

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI RIVAROXABAN ATC B01AX06
(Xarelto®)**

Presentata da Componente Commissione PTR

In data Dicembre 2009

Per le seguenti motivazioni:

Per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o ginocchio

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La malattia tromboembolica venosa (TEV) comprende due manifestazioni cliniche strettamente correlate: la trombosi venosa profonda (TVP) localizzata prevalentemente agli arti inferiori e l'embolia polmonare (EP). La TEV rappresenta una frequente complicanza in chirurgia ortopedica.

Dati epidemiologici documentano una elevata frequenza di TEV nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica maggiore: nella sostituzione elettiva d'anca il rischio di TVP è del 44% e del 3% il rischio di embolia polmonare (NICE), mentre nei pazienti sottoposti a intervento di protesi di ginocchio il rischio di TVP è del 60% e del 1% per l' embolia polmonare (NICE).

Nelle Linee Guida CHEST viene riportata una prevalenza del 40-60% riferita complessivamente all'artroprotesi di anca e di ginocchio.

Nonostante l'uso routinario della tromboprofilassi, in questi pazienti gli eventi tromboembolici sintomatici continuano ad essere riportati nel 1,3 - 10% dei pazienti entro i primi 3 mesi dopo l'intervento.

Va notato che la frequenza di eventi tromboembolici è sicuramente sottostimata. E' stato dimostrato che per ogni caso di embolia polmonare non fatale diagnosticata ci sono 2,5 casi fatali diagnosticati tramite autopsia. Inoltre solo il 29% dei pazienti che sopravvivono ad un evento embolico iniziale ricevono una diagnosi di tromboembolismo venoso.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Le recenti linee guida dell' American College of Chest Physicians (ACCP) raccomandano per i pazienti sottoposti ad artroprotesi elettiva d'anca o del ginocchio l'impiego di eparine a basso peso molecolare (EBPM), fondaparinux, di un antagonista orale della vitamina K (VKA) e nell'aggiornamento del 2009, pubblicato dall'International Guidelines Center, sono stati inseriti dabigatran e rivaroxaban.

Le Linee Guida del Nice raccomandano per i pazienti sottoposti ad artroprotesi elettiva d'anca la profilassi farmacologica per i 28-35 giorni successivi all'intervento, mentre per quelli sottoposti ad artroprotesi elettiva del ginocchio raccomandano la terapia per i 10-14 giorni successivi all'intervento.

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

La profilassi farmacologica può essere praticata con dabigatran, fondaparinux, eparine a basso peso molecolare (o eparina non frazionata) e rivaroxaban. Le eparine a basso peso molecolare hanno lo svantaggio di richiedere la somministrazione parenterale e il rischio di provocare trombocitopenia (incidenza 0,5).

Il fondaparinux richiede la somministrazione parenterale e potrebbe essere associato a episodi di trombocitopenia.

Gli antagonisti orali della vitamina K richiedono frequenti aggiustamenti della dose in base ai valori dell'International Normalized Ratio (INR) che deve essere portato entro un range terapeutico (fra 2 e 3); inoltre presentano numerose interazioni con il cibo e con altri farmaci.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni : Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

Somministrazione: La dose raccomandata è di 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta 6 - 10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

La durata del trattamento dipende dal rischio individuale di tromboembolismo venoso, determinato dal tipo di intervento chirurgico ortopedico.

- Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore all'anca, si raccomanda un trattamento di 5 settimane.
- Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore al ginocchio, si raccomanda un trattamento di 2 settimane.

Rivaroxaban può essere assunto indipendentemente dai pasti.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia del rivaroxaban ai fini della registrazione EMEA è stata valutata in base a tre studi clinici facenti parte del programma sperimentale denominato RECORD (REgulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing the risk of DVT and PE). Obiettivo degli studi RECORD 1, RECORD 3 e RECORD 4, disegnati come RCT in doppio cieco, era dimostrare la non inferiorità di rivaroxaban 10 mg/die, somministrato oralmente, rispetto all' enoxaparina 40 mg/die per via sottocutanea ed in caso di validazione dell' ipotesi di non inferiorità, stabilire la superiorità del rivaroxaban versus enoxaparina.

Obiettivo dello studio RECORD 2 era dimostrare la superiorità di 5 settimane di profilassi con rivaroxaban rispetto a 2 settimane di profilassi con enoxaparina.

L' endpoint primario di efficacia di questi studi è composto da eventi di trombosi venosa profonda (TVP) prossimale e/o distale, embolia polmonare (EP) non fatale e morte dovuta a qualsiasi causa in pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell' anca (Record 1 e 2) o del ginocchio (Record 3).

L'endpoint primario di sicurezza sono i sanguinamenti maggiori intesi come sanguinamenti fatali o in organi critici o che hanno richiesto un ulteriore intervento chirurgico o sanguinamenti del sito chirurgico con una caduta del livello di emoglobina > 2g/dL e hanno richiesto un'emotrasfusione.

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

Nello studio Record 1, 4541 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva d'anca, sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 6-8 ore dopo l'intervento oppure enoxaparina iniziando 12 ore prima dell'intervento per un periodo di 31-39 giorni. Lo studio ha inizialmente dimostrato la non inferiorità del trattamento sperimentale rispetto al controllo in una popolazione Per-Protocol di 3029 pazienti con un'incidenza di eventi primari dello 0.8% (IC 95%; 0.5 - 1.4%) rispetto al 3.4% (IC 95%; 2.5 - 4.4%) dell' enoxaparina. Nella successiva analisi condotta sulla popolazione Modified Intent To Treat (n= 3153), che ha escluso i pazienti con una non adeguata valutazione del tromboembolismo, rivaroxaban ha dimostrato una superiorità nel ridurre l' incidenza di eventi primari del -2.6% (IC 95%, - 3.7 a -1.5; $p<0.001$).

L'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 0,3% nel gruppo rivaroxaban e del 0,1% nel gruppo enoxaparina, differenza non statisticamente significativa.

Lo studio Record 2, che ha arruolato 2509 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva d'anca, ha valutato la superiorità del rivaroxaban somministrato 6-8 ore dopo l'intervento per 31-39 giorni rispetto all' enoxaparina somministrata 12 ore prima dell' intervento per 10-14 giorni, nel ridurre l' incidenza degli outcome primari. Nella popolazione MITT (n=1733) il trattamento ha determinato un' incidenza di eventi primari del 2.0% nel gruppo rivaroxaban (IC 95%, 1.2 - 3.1%) versus 9.3% (IC 95%, 7.5 - 11.5%) nel gruppo enoxaparina. Però la differente durata dei trattamenti tra i due bracci ha reso difficile stabilire se le differenze in termini di efficacia e di sicurezza fossero dovute al farmaco usato o alla differente durata del trattamento, per questo motivo l' EMEA ha considerato lo studio Record 2 come di supporto. Nonostante la differente durata dei trattamenti, anche in questo studio l'incidenza di sanguinamenti nei due gruppi è stata simile ($<0,1\%$ in entrambi i gruppi). Sono stati riportati però in questo studio un maggior numero di eventi avversi cardiovascolari dopo la sospensione del rivaroxaban (0,4%).

Lo studio Record 3 ha randomizzato 2531 pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio: inizialmente è stata valutata la non-inferiorità del rivaroxaban rispetto al comparator nella popolazione Per-Protocol (n=1631), con un margine di non-inferiorità prestabilito del 4%: l' incidenza di eventi primari è stata del 9.3% (IC 95%; 7.4 - 11.6%) nel braccio rivaroxaban rispetto al 18.1% (IC95%; 15.6 - 20.9%) del comparator. La superiorità è stata poi confermata dall' analisi sulla popolazione MITT (n=1702) con una riduzione degli eventi primari del -9.2% (IC 95%; - 12.4 a -5.9 ; $p<0.001$) a favore del rivaroxaban. L'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata del 0,6% nel gruppo rivaroxaban e del 0,5% nel gruppo enoxaparina, differenza non statisticamente significativa

Lo studio Record 4, concluso dopo la domanda di registrazione del farmaco, è identico nel disegno e nella scelta degli outcome allo studio Record 3. Sono stati arruolati 3148 pazienti, ed è stata confrontata l' efficacia del rivaroxaban 10 mg/die rispetto all' enoxaparina somministrata secondo il regime americano ovvero 30 mg b.i.d., in pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio. La durata del trattamento è stata di 10-14 giorni in entrambi i bracci ed il trattamento con rivaroxaban è risultato essere superiore rispetto al comparator con un'incidenza di eventi primari del 6.9% nel braccio rivaroxaban versus il 10.1% del braccio enoxaparina ($p=0.012$), con riduzione del rischio assoluto del 3,2%. Sanguinamenti maggiori si sono verificati nel 0,7% dei pazienti del braccio rivaroxaban contro 0,3% nel braccio enoxaparina.

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

Negli studi Record 1-2-3 sono stati randomizzati complessivamente 9581 pazienti di cui 6581 sono stati inclusi nella popolazione MITT per l'analisi d' efficacia. Gli sperimentatori avevano previsto una percentuale di pazienti non candidabili ad esame venografico o con esame venografico non interpretabile del 25%, con un conseguente sovradimensionamento campionario. Tuttavia la percentuale riscontrata di pazienti non candidati è stata maggiore di quella prevista per cui negli studi Record 1 e 3 sono stati arruolati altri pazienti per mantenere un'adeguata potenza statistica.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il rivaroxaban è un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa. L'inibizione del Fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Rivaroxaban non inibisce la trombina (Fattore II attivato) e non è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

Il report del NICE raccomanda l' utilizzo del rivaroxaban per la prevenzione primaria di eventi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca o del ginocchio. Il comitato del NICE ha valutato positivamente i dati d' efficacia, l'analisi costo/efficacia, la possibilità della somministrazione orale ed un' analisi indiretta presentata dal produttore che ha confrontato l'efficacia del rivaroxaban con il dabigatran.

Lo Scottish Medicines Consortium ha espresso parere positivo per l' utilizzo del farmaco considerando la superiorità d' efficacia rispetto all'enoxaparina, la somministrazione orale particolarmente apprezzabile per aumentare la compliance nei trattamenti a lungo termine e la sovrapponibile incidenza di sanguinamenti maggiori con il comparator.

Nonostante non vi siano studi di confronto diretti tra rivaroxaban e dabigatran (un nuovo anticoagulante orale), The North Central London Formulary and Medicines Management Group ha effettuato una review delle evidenze disponibili relativamente all'efficacia e alla sicurezza di questi due farmaci, concludendo che i dati disponibili indicano che il rivaroxaban è superiore all'enoxaparina, mentre il dabigatran risulta essere non inferiore. Non vi sono differenze per quanto concerne la sicurezza.

Non è possibile effettuare nessun tipo di confronto numerico dei sanguinamenti tra dabigatran e rivaroxaban, anche perché la definizione adottata di sanguinamento maggiore negli studi su dabigatran non è sovrapponibile a quella adottata nel programma RECORD di rivaroxaban, dove tra i criteri di sanguinamento maggiore era escluso il sanguinamento del sito chirurgico, a meno che, in tale sede, non vi fosse un sanguinamento fatale o richiedesse un reintervento. I sanguinamenti della ferita sono stati comunque valutati in dettaglio separatamente

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

Il farmaco oltre ad aver dimostrato una maggior efficacia rispetto all'enoxaparina, un profilo di sicurezza simile, presenta il vantaggio della somministrazione per via orale e non necessita di monitoraggio dei parametri della coagulazione, riducendo i costi dell'assistenza.

Dal punto di vista della sicurezza incidenza di sanguinamenti è stata paragonabile a quella dell'enoxaparina in tutti e 4 gli studi RECORD.

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

Nelle Linee Guida del NICE il rivaroxaban nell'artroplastica dell'anca viene considerato maggiormente costo/efficace rispetto alle eparine a basso peso molecolare o al dabigatran considerando anche il periodo di profilassi dopo la dimissione ospedaliera.

Nell'artroprotesi del ginocchio invece viene giudicato costo-efficace quanto le eparine a basso peso molecolare, il dabigatran e il fondaparinux.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	PREZZO/UT	POSOLOGIA	COSTO PER PROFILASSI ARTROPROTESI GINOCCHIO (secondo LG NICE)	COSTO PER PROFILASSI ARTROPROTESI ANCA (secondo LG NICE)
Rivaroxaban cpr 10 mg	€ 3,533	10 mg/die per 15 gg per protesi ginocchio e per 35 gg per protesi anca	€ 52,995	€ 123,655
Enoxaparina fl	€ 2,72776	4000 UI 12 ore prima intervento, poi 4000 UI/die per 15 gg per protesi ginocchio e per 35 gg per protesi anca	€ 43,64416	€ 98,19936
Dabigatran cpr	€ 1,80/cpr 110 mg	110 mg entro 1-4 ore da fine intervento e poi 220 mg/die per 10 gg per protesi ginocchio e per 28-35 gg per protesi anca	€ 55,80	€ 127,80

I prezzi riportati sono IVA esclusa al netto dello sconto di legge

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Il farmaco ha dimostrato una maggior efficacia rispetto all'enoxaparina, un profilo di sicurezza simile, presenta il vantaggio della somministrazione per via orale e non necessita di monitoraggio dei parametri della coagulazione, riducendo i costi dell'assistenza.

E' approvato con monitoraggio per un anno secondo la scheda predisposta e approvata.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia- SIOT 2001
2. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, and Schünemann HJ Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: **American College of Chest Physicians** Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest Jun 2008; 110S–112S. DOI 10.1378/chest.08-0652;
3. Cohen AT, Agnelli G., Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama M, Spannagl M, Venous Thromboembolism (VTE) in Europe- The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98: 756-764;
4. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
5. EMEA CHMP Assessment report for Xarelto® <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rivaroxaban/H-944-en6.pdf>;
6. Eriksson B. et al.- Rivaroxaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty - NEJM 2008; 358 (26): 2765-75;
7. A.K. Kakkar et al. – Extended duration rivaroxaban vs short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty – Lancet 2008;372:31-39;
8. M.R. Lassen et al. - Rivaroxaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after Total Knee arthroplasty - NEJM 2008; 358 (26): 2776-86;
9. A. G G Turpie et al - Rivaroxaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after Total Knee arthroplasty – Lancet 2009; 373:1673-80;
10. W.H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pineo, J.A. Heit, C.M. Samama, M.R. Lassen and C.W. Colwell - Prevention of Venous Thromboembolism - Chest 2008;133;381S-453S;
11. NICE - Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults – Aprile 2009 <http://guidance.nice.org.uk/TA170/Guidance/doc/English>;
12. NICE –CG92 Venous Thromboembolism: reducing the risk -27 January 2010 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG92FullGuideline.pdf>;
13. Scottish Medicine Consortium – Assessment Rivaroxaban – 7 November 2008;
14. J. W. Eikelboom, G. Karthikeyan, N. Fagel and J. Hirsh – American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians Guidelines for Venous Thromboembolism Prevention in Hip and Knee Arthroplasty differ – Chest 2009; 135;513-520;
15. Drug Appraisal- -Dabigatran vs rivaroxaban for thromboprophylaxis – The British Journal of Clinical Pharmacy Vol.1 September 2009;
16. Health technology assessment (HTA) .Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical- Effectiveness and Safety. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH May 2009;