Dabigatran unico tra i Nao che documenta la riduzione significativa dell'ictus ischemico (-24 %)

Dabigatran®: valutazione finale del NICE sull'impiego di dabigatran da parte del SSN inglese (marzo 2012)

- Secondo il Comitato di esperti del NICE, la minore incidenza di ictus emorragico e di emorragie intracraniche (eventi dalle conseguenze devastanti e potenzialmente fatali) **con Dabigatran rappresenta un importante vantaggio per il farmaco che si aggiunge alla riduzione dell'ictus ischemico.**¹
- Gli ICER* ritenuti sostenibili per l'intera popolazione eleggibile a Dabigatran rientrano nel range considerato usualmente costo-efficacia dal Servizio Sanitario Nazionale inglese: ≤ 20.000 sterline per ogni QALY** guadagnato.¹



NHS
National Institute for
Health and Clinical Excellence

Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation

Issued: March 2012

NICE technology appraisal guidance 249
guidance.nice.org.uk/ta249

Dabigatran è risultato avere un rapporto costo-efficacia incrementale per QALY favorevole, rispetto alla terapia tradizionale ,per la prevenzione dell'ictus e del cardioembolismo nella FA.

1. <http://guidance.nice.org.uk/TA249/Guidance/pdf/English>,

La costa efficacia di Dabigatran vs Warfarin dal punto di vista Canadese

Per Patient	Drug costs (\$)	Event costs (\$)	Follow-up costs (\$)	Total costs (\$)	Total QALYs	Incremental costs (\$)	Incremental QALYs	ICER (\$/QALY)
Base case: Dabigatran etexilate sequential dosing vs. "trial-like" warfarin								
"Trial-like" warfarin	2,962	9,825	30,159	42,946	7.08	2,178	0.21	10,440
Dabigatran etexilate	8,285	9,107	27,732	45,124	7.29			
Scenario 1: Dabigatran etexilate sequential dosing vs. "real-world" prescribing								
"Real-world" prescribing warfarin	2,448	10,641	30,931	44,020	7.01	1,104	0.28	3,962
Dabigatran etexilate	8,285	9,107	27,732	45,124	7.29			

Lo studio ha dimostrato che Dabigatran ha un rapporto costo-efficacia altamente favorevole in confronto con gli attuali trattamenti nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV

SCENARIO 1

DABIGATRAN VS WARFARIN TRIAL LIKE

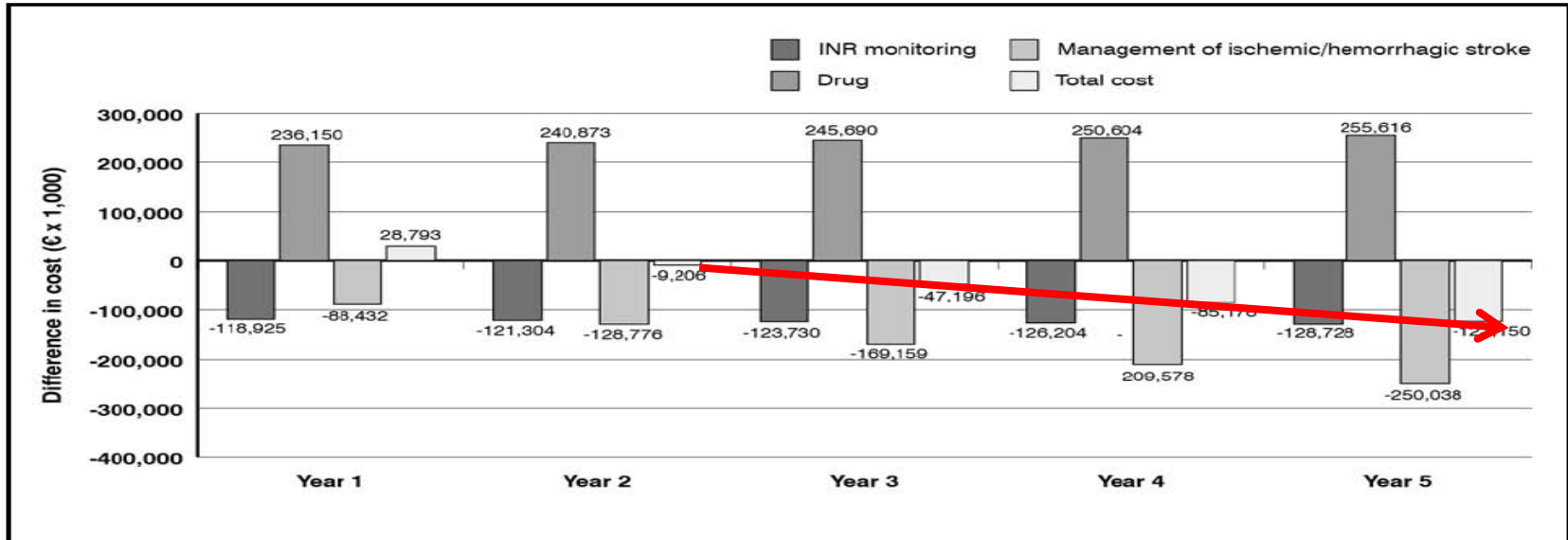
ICER 10.440 CAD/QALY

SCENARIO 2

DABIGATRAN VS WARFARIN REAL WORD

ICER 3.962 CAD/QALY

...Analisi di budget impact dell'uso di dabigatran enella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FANV in Italia



Dabigatran è economicamente sostenibile, rispetto al trattamento con AVK, poiché consente al SSN un risparmio nella gestione dei pazienti con FANV, a partire dal secondo anno¹

Dabigatran è socialmente ed eticamente conveniente poiché, attraverso la riduzione del numero totale degli ictus, consente un aumento complessivo significativo dell'aspettativa e della qualità di vita dei pazienti.¹

1. Mennini FS et al. Budget impact analysis resulting from the use of Dabigatran etexilate in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Italy, *Farmeconomia Health economics and therapeutic pathway* 2012; 13(3): 105-115

Analisi di budget impact dell'uso di dabigatran nella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FANV in Italia

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2012; 13(3): 107-117

Budget impact analysis resulting from the use of dabigatran etexilate in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Italy



Francesco Saverio Mennini^{1,2}, Sergio Russo¹, Andrea Marcellusi^{1,3}

¹ CEIS Sanità (CHEM – Centre for Health Economics and Management), Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Italy

² Department of Accounting and Finance at Kingston University, London, UK

³ Department of Statistics, University of Rome "La Sapienza", Italy

Riduzione del numero degli ictus

-38.500	Verso scenario attuale*
-26.297	Verso tutti i pazienti trattati con AVK**

Riduzione della spesa per il SSN

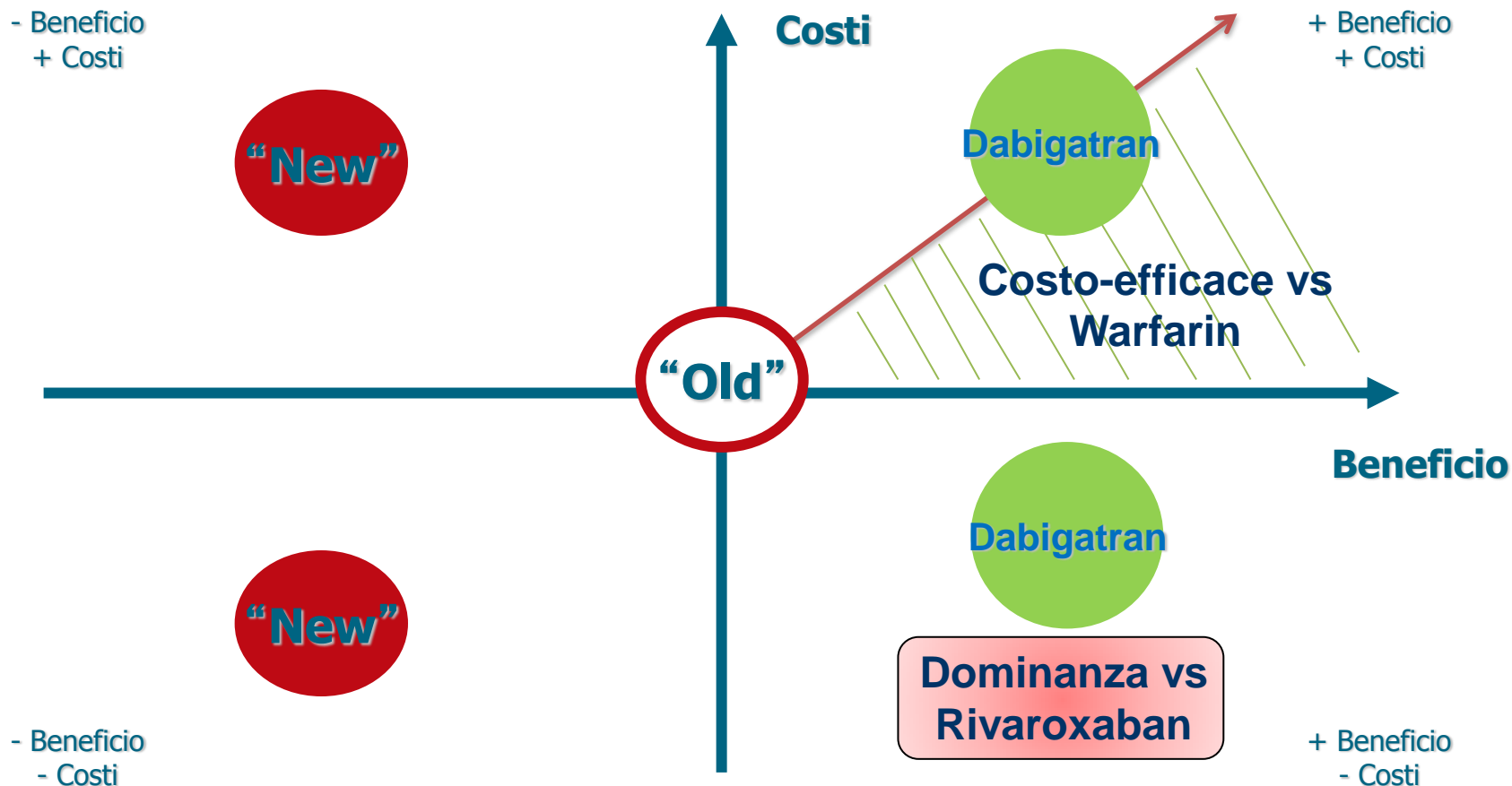
-173 milioni di €	Verso scenario attuale*
-123 milioni di €	Verso tutti i pazienti trattati con AVK**

L'adozione di dabigatran in tutti i pazienti con FANV indicati al trattamento con anticoagulanti orali può determinare in un arco di 5 anni sia una riduzione degli ictus sia un risparmio per il SSN¹

* Su 335.000 pazienti con FANV indicati al trattamento con anticoagulanti orali solo 183.000 sono trattati con AVK**, mentre i rimanenti 152.000 non sono trattati con anticoagulanti orali; **AVK= Antagonisti Vitamina K

1. Mennini FS et al. Budget impact analysis resulting from the use of Dabigatran etexilate in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Italy, Farmeconomia Health economics and therapeutic pathway 2012; 13(3): 105-115

Dabigatran è dominante rispetto a rivaroxaban





- "VTE FREE" _
- Catania, 27 settembre
- Hotel Excelsior

- Giornate Angiologiche Etnee 2014:
Tromboembolismo venoso.
Flebologia del benessere
Acibonaccosi Catania 25 ottobre
2014

TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO