

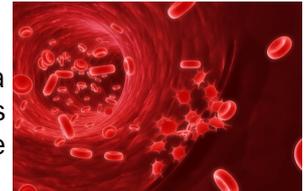


## Appunti di appropriatezza prescrittiva



### Focus su: *Nuovi Anticoagulanti Orali*

La fibrillazione atriale è la più comune causa di aritmia cardiaca cronica e predispone, i pazienti affetti, a rischi aumentati di ictus ischemico trombo-embolico e ad una maggiore mortalità, rispetto alle persone non aritmiche.

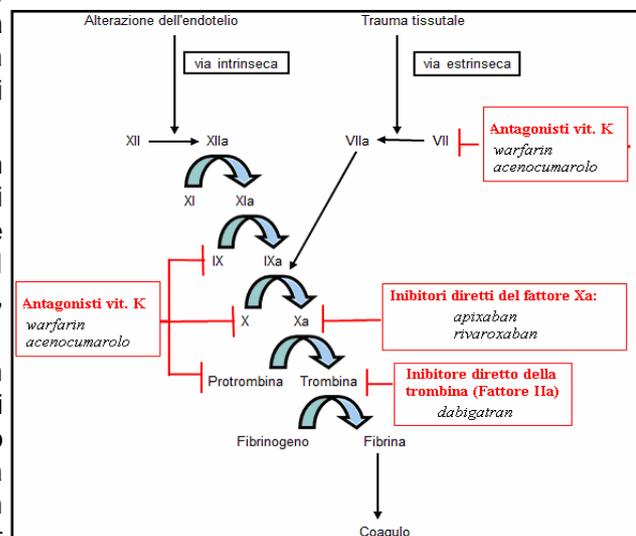


Per decenni gli inibitori della vitamina K sono stati gli anticoagulanti orali più utilizzati per la prevenzione di trombo-embolie, e continuano a rappresentare i farmaci di riferimento nella prevenzione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale. Il meccanismo di azione si basa sull'inibizione della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (II, VII, IX e X) e delle proteine anticoagulanti C e S, mediante l'inibizione competitiva dell'enzima epossido-reduttasi.

Tuttavia, l'utilizzo clinico dei VKA è sempre stato limitato dal basso indice terapeutico e dalla conseguente necessità di uno stretto monitoraggio della terapia, che consiste nella valutazione dell'efficacia del farmaco nell'inibire la sintesi di enzimi vitamina K dipendenti, coinvolti principalmente nella via estrinseca della coagulazione; il test di laboratorio che si utilizza è quello del calcolo dell'INR (International Normalized Ratio), che fornisce un indice affidabile della funzionalità della via estrinseca della coagulazione, correlandosi al tempo di protrombina (PT).

Recentemente sono, pertanto, entrati in commercio in Italia tre nuovi anticoagulanti orali, che, pur presentando caratteristiche farmacologiche differenti, conseguono il medesimo effetto terapeutico: dabigatran, rivaroxaban e apixaban.

L'impiego di tutti gli anticoagulanti comporta un aumentato rischio di emorragia. Mentre per i cumarinici l'effetto può essere corretto somministrando un antidoto (Vit. K, plasma fresco, ecc.), per i nuovi anticoagulanti non esiste antidoto: è possibile correggere il deficit coagulativo con l'infusione di complesso protrombinico concentrato. La necessità della correzione dell'effetto dipende dal momento di insorgenza di eventuali episodi emorragici, considerando che l'attività dei nuovi anticoagulanti orali è molto più breve (24 ore) rispetto a quella dei "vecchi" anticoagulanti.



**Apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) e rivaroxaban (Xarelto®)** sono approvati per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio; il loro meccanismo d'azione consiste nel bloccare direttamente un singolo fattore della coagulazione (inibizione diretta fattore Xa/IIa) inducendo rapidamente l'effetto anticoagulante, che scompare mediamente entro 24h. Sono riportate poche interazioni con gli alimenti, anche se la biodisponibilità di alcuni NAO varia con il cibo; la loro breve emivita aumenta il rischio di trombosi in caso di mancata assunzione.

# Warfarin vs NAO



PROPRIETA'	WARFARIN	NAO
Inizio effetto	lento	rapido
Posologia	variabile	fissa
Effetto dei cibi	si	no *
Interazioni	molte	poche
Monitoraggio	si	no
Fine effetto	lungo	breve

\* rivaroxaban 15-20 mg deve essere assunto con il cibo (RCP)

CARATTERISTICHE	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
Meccanismo d'azione	Riduzione sintesi fattori di coagulazione vit. K- dipendenti	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta trombina (fattore IIa)
Profarmaco	no	no	no	si
Biodisponibilita'	100%	60-80%*	60%	6%
Somministrazione	1 volta/die	1 volta/die	2 volte/die	2 volte/die
Tempo di effetto max	4-5 gg	2-4 h	1-2 h	1-3 h
Emivita	40 h	7-11 h	12 h	15 h
Clearance renale	nessuna	33%	25%	80%
Interazioni	molteplici	CYP 450, P-gp	CYP 450, P-gp	P-gp

\*La biodisponibilità di rivaroxaban diminuisce al crescere della dose a causa della scarsa solubilità del farmaco (RCP).



## Prescrivibilità dei NAO

L'AIFA ha stabilito, quale strumento di monitoraggio, l'attivazione di specifici registri che consentono la prescrizione dei NAO attraverso una piattaforma web, da parte degli specialisti abilitati, con rilascio di un piano terapeutico (PT).

Si ricorda, infine, che questi farmaci sono altresì autorizzati per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca e del ginocchio. Per tale indicazione la prescrizione è riservata all'ambito ospedaliero, senza redazione di PT. In Regione Piemonte è prevista la distribuzione diretta tramite le Aziende Sanitarie.

FARMACO E DOSE	INDICAZIONE TERAPEUTICA	P.T.	PRESCRIVIBILITÀ/DISPENSAZIONE
ELIQUIS®10,20,60CPR RIV 2,5MG ELIQUIS®60CPR RIV 5MG PRADAXA®60CPS 110MG PRADAXA®60CPS 150MG XARELTO®42CPR RIV 15MG XARELTO®28CPR RIV 20MG	Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVAF) con uno o più fattori di rischio.	SI	Il medicinale è <b>prescrivibile dal MMG</b> con ricetta SSN (classe A-PHT) dietro presentazione di <u>Piano Terapeutico</u> .
XARELTO®42CPR RIV 15MG XARELTO®28CPR RIV 20MG	Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto.	SI	Il medicinale è <b>prescrivibile dal MMG</b> con ricetta SSN (classe A-PHT) dietro presentazione di <u>Piano Terapeutico</u> .
ELIQUIS®10,20,60CPR RIV 2,5MG PRADAXA®10,30CPS 75MG PRADAXA®10,30,60CPS 110MG XARELTO®10,30CPR RIV 10MG	Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.	NO	Erogabili con <b>ricetta medica limitativa (RL)</b> senza compilazione di alcun piano terapeutico e <u>distribuiti direttamente</u> dalle Aziende Sanitarie.

**CRITERI DI ELEGGIBILITA' STABILITI DALL'AIFA****B01AF01: Rivaroxaban 15 mg e 20 mg**

Fattori di rischio: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

*Criteri di eleggibilità:*

- 1) tutte le forme di Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) aggiornato al 11/6/2014;
- 2) CHA2DS2-VASc  $> 3$  e contemporaneamente HAS-BLED  $> 3$  (\*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR)  $< 60\%$ ;
- 4) difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

**B01AE07: Dabigatran 110 mg e 150 mg**

Fattori di rischio: precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica; frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $< 40\%$ , insufficienza cardiaca sintomatica, Classe NYHA  $\geq$  II, età  $\geq 75$  anni, età  $\geq 65$  anni associata con diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

*Criteri di eleggibilità:*

- 1) paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV);
- 2) punteggio CHA2DS2-VASc  $\geq 1$  e contemporaneamente HAS-BLED  $> 3$  (\*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR)  $< 70\%$ ;
- 4) difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

**B01AF02: Apixaban 2,5 mg e 5 mg**

Fattori di rischio: precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età  $\geq 75$  anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA  $\geq$  II).

*Criteri di eleggibilità:*

- 1) paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) cronica o parossistica;
- 2) CHA2DS2-VASc  $\geq 3$  e contemporaneamente HAS-BLED  $> 3$  (\*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR)  $< 70\%$ ;
- 4) difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

(\*)CHA2DS2-VASc e HAS-BLED rappresentano due scale per la valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico

**Vantaggi e svantaggi dei NAO****Vantaggi** 

- Rapida insorgenza d'azione
- Effetto dose-risposta prevedibile
- No monitoraggio anticoagulazione
- Emivita relativamente breve: in presenza di evento emorragico o intervento consente un rapido declino del livello del farmaco
- Via di eliminazione: presentano una prevalente eliminazione renale/epatica consentendo al medico di scegliere in base alla comorbidità del paziente
- Minore incidenza di emorragie cerebrali maggiori

**Svantaggi** 

- Emivita relativamente breve: rapido declino del livello ematico del farmaco
- No monitoraggio anticoagulazione: può favorire una scarsa aderenza alla terapia
- Test di coagulazione non sempre disponibili nei laboratori
- Assenza di antidoti
- Minore possibilità di verificare l'aderenza alla terapia
- Aumento del rischio emorragico, in caso di insorgenza di insufficienza renale o epatica
- Dati di letteratura limitati relativamente a pazienti obesi, con età  $> 80$  aa, soggetti con importanti variazioni di peso
- Non associabilità con antiaggreganti piastrinici
- Costo elevato

## NAO e... letteratura

Le complicanze più rilevanti di ogni terapia anticoagulante sono costituite dagli eventi emorragici, con particolare riferimento al distretto intracranico, che si traducono in un aumento di mortalità e di disabilità.

Secondo i risultati di due revisioni sistematiche di studi condotti recentemente su apixaban, dabigatran e rivaroxaban, impiegati nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA, risulta che a questi ultimi, rispetto ai dicumarolici, si associa una riduzione del rischio relativo di emorragia intracranica di circa il 50%. Questo dato è stato ampiamente enfatizzato dalla stampa medica, ma in realtà può essere fuorviante sul piano clinico.



Referenza	Studi	Obiettivi	Risultati
Christian T Ruf.  <i>Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.</i>  The Lancet Vol 383 March 15, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>48 studi considerati (warfarin vs. NAO)</li> <li>71.683 pazienti inclusi nell'analisi, di cui 42.411 in trattamento con NAO e 29.272 in trattamento con warfarin.</li> </ul>	Valutazione del rischio relativo degli eventi avversi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rischio relativo: riduzione del 50% a favore dei NAO.</li> <li>Rischio assoluto: riduzione dello 0,75% a favore dei NAO (ovvero probabilità che non insorga un'emorragia intracranica del 99,3% per i NAO e del 98,6% per il warfarin).</li> </ul>
Saurav Chatterjee  <i>New Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial emorrhage Traditional and Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation.</i>  JAMA Neurol. 2013;70(12):1486-1490.	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 studi considerati (warfarin vs. NAO)</li> <li>57.491 pazienti inclusi nell'analisi, di cui 31.830 in trattamento con NAO e 25.661 in trattamento con warfarin.</li> </ul>	Valutazione del rischio di emorragia intracranica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rischio relativo: riduzione del 50% a favore dei NAO.</li> <li>Rischio assoluto: riduzione dello 0,66% a favore dei NAO (ovvero probabilità che non insorga un'emorragia intracranica del 99,4% per i NAO e del 98,8% per il warfarin).</li> </ul>

## Regione Piemonte

Regione Piemonte con nota Dir. San. protocollo n° 21621/DB2018, ha elencato le branche specialistiche, abilitate alla stesura dei piani terapeutici: *Cardiologia, Neurologia, Geriatria, Medicina Interna, Ematologia* (Centri TAO), già identificate con Determina AIFA N° 496/2013.

(<http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/farmaceutica/note-aifa-e-piani-terapeutici>)

Gli specialisti identificati devono compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, indicante i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up, secondo le direttive pubblicate sul sito di AIFA.

Il PT ha la durata di un anno, trascorso il quale è prevista la rivalutazione del paziente e la compilazione della scheda di follow-up; si ricorda che ciascun piano terapeutico DEVE pervenire al Servizio Farmaceutico Territoriale di competenza (ASL di residenza dell'assistito).

ASL RES	2013		2014 (gennaio - agosto)			
	Warfarin B01AA03	Warfarin B01AA03	Soggetti Warfarin nel 2013 e che nel 2014 sono passati ai NAO	di cui Soggetti che consumano entrambi (Warfarin e NAO) nel 2014	Soggetti che hanno iniziato a consumare solo NAO nel 2014	Soggetti che hanno assunto almeno una volta i NAO nel 2014
201	9.202	7.955	442	204	717	1.159
202	8.654	7.605	251	121	376	627
203	11.412	9.984	566	260	723	1.289
204	9.986	8.628	401	194	469	870
205	5.525	4.907	205	114	358	503
206	2.294	1.871	176	89	288	464
207	2.996	2.592	108	53	168	276
208	4.910	4.140	268	162	379	647
209	1.917	1.609	68	29	155	223
210	7.518	6.454	413	145	573	986
211	2.700	2.136	382	135	367	749
212	3.363	2.874	164	67	291	455
213	7.333	6.070	522	197	753	1.275
<b>Totale</b>	<b>77.810</b>	<b>66.825</b>	<b>3.966</b>	<b>1.770</b>	<b>5.617</b>	<b>9.583</b>

La tabella, fornita dalla Regione con Nota protocollo n° 22313/DB2000, descrive (raggruppando per singole ASL di residenza) il numero di pazienti che nel corso del 2014 hanno effettuato il cambio di terapia dal warfarin ai NAO ed il numero di soggetti che nel 2014 sono stati direttamente trattati con i nuovi anticoagulanti orali.



## Analisi di dettaglio

ATC DESCRIZIONE NAO	N° Confezioni	N° Pazienti	Spesa
B01AE07: PRADAXA (dabigatran)	1.503	240	€ 98.697,21
B01AF01: XARELTO (rivaroxaban)	821	165	€ 52.651,25
B01AF02: ELIQUIS (apixaban)	605	99	€ 30.536,96
<b>totale</b>	<b>2.929</b>	<b>504</b>	<b>€ 181.885,42</b>

ATC DESCRIZIONE	N° Confezioni	N° Pazienti	Spesa
B01AA03: warfarin	11.791	2.229	€ 25.586,47

Fonte dati: DB S2 Italia, periodo gennaio-settembre 2014

A fronte dei dati sopra riportati e della necessità di dare un riscontro alla Regione Piemonte sull'elevato numero di soggetti che sono passati a terapia con NAO, nel corso del 2014, si sono avviati momenti di confronto, all'interno dell'Azienda, finalizzati al monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva.

### Bibliografia

- "Nuovi anticoagulanti orali per il tromboembolismo venoso acuto", The Medical Letter, 2014, XLIII, 5: 19-20
- A. Ballerini "Confronto di efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali con il warfarin in pazienti con fibrillazione atriale: meta-analisi di studi randomizzati", Newsletter SIF, 2014, 146: 13-16
- Documento ASL VC, NOACs Informativa paziente, gennaio 2014
- [http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/NAO\\_Monografia\\_InfoFarma\\_2014.pdf](http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/NAO_Monografia_InfoFarma_2014.pdf)
- Christian T Ruf. "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials", The Lancet, 2014, Vol. 383: 955-62
- Saurav Chatterjee "New Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial emorrhage Traditional and Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation", JAMA Neurol., 2013;70(12):1486-1490
- [http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=24203](http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=24203)
- Nota Regione Piemonte protocollo n°21621/DB2018 del 31 ottobre 2014

## Sintesi Normativa



### Riclassificazione Specialità Medicinali contenenti domperidone

Sono state riclassificate le seguenti specialità medicinali a base di domperidone:

AIC: 024309142 – PERIDON SCIR 200 ML 10MG/10ML

AIC: 035763022 – DOMPERIDONE GERMED 200 ML 10MG/10ML

AIC: 024953022 – MOTILIUM OS SOSP 200 ML 1MG/1ML

Tali specialità sono pertanto soggette a **ricetta non ripetibile, da rinnovarsi volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione di Centri Ospedalieri.**

[http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-11-10&atto.codiceRedazionale=14A08611&tipoSerie=serie\\_generale&tipoVigenza=originario](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-11-10&atto.codiceRedazionale=14A08611&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario)

[http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-11-10&atto.codiceRedazionale=14A08611&elenco30giorni=true](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-11-10&atto.codiceRedazionale=14A08611&elenco30giorni=true)

[http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-11-10&atto.codiceRedazionale=14A08612&elenco30giorni=true](http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-11-10&atto.codiceRedazionale=14A08612&elenco30giorni=true)

### Nota Informativa importante salbutamolo

Le principali modifiche al Riassunto alle Caratteristiche del Prodotto del medicinale Broncovaleas®, approvate da AIFA sono di seguito riportate:

- *Paragrafo 4.1 Indicazioni terapeutiche;* BRONCOVALEAS soluzione da nebulizzare 5 mg/ml è indicato nel trattamento del broncospasmo nei pazienti di **età superiore ai 2 anni** con patologie ostruttive reversibili delle vie aeree e attacchi acuti di broncospasmo.
- *Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione;* Bambini da 2 a 12 anni: il **dosaggio iniziale deve basarsi sul peso corporeo** (da 0.1 a 0.15 mg/kg per dose), con successiva titolazione fino al raggiungimento della risposta clinica desiderata. La dose non deve mai eccedere i 2,5 mg 3 o 4 volte al giorno per nebulizzazione.

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII\\_Broncovaleas\\_30.09.2014-AIFA-Valeas%20.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/NII_Broncovaleas_30.09.2014-AIFA-Valeas%20.pdf)



**A.S.L. VC**

Azienda Sanitaria Locale  
di Vercelli

### Appunti di appropriatezza prescrittiva

S.C. Farmaceutica Territoriale  
Responsabile Dott.ssa Alessia Pisterna  
Largo Giusti  
13100 Vercelli

Tel.: 0161593-920/938

Fax: 0161-593922

E-mail: [farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it](mailto:farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it)