

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DABIGATRAN B01AE07 (Pradaxa®)

Presentata da Commissione Terapeutica Provinciale Olbia-Tempio

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'Intenational 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 primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Somministrazione

Prevenzione di episodi di Tromboembolismo Venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva del ginocchio:

La dose raccomandata di Dabigatran è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 10 giorni.

Prevenzione di episodi di Tromboembolismo Venoso (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca:

La dose raccomandata di Dabigatran è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 28-35 giorni.

Per entrambi gli interventi, se l'emostasi non fosse normale, l'inizio del trattamento deve essere rimandato. Se il trattamento non viene iniziato il giorno dell'intervento, si deve cominciare con 2 capsule una volta al giorno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia e la tollerabilità di dabigatran sono state valutate principalmente in tre ampi RCT di fase III, di non inferiorità, in doppio cieco, controllati con enoxaparina.

I due studi cardine sono stati condotti soprattutto in Europa, rispettivamente, su 2.076 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale del ginocchio (studio RE-MODEL) e su 3.494 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale d'anca (studio RE-NOVATE).

Lo studio di supporto (studio RE-MOBILIZE) è stato condotto in Nord America su 2.615 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale del ginocchio ma va segnalato che il disegno di tale studio presentava alcune differenze rispetto ai due studi europei.

La differenza più rilevante tra gli studi cardine e lo studio di supporto è rappresentata dal fatto che in quest'ultimo la randomizzazione è stata effettuata dopo l'intervento chirurgico e sono stati esclusi dallo studio i pazienti che

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

hanno presentato delle complicazioni durante e subito dopo l'intervento e che presentavano, quindi, un rischio superiore di manifestare un evento tromboembolico.

Inoltre, nello studio di supporto la terapia con dabigatran è stata iniziata 6-12 ore dopo l'intervento chirurgico mentre negli studi cardine dabigatran veniva somministrato 1-4 ore dopo l'intervento.

Infine, nello studio di supporto è stato utilizzato uno schema posologico diverso per il farmaco di controllo, il quale è stato somministrato al dosaggio di 30 mg/bid (prima dose: 12-25 ore dopo l'intervento) mentre negli studi cardine erano stati somministrati 40 mg il giorno prima dell'intervento e quindi 40 mg una volta al giorno.

Endpoint primario dei tre studi di fase III era un endpoint composito costituito dall'incidenza complessiva di episodi di TEV (inclusa EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e mortalità per tutte le cause.

Da segnalare tra i criteri di esclusione, i pazienti con importanti fattori di rischio, in particolare pazienti con insufficienza renale grave; pertanto, il farmaco è stato ad oggi studiato solo in una popolazione selezionata.

Nei due studi cardine, l'analisi statistica degli endpoint primari e secondari ha dimostrato la non inferiorità di dabigatran 150 o 220 mg/die rispetto ad enoxaparina. Nello studio americano la non inferiorità di dabigatran rispetto ad enoxaparina non è stata dimostrata, per nessuno dei due dosaggi valutati. Da sottolineare che risultati sono stati valutati sulla popolazione per protocol e non intention to treat, che ha escluso circa il 25% dei pazienti dall'analisi.

Nello studio RE-NOVATE 3.494 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale d'anca sono stati randomizzati per 28-35 gg a dabigatran 220 mg /die o 150 mg/die o enoxaparina 4000 UI/die.

L'end point primario è stato osservato nel 6% dei pazienti del gruppo dabigatran 220 mg, nell'8,6% del gruppo dabigatran 150 mg e nel 6,7% del gruppo enoxaparina. Dabigatran è risultato non inferiore a enoxaparina ad entrambi i dosaggi (margine predefinito di non inferiorità 7,7%); rispetto all'enoxaparina non ha ridotto la mortalità totale né le TVP sintomatiche.

Nello studio RE-MODEL 2.076 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale del ginocchio sono stati randomizzati per 6-10 gg a dabigatran 220 mg /die o 150 mg/die o enoxaparina 4000 UI/die. L'end-point primario si è verificato nel 36,4% dei pazienti del gruppo dabigatran 220 mg, nel 40,5% del gruppo dabigatran 150 mg e nel 37,7% del gruppo enoxaparina. Dabigatran è risultato non inferiore a enoxaparina ad entrambi i dosaggi (margine predefinito di non inferiorità 9,2%).

Nello studio RE-MOBILIZE condotto su 2615 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale del ginocchio, la dose dell'enoxaparina era diversa da quella degli altri due studi (ossia 3000 U/bid) e la terapia con dabigatran è stata iniziata dopo 6-12 ore dall'intervento anziché dopo 1-4 ore. L'end-point primario si è verificato nel 33,7% dei pazienti del gruppo dabigatran 220 mg, nel 31,1% del gruppo dabigatran 150 mg e nel 25,3% del gruppo enoxaparina. Dabigatran non è risultato non inferiore a enoxaparina ad entrambi i dosaggi (margine predefinito di non inferiorità 9,2%).

Per quanto riguarda la sicurezza non sono emerse differenze statisticamente significative nel rischio emorragico in nessuno dei tre studi clinici; non vi è stata differenza significativa neanche nell'incidenza di eventi coronarici acuti.

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

Piccole differenze a sfavore del dabigatran sono state evidenziate per ipokaliemia, edema periferico e secrezione in sede della ferita.

L'EMA sottolinea, comunque, che la popolazione arruolata negli studi di fase III non è completamente rappresentativa della popolazione realmente trattata nella pratica clinica in quanto vi era una limitata percentuale di pazienti con importanti fattori di rischio per il TEV (esempio i fumatori) e sono stati esclusi pazienti in terapia con antiaggreganti piastrinici (es. ASA).

L'EMA sottolinea che i parametri scelti per l'endpoint composito primario raccomandato dalle attuali linee guida CHMP, ossia l'incidenza di tutti gli episodi maggiori di TEV e la mortalità correlata a TEV, sono stati analizzati nei tre studi come endpoint secondario. Secondo l'EMA i singoli studi non avevano una potenza sufficiente per valutare l'efficacia di dabigatran in relazione a quest'ultimo endpoint composito. Una metanalisi ha analizzato i risultati dei tre studi principali con l'obiettivo di valutare l'efficacia relativamente all'endpoint composito "incidenza di episodi maggiori di TEV e mortalità correlata" ma questo approccio può essere considerato solamente di carattere esploratorio, visto che i risultati degli studi non sono tutti a favore della non inferiorità del dabigatran. Lo studio di supporto non è riuscito, infatti, a dimostrare la non inferiorità di dabigatran rispetto ad enoxaparina.

In conclusione l'EMA ritiene che l'efficacia clinica e il profilo di rischio di dabigatran siano simili a quelli di enoxaparina, con il vantaggio che il nuovo medicinale può essere somministrato per via orale, mentre enoxaparina richiede la somministrazione sottocutanea.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il dabigatran non risulta essere maggiormente efficace rispetto all'enoxaparina, ma solo non inferiore.

Non esistono confronti diretti verso altri farmaci di pari indicazione; il suo principale vantaggio rispetto all'enoxaparina è la somministrazione per via orale.

Il NICE considera il dabigatran come un'opzione terapeutica per la profilassi del TEV in artroprotesi dell'anca e del ginocchio, in considerazione della somministrazione orale.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il dabigatran non risulta essere più efficace dell'enoxaparina, è stata dimostrata solamente la non inferiorità in due studi clinici su tre, ha unicamente il vantaggio della somministrazione orale.

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 il dabigatran invece viene giudicato costo-efficace quanto le eparine a basso peso molecolare, il rivaroxaban e il fondaparinux.

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

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 efficacia non inferiore all'enoxaparina, un profilo di sicurezza simile ma presenta il vantaggio della somministrazione per via orale e non necessita di monitoraggio dei parametri della coagulazione, riducendo i costi dell'assistenza.

La Commissione approva l'inserimento del farmaco in PTR con monitoraggio per un anno secondo la modulistica predisposta.

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, Samana 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. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al, for the RE-MODEL study group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007;5:2178–85;
6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al, for the RE-NOVATE study group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, noninferiority trial. Lancet 2007;370: 949–56;
7. Ginsburg JS, Davidson BI, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH et al (the REMOBILIZE writing Committee). Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs north American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty 2009;24:1–9;
8. NICE – Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults – September 2008;
9. NICE –CG92 Venous Thromboembolism: reducing the risk -27 January 2010
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG92FullGuideline.pdf>;
10. Scottish Medicine Consortium – Assessment Dabigatran – June 2008.