

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI APIXABAN ATC B01AF02
(ELIQUIS®)**

Presentata da Dr G. Dessì - Responsabile SC Ortopedia e Traumatologia AO Brotzu – Cagliari, Prof A. Capone – Direttore SC Clinica Ortopedica – P.O. Marino ASL 8, Prof P. Tranquilli Leali - Direttore UOC Ortopedia e Traumatologia AOU Sassari

In data settembre-ottobre 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Nella profilassi del TEV dei pazienti operati di artroprotesi di anca e di ginocchio presenta il vantaggio di iniziare la terapia dopo 12-24 ore dall'intervento rendendo più agevole la gestione della terapia in reparto e riducendo il rischio emorragico.

Inoltre la possibilità di continuare la terapia a domicilio con una via di somministrazione orale consente di prevedere una più agevole e continua somministrazione rispetto alla terapia parenterale”

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: in letteratura viene riportata un'incidenza di TVP senza profilassi di circa 40-80% mentre l'incidenza di EP fatale varia tra 0,19% e 3,4%. 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.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Secondo le più recenti Linee Guida (Chest 2012, Documento di Consenso intersocietario OTODI-SIAARTI-SIOT-SISET 2010, NICE LG 2010) la prevenzione farmacologica del TEV può essere effettuata con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban, secondo gli schemi posologici sotto riportati:

FARMACO	DOSAGGIO	DURATA TERAPIA
Enoxaparina sc	4000 UI 12 ore prima intervento, poi 4000 UI/die	15 gg per protesi ginocchio e per 35 gg per protesi anca
Fondaparinux sc	2,5 mg 6 ore dopo intervento, poi 2,5 mg/die	15 gg per protesi ginocchio e per 35 gg per protesi anca
Rivaroxaban cp	10 mg/die 6 -10 ore dopo l'intervento, poi 10 mg/die	Due settimane protesi ginocchio, 5 settimane protesi anca
Dabigatran cp	110 mg entro 1-4 ore da fine intervento e poi 220 mg/die	10 gg protesi ginocchio, 4-5 settimane per protesi d'anca

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

Possono essere prese in considerazione anche l'eparine non frazionate a basse dosi e gli antagonisti della vitamina K (NICE e CHEST).

Nelle linee guida viene consigliato di estendere a 35 gg la terapia anche nel caso di artroprotesi del ginocchio in quei pazienti in cui vi possano essere dei fattori (aumentato periodo di immobilità, fattori di rischio aggiuntivi) che aumentano il periodo di rischio di TEV.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio. 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).

Somministrazione

Prevenzione del TEV (pTEV): intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio. La dose raccomandata di Eliquis è 2,5 mg due volte al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico. Nel decidere la tempistica di somministrazione all'interno di questo intervallo di tempo i medici possono tenere in considerazione i potenziali benefici di una anticoagulazione più precoce per la profilassi del TEV così come il rischio di sanguinamenti post-chirurgici.

Pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca

La durata raccomandata del trattamento è da 32 a 38 giorni.

Pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione del ginocchio

La durata raccomandata del trattamento è da 10 a 14 giorni.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Ai fini della registrazione EMA sono stati presentati tre studi di Fase III multicentrici, randomizzati in doppio cieco vs enoxaparina, condotti in pazienti sottoposti a sostituzione totale di anca o ginocchio.

Due di questi studi CV185035 (Advance III) e CV185047 (Advance II) sono stati considerati dall'EMA come studi pilota, mentre lo studio CV185034 (Advance I) è stato considerato di supporto in quanto il dosaggio di enoxaparina utilizzato (30 mg BID) era quello autorizzato negli USA.

Gli studi Advance II, che ha arruolato 3.057 pz sottoposti a protesi del ginocchio, e Advance III, 5.407 pz sottoposti a protesi dell'anca, hanno confrontato Apixaban 2,5 mg BID somministrato tra 12-24 h dopo la sutura della ferita, e enoxaparina sc 40 mg/die, somministrata 12 h prima dell'intervento chirurgico. La durata della terapia è stata di 14 gg nell'artroprotesi del ginocchio e di 35 gg nell'artroprotesi dell'anca.

Endpoint primario di entrambi gli studi era la TEV (TVP sintomatica e asintomatica, EP non fatale) e tutte le cause di morte; endpoint secondario era TVP prossimale, EP non fatale, decesso correlato a TEV. Alla fine del trattamento era prevista l'esecuzione di un venogramma per verificare la presenza o meno di un episodio di TVP asintomatica. Endpoint di sicurezza primario era il verificarsi di sanguinamenti, suddivisi secondo la gravità.

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

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

In entrambi gli studi è stata dimostrata non solo la non inferiorità ma anche la superiorità dell'apixaban rispetto all'enoxaparina:

- **Advance II:** endpoint primario 15,06% gruppo apixaban vs 24,37% gruppo enoxaparina. RR 0,62 (0,51-0,74; 95% CI). ARR -9,27% a favore di apixaban (CI 95% -12,74% ; -5,79%). EP fatale 1 nel gruppo apixaban; morte per qualsiasi causa: 2 nel gruppo apixaban.
- **Advance III:** endpoint primario 1,4% gruppo apixaban vs 3,9% gruppo enoxaparina. RR 0,36 (0,22-0,54; 95% CI). ARR -2,5% a favore di apixaban (CI 95% -3,5% ; -1,5%). EP fatale 1 nel gruppo apixaban; morte per qualsiasi causa: 3 nel gruppo apixaban e 1 nel gruppo enoxaparina.

Nell'analisi di efficacia sono stati inclusi solo i pazienti che avevano un outcome misurabile (pazienti che avevano un venogramma interpretabile, che hanno manifestato una TVP o un'EP confermata, o morti per qualsiasi causa): pertanto sono stati esclusi nello studio Advance II 552 (36%) pz su 1528 del braccio apixaban e 532 (35%) pz su 1529 del braccio enoxaparina.

Nello studio Advance III sono stati esclusi dall'analisi dei dati di efficacia 759 pz (28%) su 2.708 del braccio apixaban e 782 pz (29%) su 2699 del braccio enoxaparina.

L'incidenza dei sanguinamenti non è stata diversa in maniera significativa tra i due gruppi:

	Advance II		Advance III	
Sanguinamenti	Apixaban (n=1.501)	Enoxaparina (n= 1.508)	Apixaban (n=2.673)	Enoxaparina (n= 2.659)
Totali %	6,9%	8,4%	11,7%	12,6%
ARR % (CI 95%)	-1,39% (-3,29 to 0,51)		0,9 (-2,6 to 0,9)	
Maggiori %	0,6%	0,9%	0,8%	0,7%
ARR % (CI 95%)	- 0,33% (-0,95 to 0,29)		0,1% (-0,3 to 0,6)	

Nell'analisi di sicurezza sono stati valutati tutti i pazienti a cui era stata somministrata almeno una dose del farmaco.

Nello studio **Advance I** invece, condotto su pazienti sottoposti ad artroprotesi del ginocchio, che ha confrontato apixaban per os 2,5 mg BID vs enoxaparina sc 30 mg BID somministrata 12-24 h dopo l'intervento, l'apixaban non ha dimostrato la non inferiorità rispetto al comparator: endpoint primario 8,99% apixaban vs 8,85% enoxaparina, RR 1,02 (CI 95%; 0,78-1,32), ARR 0,11% (CI 95%; -2,22% ; 2,44%). EP fatale 2 nel gruppo apixaban; morte per qualsiasi causa: 3 in entrambi i gruppi.

Una metanalisi condotta prendendo in esame 16 trials clinici per un totale di 38.747 pz, ha effettuato un confronto indiretto tra i nuovi anticoagulanti orali. Rispetto all'enoxaparina il RR di TEV sintomatico sarebbe inferiore con rivaroxaban (RR 0,48, CI 95%, 0,31 to 0,75) e simile con dabigatran (0,71, 0,23 to 2,12) e apixaban (0,82, 0,41 to 1,64). Il rischio di sanguinamenti rispetto all'enoxaparina, sembrerebbe maggiore con rivaroxaban (1,25, 1,05 to 1,49), simile con dabigatran (1,12, 0,94 to 1,35) e inferiore con apixaban (0,82, 0,69 to 0,98).

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

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non esistono studi di confronto fondaparinux o gli altri anticoagulanti orali. Dagli studi registrativi è emerso che apixaban è superiore ad enoxaparina 40 mg/die nella prevenzione degli episodi di TEV, con un'incidenza di sanguinamenti sovrapponibile.

Negli studi sono rilevati un maggior numero di EP e di morti per qualsiasi causa nei pazienti trattati con apixaban, inoltre lo studio Advance I, condotto vs enoxaparina 30 mg BID, apixaban non ha dimostrato la non inferiorità dell'apixaban.

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

Apixaban è il terzo farmaco per via orale per la prevenzione del TEV nei pazienti sottoposti a protesi totale di anca o ginocchio, che si affianca al rivaroxaban e al dabigatran, già presenti in PTR.

L'intervallo per la prima somministrazione dopo l'intervento chirurgico è il più lungo tra i tre farmaci: 12-24 h, contro 1-4 h per dabigatran e 6-10 h per rivaroxaban. Non sembrano esserci però evidenze sufficienti che dimostrino una correlazione tra l'intervallo temporale intercorso tra l'intervento chirurgico e l'inizio della terapia anticoagulante e il rischio di sanguinamento (NICE technology appraisal guidance 245 Apixaban).

Il costo è inferiore a quello degli altri anticoagulanti orali, pertanto potrebbe essere considerato un'ulteriore opzione terapeutica.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	PREZZO **	PREZZO /UT	COSTO /DIE	POSOLOGIA	COSTO PER PROFILASSI ARTROPROTESI GINOCCHIO*	COSTO PER PROFILASSI ARTROPROTESI ANCA*
Apixaban (Eliquis®) 60 cpr 2,5 mg	€ 163,54	€ 2,73	€ 5,46	2,5 mg entro 12-24 h dall'intervento, poi 2,5 mg BID per 10-14 gg per protesi ginocchio e per 32-38 gg per protesi anca	€ 57,33- 79,17	€ 177,45- 210,21
Enoxaparina fl (Clexane®) 6 sir 4.000 UI	€ 32,7	€ 5,45	€ 5,45	4000 UI 12 ore prima intervento, poi 4000 UI/die per 15 gg per protesi ginocchio e per 35 gg per protesi anca	€ 87,20	€ 196,20
Dabigatran (Pradaxa®) 30 cpr 110 mg	€ 104,19	€ 3,473	€ 6,95	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	€ 72,933	€ 198,07 - 246,583
Rivaroxaban (Xarelto®) 30 cpr 10 mg	€ 219,19	€ 7,31	€ 7,31	10 mg tra 6-10 ore da fine intervento, poi 10 mg/die per 15 gg per protesi ginocchio e per 35 gg per protesi anca	€ 116,96	€ 263,16

* valore per dosaggio da scheda tecnica

**prezzi al pubblico, IVA 10% compresa da Farmadati gennaio 2013

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni** (RMP e monitoraggio per un anno)

MOTIVAZIONI

Dagli studi registrativi è emerso che apixaban è superiore ad enoxaparina 40 mg/die nella prevenzione degli episodi di TEV, con un'incidenza di sanguinamenti sovrapponibile. Il costo è inferiore a quello degli altri anticoagulanti orali.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Eliquis® RCP
2. Eliquis® EMA Assessment Report
3. Imberti D., Bianchi C., Zambon A., Parodi A., Merlino L., Gallerani M., Corrao G. : “ Venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: a population-based cohort study , Intern. Emerg. Med .7, 243-249(2011)
4. Han Jo Kim, MD & Sarah Walcott-Sapp, BA & Kristi Leggett, AA & Anne Bass, MD & Ronald S. Adler, PhD, MD & Helene Pavlov, MD & Geoffrey H. Westrich, MD “Detection of Pulmonary Embolism in the Postoperative Orthopedic Patient Using Spiral CT Scans” - HSSJ (2010) 6: 95–98 DOI 10.1007/s11420-009-9128-5
5. National Institute for Health and Clinical Excellence: “Venous thromboembolism: reducing the risk “, NICE Clinical Guidelines 92. 2010
6. Consenso Intersocietario sulla Profilassi Antitrombotica in Chirurgia Protesica dell’Anca e del Ginocchio e nelle Fratture del Collo del Femore, edited by OTODI-SIAARTI-SIOT-SISET (2010)
7. Gordon H. Guyatt, Elie A. Akl, ,Mark Crowther, David D. Gutterman, Holger J. Schunemann and for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel : “Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis”, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2012;141;7S-47S
8. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet 2010; 375: 807-15
9. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med 2010; 363: 2487-98.
10. Lassen MR et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med 2009; 361: 594-604
11. Gómez-Outes A et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ 2012; 344:e 3675 doi:10.1136/bmj.e3675 (pubblicato il 14.06.2012).
12. NICE technology appraisal guidance 245 “Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults” January 2012
13. Scottish medicine consortium Advice on Apixaban SMC No. (741/11) November 2011 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_November_2011_for_website.pdf