



Il necessario allargamento dei pazienti trattati con anticoagulanti orali diretti (NAO) e la sostenibilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale

A. M. Marata

Bologna 26 gennaio 2018



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Servizio Assistenza Territoriale
Area Farmaco e Dispositivi Medici

NAO: azioni dal 2012 ad oggi in Emilia Romagna



Gruppo
di lavoro
regionale

- Doc. regionale di indirizzo sul ruolo dei NAO
- Piano Terapeutico Reg.

Febbraio
2012

Luglio
2013

Agosto
2013

Def. dei centri
prescrittori
(60)
+
Piano Ter. Reg.
cartaceo

Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)
nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

- S. Bianchi - **Farmacista** AOU Ferrara
- G. Centenaro - **Medico di Medicina Generale** AUSL Piacenza
- G. Di Pasquale - **Cardiologo** AUSL Bologna
- G. Ermini - **Medico di Medicina Generale** AUSL Bologna
- D. Imberti - **Internista** AUSL Piacenza
- I. Iori - **Internista** AOSP Reggio Emilia
- A. Lazzari - **Medico di Medicina Generale** AUSL Rimini
- R. Manfredini - **Internista** AOU Ferrara
- N. Magrini - **Area Valutazione del Farmaco**, Agenzia Sanitaria e Sociale regionale RER
- A. M. Marata - **Area Valutazione del Farmaco**, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER
- M. Marietta - **Esperto della coagulazione** AOU Modena
- L. Martelli - **Servizio politica del farmaco** RER
- C. Manotti - **Dirigente medico** AOU Parma
- P. Manotti - **Cure primarie** AUSL Reggio Emilia
- A. Navazio - **Cardiologo** AUSL Reggio Emilia
- M. Ongari - **Cardiologo** AUSL Bologna
- L. Orselli - **Cardiologo specialista ambulatoriale** USL Bologna
- G. Piovaccari - **Cardiologo** AUSL Rimini
- G. Re - **Internista** AUSL Ravenna
- G. Palareti - **Esperto della coagulazione** AOU Bologna
- G. Poletti - **Laboratorista Area Vasta Romagna**
- G. Stagni - **Direttore Sanitaria** AUSL Forlì
- E. Tiraferri - **Esperto della coagulazione** AUSL Rimini
- M. Trapanese - **Servizio politica del farmaco** RER
- S. Urbinati - **Cardiologo** AUSL Bologna

Introduzione

Quesito 1. Quali fra i pazienti in FA non valvolare richiedono una terapia anticoagulante?

Quesito 2. Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

Quesito 3. In quali pazienti gli AVK sono preferibili?

Quesito 4. In quali pazienti i NAO non devono essere utilizzati?

Quesito 5. Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

Considerazioni di carattere organizzativo

Bibliografia

32
36
38

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>

L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico o emorragico) + embolie sistemiche. L'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori. Gli esiti erano valutati dopo 2 anni di follow up.

Studio RE-LY: risultati

Il dabigatran al dosaggio di 110 mg x 2 si è dimostrato **non inferiore al Warfarin** (con una percentuale media di INR in range del 64% del tempo) sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche); in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.91 (95% IC 0.74-1.11). Non ha mostrato vantaggi rispetto al warfarin per gli esiti secondari di efficacia: stroke (RR 0.92; 95% IC 0.74-1.13) mortalità CV (RR 0.90; 95% IC 0.77-1.06) e mortalità totale (RR 0.91; 95% IC 0.80-1.03). Per quanto riguarda gli eventi avversi, sono risultate significativamente inferiori rispetto al warfarin le **emorragie totali (NNT/anno di 29)**, quelle maggiori (NNT/anno di 154), quelle minori (NNT/anno di 31) e le emorragie intracraniche (NNT/anno di 196).

Il dabigatran al dosaggio di 150 mg x 2 si è dimostrato superiore al warfarin (in range di INR nel 64% del tempo) sull'esito primario (riduzione di stroke + embolie sistemiche); in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.66 (95% IC 0.53-0.82), con NNT/anno di 173. Per quanto riguarda gli esiti secondari, ha ridotto rispetto a warfarin i casi di stroke (NNT/anno di

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili ed in continua evoluzione, ritiene che **il trattamento con NAO è preferibile:**

1 Nei pazienti già in trattamento con AVK se negli ultimi 6 mesi il TTR* è < 60% , o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è < 50%.

Il GdL, ritiene che nei pazienti con TTR >60% **il NAO è da preferire in caso di:**

- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR o condizioni cliniche particolari che rendono gravosa la terapia con AVK . Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;
- difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK in particolare quando sono molto basse (< 8,25 mg/sett. warfarin; < 6 mg/sett. acenocumarolo);
- comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico.

2 Nei pazienti di nuova diagnosi nei seguenti casi:

- pazienti in FA trattati con ASA come alternativa (impropria) alla terapia anticoagulante orale;
- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR. Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;
- condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del paziente la terapia con AVK;
- pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK;
- pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico (es. presenza di micro sanguinamenti alla RMN) quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato;
- FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata.

* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico o emorragico) + embolie sistemiche. L'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori. Gli esiti erano valutati dopo 2 anni di follow up.

Studio RE-LY: risultati

Il dabigatran al dosaggio di 110 mg è dimostrato **non inferiore al** warfarin (con una percentuale media di INR nel range del 64% del tempo) sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche); inoltre il valore di Rischio Relativo è di 0.91 (95% IC 0.74-1.11). Non ha mostrato vantaggi rispetto al warfarin per gli esiti secondari di efficacia: stroke (0.92; 95% IC 0.74-1.13), mortalità (0.90; 95% IC 0.77-1.06) e mortalità (RR 0.91; 95% IC 0.80-1.03). Per quanto riguarda gli eventi avversi, sono stati significativamente inferiori rispetto al warfarin le **emorragie totali (NNT=29)**, quelle maggiori (NNT/anno di 31) e quelle minori (NNT/anno di 31), le emorragie intracraniche (NNT/anno di 196).

Il dabigatran al dosaggio di 150 mg è dimostrato superiore al warfarin (in range di INR nel 64% del tempo) sull'esito primario (riduzione di stroke + embolie sistemiche); in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.66 (95% IC 0.53-0.82), con NNT/anno di 173. Per quanto riguarda gli esiti secondari, ha ridotto rispetto al warfarin i casi di stroke (NNT/anno di

Regione Emilia-Romagna

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

RACCOMANDAZIONE

Quesito 3

In quali pazienti gli AVK sono preferibili?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base dei limiti delle evidenze attualmente disponibili per i NAO ritiene che il trattamento con AVK è raccomandato per:

- pazienti >80 anni già in TAO con buon controllo terapeutico
- pazienti in doppia antiaggregazione
- pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale (*vedi testo*)

ovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;

- condizioni cliniche particolari che rendono gravosa o non accettabile da parte del paziente la terapia con AVK;
- pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK;
- pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico (es. presenza di micro sanguinamenti alla RMN) quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato;
- FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata.

* TTR = Time in Therapeutic Range (%)

L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico o emorragico) + embolie sistemiche. L'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori. Gli esiti erano valutati dopo 2 anni di follow up.

Studio RE-LY: risultati

Il dabigatran al dosaggio di 110 mg è dimostrato **non inferiore al** warfarin (con una percentuale media di INR nel range del 64% del tempo) sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche); inoltre il valore di Rischio Relativo è di 0.91 (95% IC 0.74-1.11). Non ha mostrato vantaggi rispetto al warfarin per gli esiti secondari di efficacia: stroke (0.92; 95% IC 0.74-1.13), mortalità (0.90; 95% IC 0.77-1.06) e mortalità (RR 0.91; 95% IC 0.80-1.03). Per quanto riguarda gli eventi avversi, sono stati significativamente inferiori rispetto al warfarin le **emorragie totali (NNT=29)**, quelle maggiori (NNT/anno di 31) e quelle minori (NNT/anno di 31), le emorragie intracraniche (NNT/anno di 196).

Il dabigatran al dosaggio di 150 mg è dimostrato superiore al warfarin (in range di INR nel 64% del tempo) sull'esito primario (riduzione di stroke + embolie sistemiche); in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.66 (95% IC 0.53-0.82), con NNT/anno di 173. Per quanto riguarda gli esiti secondari, ha ridotto rispetto al warfarin i casi di stroke (NNT/anno di

Regione Emilia-Romagna

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

RACCOMANDAZIONE

Quesito 5

Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, delle considerazioni cliniche espresse sui singoli quesiti e delle raccomandazioni formulate, ritiene che gli AVK siano il trattamento di riferimento per la maggior parte dei pazienti con FA non valvolare.

INDICATORI (ipotizzando la disponibilità a breve termine dei tre farmaci già approvati da EMA)

La percentuale di pazienti (naive o già in trattamento con AVK) in NAO nei due anni successivi alla loro immissione in commercio potrà rappresentare il 20% dei pazienti scoagulati.

L'indicatore sarà così calcolato:

Numeratore: pazienti con FANV trattati con NAO.

Denominatore: pazienti con FANV trattati con anticoagulanti orali (calcolati come i 2/3 del totale dei pazienti trattati con anticoagulanti orali).

Risultato atteso per il secondo semestre 2013: i NAO potranno rappresentare il 10% della prescrizione di anticoagulanti orali.

Risultato atteso per il 2014: i NAO potranno rappresentare il 20% della prescrizione di anticoagulanti orali.

NAO: azioni dal 2012 ad oggi in Emilia Romagna



Gruppo di lavoro regionale

- Doc. regionale di indirizzo sul ruolo dei NAO
- Piano Terapeutico Reg.

- Pacchetto informativo
- Inserto per calcolo rischio trombotico/emorragico
- Informativa per i paz.

- Indic. su gestione di emergenze emorragiche

Febbraio 2012

Luglio 2013

Agosto 2013

Ottobre 2013

Maggio 2014

Def. dei centri prescrittori (60) + Piano Ter. Reg. cartaceo

Disponibile Piano Ter. Reg. informatizzato

Pacchetti Informativi sui Farmaci

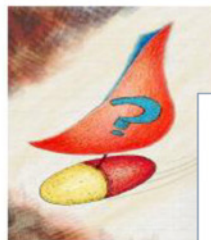
I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI nella fibrillazione atriale non valvolare

L'impiego delle terapie anticoagulanti è molto diffuso: dai dati di consumo emerge che in Emilia Romagna ne fa uso l'11,9% della popolazione. La buona organizzazione dei cosiddetti "Centri TAO" consente di mantenere livelli efficaci di anticoagulazione nella maggioranza dei pazienti. I dati regionali disponibili provenienti dai Centri TAO indicano un Time in Therapeutic Range (TTR) del 69% mentre nulla si sa del livello di trattamento dei pazienti seguiti al di fuori dei Centri.

Dopo decenni nei quali l'effetto anticoagulante è stato ottenuto con gli sperimentatissimi antagonisti della vitamina K (AVK), sono entrati nell'uso clinico corrente nuovi anticoagulanti orali (NAO) che pur presentando caratteristiche farmacologiche differenti conseguono il medesimo effetto terapeutico.

Per la riconosciuta efficacia degli AVK nel ridurre eventi embolici e mortalità, gli studi regolativi hanno utilizzato tali farmaci come confronto, con disegni sperimentali che avevano come primo obiettivo di dimostrare la non inferiorità rispetto agli AVK.

Al di là di tutti i "pro" e i "contro" legati alle loro caratteristiche, resta la inevitabile minore esperienza rispetto agli AVK, legata ad un utilizzo relativamente limitato nel tempo. Questo Pacchetto Informativo intende analizzare i principali studi pubblicati sugli effetti dei NAO in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FA/V), evidenziando potenziali pro e possibili criticità connesse al loro impiego nella pratica clinica.



Nell'inserto allegato, oltre alla sistematizzazione delle potenziali interazioni note al momento, ad stati inseriti i punteggi clinico-anamnestici di valutazione del rischio embolico ed emorragico. La adozione rappresenta uno strumento decisionale importante nella pratica clinica.

Non vengono qui considerate le formulazioni gli studi e le problematiche cliniche legate alle indicazioni dei NAO.

Nelle pagine successive...

Raccomandazioni Gruppo di Lavoro Regionale per l'utilizzo	2-3
Delle farmacologie alle pratiche:	
▪ NAO e AVK: confronto	4-5
▪ NAO analoghi e differenze	
Procedure diagnostiche invasive ed interventi chirurgici: raccomandazioni pratiche	6
Le risposte che mancano ancora	7
Dabigatran: lo studio RE-LY	8
Rivaroxaban: lo studio ROCKET	9
Aprexiban: lo studio ARISTOTLE	10
Percorsi per la prescrizione e l'erogazione dei NAO	11
Conclusioni	12
Bibliografia	13



Pacchetti Informativi sui Farmaci n.2 - settembre 2013 - pag. 1

12 pagine di Pacchetto 1 inserto con gli score

Pacchetti Informativi sui Farmaci

Criteri per le scelte di gestione nei pazienti affetti da fibrillazione atriale

Strumenti per la valutazione del rischio embolico ed emorragico e interazioni farmacologiche

La fibrillazione atriale (FA) è associata a rischio aumentato di ictus ischemico di circa 4 o 5 volte, esso aumenta con l'età avanzata (oltre 80 anni). La quantificazione del rischio di ictus, anche se inevitabilmente approssimativa, risulta ugualmente importante nella valutazione del rapporto beneficio/rischio di ogni intervento preventivo e - in particolare in questo caso - nella valutazione della trasferibilità dei risultati degli studi al singolo paziente.

La quantificazione del rischio avviene mediante il calcolo di punteggi (score) basati su studi epidemiologici. I vari fattori noti di rischio sono stati presi in esame in varie popolazioni e seguendo l'evoluzione dei pazienti nel tempo è stato possibile individuare i criteri da utilizzare nel calcolo dello score per la stima del rischio embolico del singolo paziente.

Gli score disponibili:

CHADS₂: è il primo strumento elaborato in base alla analisi degli esiti embolici in una popolazione ampia di individui a rischio (vedi pag 2).

CHA₂DS₂-VASc: specifico per i pazienti in FA. Per l'analisi della trasferibilità dei risultati degli studi andrebbe utilizzato lo strumento usato per la selezione dei pazienti: in genere è stato utilizzato lo score CHADS₂ (vedi pag 2).

HAS-BLED: per la valutazione del rischio emorragico individuale. E' basato su uno studio osservazionale che ha seguito per un anno pazienti con FA calcolando l'incidenza di eventi emorragici maggiori in rapporto alla presenza di fattori di rischio (vedi pag 3).

Ad ogni punteggio ottenuto nei vari score corrisponde una quantificazione di rischio espressa in event/anno e - confrontando i risultati sul rischio embolico con quelli del rischio emorragico - è possibile estrapolare un **profilo beneficio/rischio** individualizzato. Questi indici, potenzialmente utili nella pratica, sono stati anche investiti di una funzione regolatoria secondo le determinazioni AIFA, ma dovrebbero sempre essere filtrati dal giudizio complessivo del clinico.

Numerosi farmaci possono interferire coi NAO: a pag 4 è riportato un elenco delle principali interazioni note.

Pacchetti Informativi sui Farmaci

<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/collane-cessate/archivio-pacchetti/NAO>

3° CONVEGNO DI ANTICOAGULAZIONE.it

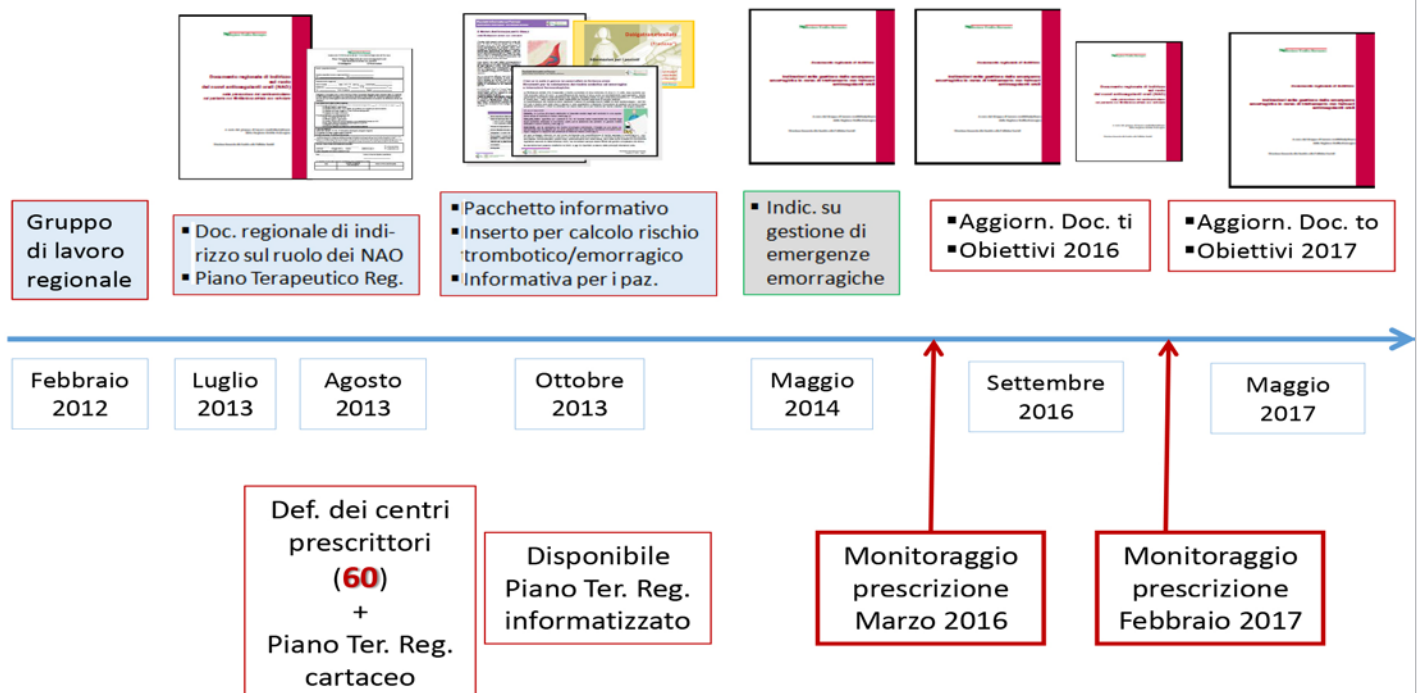
ANTICOAGULAZIONE | Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 25-26 GENNAIO 2018 Savoia Hotel Regency - Via del Pilastro 2, 40127 Bologna



Il documento sulle emergenze emorragiche

NAO: azioni dal 2012 ad oggi in Emilia Romagna



N. di pazienti trattati con AVK e NAO anno 2015

n. di paz. prevalenti

(esclusa profilassi chirurgica ortopedica)

AZIENDA DI RESIDENZA	AVK	NAO	PREVALENZA NAO
A	7.130	1.994	21,9%
B	10.867	2.060	15,9%
C	9.495	2.082	18,0%
D	13.787	2.599	15,9%
E	20.651	6.392	23,6%
F	3.379	594	15,0%
G	9.109	2.309	20,2%
H	25.093	6.629	20,9%
EMILIA ROMAGNA	99.511	24.659	19,9%

di cui n. di paz. incidenti

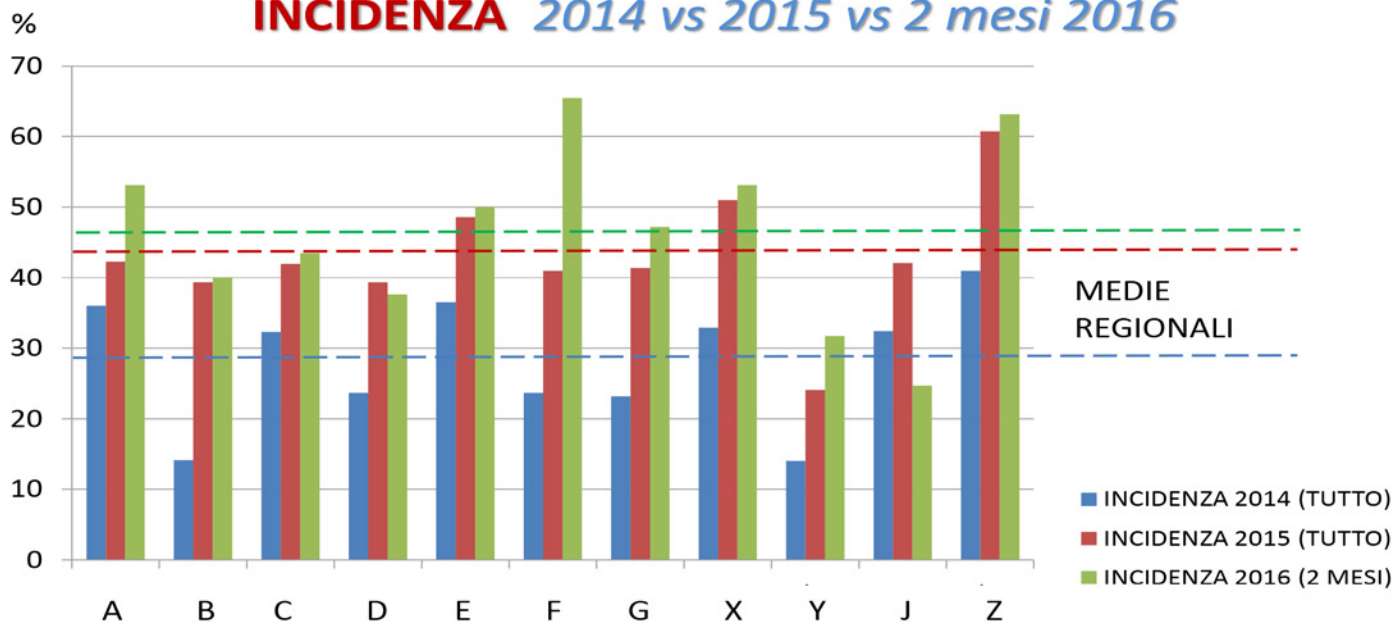
(esclusa profilassi chirurgica ortopedica)

AZIENDA DI RESIDENZA	AVK	NAO	INCIDENZA NAO
A	1.244	912	42,3%
B	1.869	1.208	39,3%
C	1.412	1.022	42,0%
D	2.062	1.334	39,3%
E	3.048	2.882	48,6%
F	449	312	41,0%
G	1.605	1.132	41,4%
H	3.089	2.880	48,2%
EMILIA ROMAGNA	14.788	11.682	44,1%

Per una spesa di circa 11.000.000 € (+ 165% vs 2014)

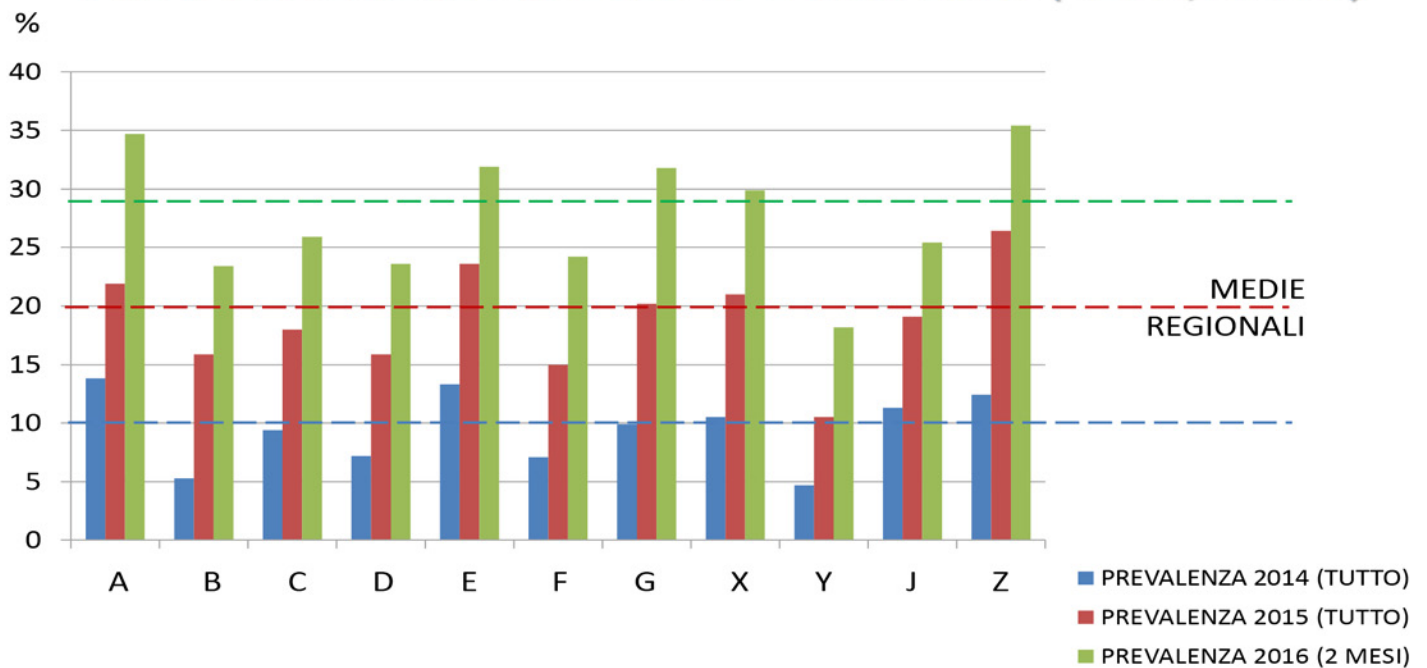
% pazienti con NAO su totale dei pazienti con anticoagulante

INCIDENZA 2014 vs 2015 vs 2 mesi 2016



% pazienti con NAO su totale dei pazienti con anticoagulante

PREVALENZA 2014 vs 2015 vs 2 mesi 2016 (+10%/ANNO)



aggiornamento settembre 2016

Regione Emilia-Romagna

Quesito 3 In quali pazienti gli AVK sono preferibili?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base dei limiti delle evidenze attualmente disponibili per i NAO ritiene che **il trattamento con AVK è raccomandato per:**

- ~~pazienti > 80 anni già in TAO con buon controllo terapeutico~~
- pazienti in doppia antiaggregazione
- pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale (vedi testo)

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

Data l'assenza di studi clinici di confronto diretto tra i quattro NAO attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle popolazioni dei 4 studi registrativi (in particolare diversi valori del CHADS₂ score e del TTR nel gruppo di controllo con warfarin), **non è possibile affermare la superiorità dell'uno rispetto all'altro.**

Il Gruppo di lavoro pertanto, in assenza di prove dirette di superiorità di un NAO rispetto all'altro, ritiene che per l'uso prevalente e nel rispetto delle specificità di ciascun farmaco, nella scelta del NAO da utilizzare si debba tener conto anche del **rapporto costo/opportunità.**

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

Data l'assenza di studi clinici di confronto diretto tra i quattro NAO attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle

Obiettivo 2016

Risultato atteso per il secondo semestre 2016:

la prescrizione di nuovi trattamenti a base di NAO non potrà superare (come dato incidente) quella del 2015 con un'equa distribuzione regionale.

rapporto costo/opportunità.



Position paper ANMCO: I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future

Federico Nardi¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore), Furio Colivicchi³ (Coordinatore),
Maurizio Giuseppe Abrignani⁴, Stefania Angela Di Fusco³, Andrea Di Lenarda⁵, Giuseppe Di Tano⁶,
Luigi Moschini⁶, Carmine Riccio⁷, Paolo Verdecchia⁸, Iolanda Enea⁹

G Ital Cardiol 2016;17(9 Suppl 1):35-285

Tabella 10. Variabili che indirizzano verso il trattamento con antagonisti della vitamina K o con nuovi anticoagulanti orali.

A favore di AVK	A favore di NAO
<ul style="list-style-type: none"> TTR >70% nei pazienti già trattati ☆ Assenza di rischio trombotico/emorragico elevato Valvulopatie gravi o protesi valvolari ☆ Insufficienza renale o epatica grave ☆ Neoplasie severe Pazienti in cui è prevedibile una scarsa aderenza ☆ Necessità di doppia antiaggregazione (sono in corso studi anche con i NAO a minor dosaggio) ☆ Trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con i NAO ☆ Intolleranza ai NAO Preferenza del paziente ☆ 	<ul style="list-style-type: none"> TTR <60% nei pazienti già trattati con AVK ☆ Presenza di rischi trombotico/emorragici elevati Storia di emorragia intracranica ☆ Storia di emorragie maggiori non gastrointestinali Problemi logistici per l'effettuazione del monitoraggio dell'INR ☆ Difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK quando sono molto basse ☆ Intolleranza a AVK In trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con AVK ☆ Preferenza del paziente ☆

AVK, antagonisti della vitamina K; INR, international normalized ratio; NAO, nuovi anticoagulanti orali; TTR, tempo in range terapeutico.

- ☆ Raccomandazione identica a quella del documento RER
- ☆ Raccomandazione sovrapponibile ma non identica a quella del documento RER

SPESA NAO 2016 vs 2015 vs 2014

	2016	2015	2014
Spesa RER (€)	20.117.632	11.012.279	4.059.525
Flusso FED			

+ 9,1 M €

+ 74%

+ 7 M €

+ 171%

Quesito 5

Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, delle considerazioni cliniche espresse sui singoli quesiti e delle raccomandazioni formulate, ritiene che **gli AVK rimangano il trattamento di riferimento per i pazienti con FA non valvolare già in trattamento con tali farmaci quando il controllo dei parametri coagulativi è ottimale (TTR \geq 60%, o in alternativa, percentuale dei controlli in range \geq 50%) e non esistono barriere logistico organizzative;** ritiene inoltre che **NAO possano essere considerati per la prescrizione nei pazienti di nuova diagnosi in particolare se sono presenti le condizioni di cui al quesito 2 avendoli informati dei pro e dei contro del trattamento.**

Raccomanda inoltre che i pazienti in terapia anticoagulante (AVK o NAO) siano periodicamente sensibilizzati rispetto ai rischi del trattamento e al rispetto di un uso corretto e prudente di tali farmaci.

Direzione G

Docum
dei nuovi
nel paziente

Quesito 5

Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

Data l'assenza di studi clinici di confronto diretto tra i quattro NAO attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle popolazioni dei 4 studi registrativi (in particolare diversi valori del CHADS₂ score e del TTR nel gruppo di controllo con warfarin), **non è possibile affermare la superiorità dell'uno rispetto all'altro.**

Il Gruppo di lavoro pertanto, in assenza di prove dirette di superiorità di un NAO rispetto all'altro, ritiene che per l'uso prevalente e nel rispetto delle specificità di ciascun farmaco, nella scelta del NAO da utilizzare si debba tener conto anche del **rapporto costo/opportunità.**

Direzione G

Docum
dei nuovi
nel paziente

Quesito 5

Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

Data l'assenza di studi clinici di confronto diretto tra i quattro NAO attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle popolazioni

Risultato atteso per il 2017

La prescrizione di trattamenti a base di NAO ai pazienti di nuova diagnosi non potrà superare quella osservata nel 2016.

Il numero di pazienti che passano da una terapia con AVK a un NAO non potrà superare nel 2017 il 50% del numero osservato nel 2016 per la stessa tipologia di pazienti.

È infine attesa un'equa distribuzione regionale nella prescrizione dei NAO in base alla numerosità della popolazione assistita.

I dati utilizzati per la valutazione degli obiettivi saranno quelli della banca dati dei flussi amministrativi regionali (AFT + FED).

Quesito 5

Quale è il trattamento anticoagulante di riferimento nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare?

Quesito 2

Nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante quale farmaco scegliere?

Data l'assenza di studi clinici di confronto diretto tra i quattro NAO attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle popolazioni

Risultato atteso per il 2017

La prescrizione di trattamenti a base di NAO ai pazienti di nuova diagnosi non potrà superare quella osservata nel 2016.

Il numero di pazienti che passano da una terapia con AVK a un NAO non potrà superare nel 2017 il 50% del numero osservato nel 2016 per la stessa tipologia di pazienti.

È infine attesa un'equa distribuzione regionale nella prescrizione dei NAO in base alla numerosità della popolazione assistita.

I dati utilizzati per la valutazione degli obiettivi saranno quelli della banca dati dei flussi amministrativi regionali (AFT + FED).

Prescrizione NAO: Proiezioni 2017

«switch» da AVK a NAO

ASL residenza	Pz switch da AVK a NAO nel 2016		Pz switch da AVK a NAO nei primi 6 mesi del 2017	Proiezione a tutto il 2017	Scostamento rispetto a obiettivo (proiezione)	
	N	Obiettivo 2017: -50% (N)			N	N
A	287	144	132	264	120	83%
B	385	193	247	494	301	156%
C.	267	134	195	390	256	191%
D	487	244	329	658	414	170%
E	489	245	297	594	349	142%
F	48	24	35	70	46	192%
G	241	121	91	182	61	50%
H	856	429	415	830	401	93%
TOTALE RER	3.060	1.534	1.741	3.482	1.948	+ 127%

Confronto tra i NAO disponibili per quanto riguarda il prezzo di acquisto e gli elementi che concorrono alla definizione della spesa per questi farmaci tabella pubblicata nel maggio 2017

	prezzo ex factory/die (da G.U.) €	- 5% sconto di legge all'acquisto	- 5% sconto di legge all'acquisto (A) o restituito come payback (P*)	sconto confidenziale	IVA +10%	prezzo di acquisto (senza i payback)	Payback (sconto P/V)*
Edoxaban (E)	2,32	sì	A	sì	sì	meno costoso	no
Rivaroxaban	2,32	sì	P*	sì	sì	+ 5% vs E	no
Dabigatran	2,35	sì	P*	sì	sì	+ 25% vs E	sì*
Apixaban	2,35	sì	P*	sì	sì	+ 25% vs E	sì*

**Le somme restituite dalle Aziende Farmaceutiche, relative all'anno che precede l'anno di restituzione, non sono necessariamente indirizzate verso il budget della farmaceutica e la loro entità non è sempre prevedibile*

SPESA NAO 2017 vs 2016 vs 2015 vs 2014

	2017	2016	2015	2014
spesa RER (€) Flusso FED	29.839.755	20.117.632	11.012.279	4.059.525

+ 9,7 M €

+ 48%

+ 9,1 M €

+ 74%

+ 7 M €

+ 171%

Confronto tra i NAO disponibili per quanto riguarda il prezzo di acquisto e gli elementi che concorrono alla definizione della spesa per questi farmaci da gennaio 2018

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

calo medio di prezzi (per le Az. San.)

da gennaio 2018:

-7,5% [da + 5% a - 20%]

Considerazioni sulla spesa 2018 per i NAO

descrizione	spesa RER 2017 €	spesa RER 2016 €	var assoluta	var% 17/16 (rer)	stima spesa RER 2018 nuovi prezzi
DABIGATRAN	5.756.304	4.248.247	1.508.057	35%	4.605.043
RIVAROXIBAN	11.087.119	8.231.116	2.856.003	35%	10.311.021
APIXABAN	11.343.147	7.638.072	3.705.075	49%	10.435.695
EDOXABAN	1.653.185	197	1.652.988		1.735.844
Totale NAO	29.839.755	20.117.632	9.722.123	48%	27.087.603
Diff. vs 2017					- 2.752.152

Se nel 2018 la prescrizione sarà sovrapponibile al 2017 spenderemo 2,7 M€ in menoma potremmo anche spendere la stessa cifra e trattare più pazienti!

..... a ottobre 2018 i NAO dovranno rinegoziare il prezzo in AIFA!

Lo scenario attuale



La speranza per il futuro

Spero in un futuro in cui il valore aggiunto su efficacia, sicurezza, qualità della vita possano essere gli argomenti di maggior peso nel confronto con i clinici quando si valuta un nuovo farmaci e se ne definisce il posto in terapia

