

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI APIXABAN B01AF02

(ELIQUIS®)

Presentata da dott. GAVINO CASU, U.O. Cardiologia - P.O. San Francesco ASL 3 NUORO

In data febbraio 2014

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Apixaban si è dimostrato superiore al warfarin sulla prevenzione di stroke + embolie sistemiche, nella prevenzione dell'ictus e sulla riduzione della mortalità totale. Inoltre si è avuta una minore frequenza di emorragie.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La forma di aritmia cardiaca frequente (85-90%) è la Fibrillazione Atriale (FA) non valvolare e solo in piccola percentuale è collegata a una malattia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica). Gli studi relativi ai Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) hanno arruolato solo soggetti con FA non valvolare.

La FA è una patologia che interessa prevalentemente la popolazione anziana. Infatti stime recenti sulla popolazione italiana indicano una prevalenza fra l'1% e il 2% di soggetti con FA, ed una incidenza di circa 3 casi per 1000 anni/persona di nuovi casi di FA (*Bollettino Informativo del sistema epidemiologico regionale del Veneto, dicembre 2009*).

La prevalenza stimata della FA aumenta con l'età, arrivando intorno all'8% nei soggetti con più di 80 anni, di cui circa il 70% dei pazienti è compreso fra i 65 e gli 85 anni.

La complicanza più temibile della FA è l'ictus ischemico di natura cardio-embolica. La FA è associata a un aumento di rischio di ictus ischemico di circa 5 volte ed è responsabile del 15% circa di tutti gli ictus e del 30% degli ictus per le persone ultraottantenni.

Gli ictus nei pazienti con FA sono gravati da una maggiore morbidità e mortalità rispetto alle altre tipologie di ictus.

Tale complicanza si verifica in proporzione diversa nei diversi sottogruppi sulla base ad una serie di fattori di rischio. Tali fattori di rischio sono stati analizzati sistematicamente e utilizzati per formulare e utilizzati per formulare lo score CHADS₂ indice del rischio embolico del singolo paziente.

Successivamente allo score CHADS₂ è stato sviluppato e validato un altro score per la stratificazione del rischio trombo-embolico dei pazienti in fibrillazione atriale: lo score CHA₂DS₂-VASc. Questo nuovo score è stato sviluppato con l'obiettivo di definire meglio il rischio embolico in pazienti con punteggi CHADS₂ di 0 e 1, che costituiscono circa la metà dei soggetti in FA.

Un ampio studio danese di popolazione ha dimostrato che il 39% dei pazienti con CHADS₂ score=0 manteneva un valore di 0 anche con lo score CHA₂DS₂-VASc, mentre il 39% aveva un CHA₂DS₂-VASc score di 1 e il 22% di 2, che sono indicativi di rischi embolici decisamente più elevati (*Olesen JB et al. 2011*).

Questi dati sono stati confermati da un recente lavoro che ha dimostrato l'utilità dello score CHA₂DS₂-VASc per identificare i soggetti a rischio embolico particolarmente basso, e che quindi possono evitare la terapia anti-coagulante (*Coppens M et al. 2013*).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Le LG dell'American College of Chest Physicians (*You JJ et al. 2012*) utilizzano lo score CHADS2 per la stratificazione del rischio trombotico, ed indicano come cut-off per il trattamento anticoagulante un punteggio di CHADS2 >1.

Le LG dell'European Society of Cardiology (*Camm AJ et al. 2012*) usano lo score CHA2DS2-VASc per individuare i pazienti da trattare con farmaci anticoagulanti, e in particolare indicano come cut-off per il trattamento un punteggio di CHA2DS2-VASc >2.

Infine, le LG della Canadian Cardiovascular Society (*Skanes AC et al. 2012*) comandano la terapia anticoagulante orale per tutti i pazienti con CHADS2 ≥ 2 e per la maggior parte di quelli con CHADS2 =1, e suggeriscono di ridefinire il rischio embolico dei pazienti con CHADS2 = 0 utilizzando i criteri dello score CHA2DS2-VASc. La valutazione del rischio trombo embolico dei pazienti, inclusi nei trial dei NAO, è stata fatta utilizzando lo score CHADS2, al quale occorre quindi fare riferimento per la trasferibilità dei risultati.

Tutte le terapie anticoagulanti, benché efficaci nel ridurre il rischio embolico, sono gravate da un rischio non trascurabile di emorragie maggiori e di emorragie intracraniche che a seconda degli studi e dei farmaci analizzati, vanno rispettivamente dall'1.3% al 3.6% per anno e dallo 0.2% allo 0.5% per anno. Analogamente a quanto è stato fatto sul versante trombo embolico, sono stati sviluppati score per la stratificazione del rischio emorragico dei pazienti in terapia con AVK. Uno di questi score (HAS-BLED) identifica il rischio di emorragie maggiori corrispondenti ai singoli punteggi.

Bisogna però ricordare che i fattori di rischio embolico sono in buona parte sovrapponibili a quelli di rischio emorragico, e quindi al crescere degli score del rischio embolico corrisponde nella maggior parte dei casi un aumento anche di quello del rischio emorragico.

E' da tener presente che le Linee Guida indicano quali livelli di rischio embolico siano così elevati da meritare una terapia anticoagulante; non vi è invece nessuna indicazione sui valori di rischio emorragico da ritenersi così elevato da controindicarla in modo assoluto.

Inoltre bisogna stressare il fatto che lo score HAS-BLED ha il limite di non differenziare i precedenti eventi emorragici né per sede né per gravità né per eventuale presenza di fattori favorevoli. Il peso clinico di una pregressa emorragia endocranica senza cause evidenti è ben diverso da quello di una emorragia gastrica legata all'uso di FANS.

Nella pratica clinica, quindi, gli score di rischio embolico [CHADS2 e CHA2DS2-VASc] e quello di rischio emorragico [HAS-BLED] hanno un diverso peso. Il PT AIFA concede i NAO a carico del SSN se lo score HAS-BLED >3 affermando che in tale caso la terapia con NAO rientra nei criteri dell'appropriatezza prescrittiva e ha il miglior rapporto costo/beneficio.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA vengono utilizzati nella pratica clinica corrente farmaci antiaggreganti o anticoagulanti orali anti-vitamina-k (AVK).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

I nuovi anticoagulanti orali, in seguito ai risultati degli studi RE-LY ARISTOTLE e ROCKET, sono ormai entrati a fare parte delle linee guida europee (European Society of cardiology, European Heart Rhythm Association) e italiane (AIAC e ANMCO).

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVA) con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età ≥ 75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA \geq II).

La dose raccomandata di Eliquis è 5 mg due volte al giorno per via orale ma è prevista una riduzione del dosaggio a 2,5 mg due volte al giorno per via orale nei pazienti con FANV con almeno due delle seguenti caratteristiche: età ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg o creatinina sierica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l).

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Nello studio ARISTOTLE l'Apixaban è stato confrontato con il Warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio ARISTOTLE (*Granger CB et al. 2011*). Lo studio è stato condotto in cieco con double-dummy dei trattamenti su 18.201 pz. ed ha confrontato Apixaban 5 mg x 2 (2,5 mg x2 nei pz. > 80 anni, peso < 60 kg o creatinina $>1,5$ mg/ dL) (9.120 pz.) con warfarin alla dose necessaria per mantenere l'INR fra 2 e 3 (9.081 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti presentassero una FANV/flutter non valvolare associata ad almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: età >75 anni, pregresso stroke o TIA, embolia sistemica, scompenso cardiaco sintomatico negli ultimi 3 mesi o FE $< 40\%$.

Tali criteri corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score CHADS2 di almeno 1. In particolare, il 34% dei pazienti aveva un punteggio CHADS2 di 1, il 36% un CHADS2=2, il 30% un CHADS2 ≥ 3 .

I criteri di esclusione principali sono stati: fibrillazione atriale dovuta a causa reversibile, stenosi mitralica moderata o grave, condizioni diverse dalla fibrillazione atriale che necessitavano di anticoagulanti (ad es. valvola cardiaca protesica), ictus entro i 7 giorni precedenti, necessità di aspirina a dosi >165 mg al dì o di aspirina e clopidogrel, insufficienza renale grave (livello della creatinina nel siero $>2,5$ mg per decilitro [221 μ mol per litro] oppure clearance della creatinina <25 ml al minuto).

L'età mediana era di 70 anni. Aveva in precedenza assunto warfarin il 57% dei pz.

L'esito principale di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke + embolie sistemiche, l'esito principale di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori (secondo i criteri dell'International Society of Thrombosis and Hemostasis). Gli esiti sono stati valutati dopo un tempo mediano di 1,8 anni di follow up.

Apixaban si è dimostrato superiore al warfarin sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche), nella prevenzione dell'ictus e sulla riduzione della mortalità totale. Inoltre con apixaban si è avuta una minore frequenza di: emorragie maggiori, emorragie maggiori + le minori clinicamente rilevanti, emorragie intracraniche.

Il tasso dell'outcome primario è stato dell'1,27% annuo nel gruppo apixaban, rispetto all'1,60% annuo nel gruppo warfarin (hazard ratio con apixaban: 0,79; intervallo di confidenza [IC] del 95%: 0,66- 0,95; P $< 0,001$ per la non

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

inferiorità; $P = 0,01$ per la superiorità). Il tasso di emorragia maggiore è stato del 2,13% annuo nel gruppo apixaban, rispetto al 3,09% annuo nel gruppo warfarin (hazard ratio: 0,69; IC del 95%: 0,60-0,80; $P < 0,001$) e i tassi di morte per qualsiasi causa sono stati rispettivamente del 3,52% e del 3,94% (hazard ratio: 0,89; IC del 95%: 0,80-0,99; $P = 0,047$). Il tasso di ictus emorragico è stato dello 0,24% annuo nel gruppo apixaban, rispetto allo 0,47% annuo nel gruppo warfarin (hazard ratio: 0,51; IC del 95%: 0,35-0,75; $P < 0,001$) e il tasso di ictus ischemico o di tipo incerto è stato dello 0,97% annuo nel gruppo apixaban e dell'1,05% annuo nel gruppo warfarin (hazard ratio: 0,92; IC del 95%: 0,74-1,13; $P = 0,42$).

Un'analisi per sottogruppi ha mostrato, rispetto all'esito primario di efficacia, una maggiore efficacia di apixaban solo nei pazienti con più di 65 anni e nei pazienti con CHADS2 > 3 .

Per quanto riguarda gli eventi emorragici non si è evidenziata alcuna differenza nei pazienti con meno di 65 anni e nei diabetici.

L'indice della qualità del controllo della terapia, inteso come Time in Therapeutic Range (TTR), è un elemento che condiziona in modo determinante l'efficacia e la sicurezza di tale trattamento. Il TTR è un metodo che sintetizza il controllo nel tempo del parametro di laboratorio INR del trattamento con WARFARIN.

I dati dello studio ARISTOTLE mostrano che il farmaco era associato ad una maggiore efficacia rispetto al warfarin nei soggetti con TTR $< 58\%$, ma non in quelli con un miglior controllo della terapia anticoagulante. Inoltre Apixaban era associato a meno emorragie maggiori e meno ictus emorragici rispetto al warfarin nei pazienti con TTR $< 65\%$, ma uguale in quelli con valori di TTR più elevati.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Per tutti i NAO gli studi registrativi si sono posti come primo obiettivo la non-inferiorità rispetto al WARFARIN con un margine molto cauto (si accettava un intervallo di confidenza fino a 1,46): questa analisi più conservativa ha mostrato che i NAO valutati sono non inferiori al warfarin. Raggiunta la non inferiorità sono state fatte anche analisi di superiorità per verificare se vi era una maggiore efficacia del NAO rispetto al warfarin. Sull'esito primario composito di stroke + embolie sistemiche solo dabigatran 150 mg bis in die ed apixaban 5 mg bis in die si sono dimostrati superiori al warfarin, con una riduzione assoluta rispettivamente dello 0.58% per anno e dello 0.33% per anno.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il trattamento con un inibitore selettivo e potente del fattore X attivato, quale l'apixaban, rispetto al trattamento con un'antagonista della vitamina K (quale warfarin o acenocumarolo) presenta come vantaggio principale la non necessità di monitorare regolarmente l'INR. Il ristretto indice terapeutico degli antagonisti della vitamina K prevede infatti di dover tenere sempre sotto controllo il parametro INR al fine di provvedere per tempo a eventuali modifiche del dosaggio. Tuttavia è assolutamente da ricordare che l'apixaban non ha alcun antidoto mentre eventuali necessità di revertire l'antagonismo della vitamina K sono soddisfatte dalla somministrazione parenterale di vitamina K.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Rispetto agli altri NAO l'apixaban potrebbe avere i seguenti vantaggi: una biodisponibilità del 50% (vs 60-80% di rivaroxaban e il 6% di dabigatran), un'emivita più bassa di 9-14h (vs 5-13 di rivaroxaban e 12-17 di dabigatran), un'eliminazione renale del 25% (vs 33% di rivaroxaban e 80% di dabigatran) e pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata perché l'apixaban è tra i vari NAO quello con la minore percentuale di escrezione renale e non ha bisogno di bioattivazione contrariamente al dabigatran che è un pro farmaco.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Tra i NAO Eliquis e Pradaxa necessitano di due somministrazioni giornaliere mentre Xarelto una volta al di. Pertanto, considerando il costo al pubblico delle diverse specialità, il costo giornaliero dei diversi NAO è praticamente equivalente.

	Prezzo massimo di acquisto SSN	Posologia giornaliera	Costo die trattamento
Eliquis cp 2,5MG	€ 1,00	2 cp	€ 2,00
Eliquis cp 5MG	€ 1,00	2 cp	€ 2,00
Pradaxa tutti i dosaggi	€ 1,00	2 cp	€ 2,00
Xarelto 15mg cp	€ 1,87	1 cp	€ 1,87
20mg cp			

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Apixaban presenta diversi vantaggi quali biodisponibilità del 50% (60-80% rivaroxaban e 6% dabigatran), un'eliminazione renale pari al 25% (vs 33% di rivaroxaban e 80% di dabigatran) e pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve o non ha bisogno di bioattivazione contrariamente al dabigatran che è un pro farmaco.

9. BIBLIOGRAFIA

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. Ann Intern Med 2012;157:796-807.
- Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto - n.4, dicembre 2009 pp.3-6.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33:2719-47.
- Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, Shestakovska O, Connolly SJ. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. Eur Heart J. 2013;34:170-6.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. on the behalf of ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005;165:1095-106.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-100.
- Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. Can J Cardiol 2012;28:125-36.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.