

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DABIGATRAN ETEXILATO ATC B01AE07 (PRADAXA®)

Presentata da: Dott. A. Caddori – Direttore S.C. Medicina Interna P.O. SS Trinità ASL 8 Cagliari

In data: giugno 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio: precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica; frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%; insufficienza cardiaca sintomatica ≥ Classe 2 della classificazione della New York Heart Association; età ≥ 75 anni; età ≥ 65 anni associata con diabete mellito, coronaropatia o ipertensione".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La Fibrillazione Atriale (FA) è la forma di aritmia cardiaca di più comune riscontro nella pratica clinica; nell'85-90% dei casi si presenta come Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV), mentre solo in una piccola quota di pazienti la FA è collegata a una malattia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica).

Si caratterizza per la perdita di ogni attività elettrica organizzata degli atri, le cui contrazioni diventano caotiche ed irregolari determinando la perdita della funzione meccanica atriale.

Di solito coesiste con fattori di rischio e disturbi cardiovascolari (CV) o non CV che, a loro volta, incrementano il rischio di complicazioni associate all'aritmia. Tra i fattori CV, i più importanti sono: ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, valvulopatie, disfunzione del nodo del seno atriale, pericardite, cardiomiopatie. Cause extracardiache di FA, oltre all'avanzamento dell'età, sono: diabete mellito, patologie polmonari, disfunzione della tiroide (in particolare ipertiroidismo), obesità, feocromocitoma, abuso di alcool e fumo.

A causa del progressivo avanzamento dell'età e del miglioramento delle aspettative di vita in caso di scompenso cardiaco o infarto del miocardio, la FA è in continuo aumento per prevalenza e incidenza ed è universalmente riconosciuta come l'aritmia a maggiore incidenza e prevalenza nella popolazione generale; si calcola che l'incidenza media annuale complessiva sia di circa 2,4 nuovi casi ogni 1.000 persone e cresca con l'invecchiamento raddoppiando ogni decennio della vita adulta. Studi recenti hanno dimostrato che la prevalenza stimata della FA aumenta con l'età, arrivando intorno all'8% nei soggetti con più di 80 anni. L'età media dei pazienti con FA è intorno ai 77 anni e circa il 70% dei pazienti è compreso fra i 65 e gli 85 anni.

La FA comporta un aumento del rischio di morte di 1,5 volte nel maschio e di 1,9 volte nella donna in un arco temporale di dieci anni, e ciò prevalentemente a seguito di fenomeni trombo embolici sistemici e indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari. Di per sé tale aritmia conferisce un aumento del rischio trombo embolico di 5 volte, tuttavia il rischio di ictus non è uniforme, variando ampiamente dallo 0,4% al 12% per anno, a seconda della condizione clinica e del profilo di rischio del paziente.

La FA è spesso accompagnata da trombosi atriale, evento che comporta un tasso considerevole di morbidità e di mortalità per ictus, tromboembolismo e insufficienza cardiaca, eventi che possono notevolmente deteriorare la

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

qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti; in oltre il 70% dei casi, gli emboli a partenza da trombosi dell'atrio sinistro interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus ischemici di natura cardioembolica di solito estesi, gravati da una maggiore morbidità e mortalità rispetto alle altre tipologie di ictus, con esiti spesso invalidanti.

Per questo motivo la FA viene trattata con terapia anticoagulante, con le attenzioni dovute al fatto che un evento emorragico può essere una rilevante complicanza di una terapia di questo tipo e può costituire un fattore limitante in un numero considerevole di pazienti che ne hanno necessità.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La prevenzione del tromboembolismo rappresenta uno dei principali problemi da affrontare nei pazienti con fibrillazione atriale, vista la necessità di scongiurare la complicanza di un evento emorragico: pertanto prima di iniziare un trattamento è opportuno procedere sempre in ogni paziente ad una valutazione del rischio di sanguinamento.

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

Molte linee guida raccomandano anticoagulanti orali o antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (ASA) in soggetti a "rischio intermedio", e l'ASA in monoterapia rappresenta tuttora l'opzione standard in alcune situazioni a basso rischio; questo sebbene in alcuni recenti studi il trattamento con antiaggreganti non si è rivelato efficace nel ridurre il rischio di ictus nemmeno in pazienti a basso rischio embolico.

Al momento lo standard di cura per la prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche in soggetti con FA è rappresentato dagli AVK, che hanno dimostrato una elevata efficacia, un buon rapporto efficacia/sicurezza, un effetto facilmente reversibile, scarsi effetti collaterali e costo molto basso,

Questi farmaci presentano però alcune limitazioni nel loro utilizzo, che nella pratica clinica spesso si traducono in un loro sottoutilizzo, con azione anticoagulante inadeguata e frequenti interruzioni del trattamento. Le principali limitazioni sono dovute al fatto che è richiesto un frequente monitoraggio con la necessità di continui aggiustamenti posologici da parte di personale competente per mantenere l'INR tra 2 e 3, l'insorgenza d'azione è lenta ma presentano una lunghissima emivita, la sospensione del farmaco prima di una procedura chirurgica è difficoltosa., esistono molte interazioni con farmaci e alimenti e i polimorfismi possono determinare aumento della sensibilità o della resistenza agli AVK.

Pertanto la ricerca farmacologica si è proposta di ovviare agli inconvenienti degli AVK cercando di sviluppare farmaci orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili e con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio e ne riduca le interazioni farmacologiche.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

L'AIFA, con le Determinazioni del 20.05.2013 pubblicate in G.U. n. 127 del 01.06.2013 e n. 129 del 04.06.2013, ha disposto la rimborsabilità a carico del SSN del medicinale Pradaxa® (dabigatran) nei dosaggi da 110 mg e 150 mg per le seguenti indicazioni terapeutiche:

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

“Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare che abbiano uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES);
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%;
- insufficienza cardiaca sintomatica ≥ Classe 2 della classificazione della New York Heart Association (NYHA);
- età > 75 anni;
- età > 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.”

Il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi.

Per la prescrizione a carico del SSN di Pradaxa®, i medici specialisti operanti nei Centri autorizzati dovranno compilare on-line, all'indirizzo AIFA una scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili, un piano terapeutico (PT) della validità di 1 anno, una scheda di follow-up obbligatoria per il rinnovo del piano terapeutico stesso.

Classe H - Tipo ricetta: OSP-2. Procedura di registrazione: centralizzata europea.

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

Confezioni:

Pradaxa 150 mg capsule rigide - 60 capsule

Pradaxa 110 mg capsule rigide - 60 capsule

Nella prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare Pradaxa è assunto alla dose di 300 mg (una capsula da 150 mg due volte al giorno) o alla dose di 220 mg (una capsula da 110 mg due volte al giorno) se i pazienti sono di età superiore agli 80 anni, se trattati anche con verapamil o se vengono considerati a rischio più elevato di emorragia

Prima di iniziare il trattamento, in tutti i pazienti deve essere valutata la funzione renale, per poter escludere i soggetti con grave compromissione della stessa.

Efficacia clinica

Negli ultimi anni, l'interesse principale della ricerca farmacologica e clinica nella prevenzione di eventi tromboembolici, si è focalizzato sullo sviluppo di prodotti, somministrabili per via orale, detti Nuovi Anticoagulanti Orali (NOA), dotati di selettività del meccanismo d'azione in grado di bloccare specifici target della cascata emocoagulativa, in particolare la trombina e il fattore Xa.

Nella cascata della coagulazione, la trombina consente la conversione del fibrinogeno in fibrina e la sua inibizione previene la formazione di trombi: a questo livello di azione si inserisce Dabigatran, una di queste

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

nuove molecole disponibili in commercio, finora prescrivibile per la prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) dopo chirurgia ortopedica maggiore: si tratta di un inibitore diretto e reversibile della trombina, sia di quella libera che di quella legata alla fibrina.

La somministrazione è per via orale, il pro farmaco è Dabigatran etexilato, che dopo la somministrazione viene rapidamente convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato; il cibo non ne altera la biodisponibilità.

Il farmaco è soggetto a coniugazione con formazione di glucuronidi farmacologicamente attivi. L'emivita è di circa 8 ore dopo una singola dose e di 12-17 ore dopo somministrazioni multiple.

Il picco dei livelli ematici si ottiene entro 0,5-2 ore dall'assunzione orale; le concentrazioni di steady state vengono raggiunte in circa 3 giorni.

Dabigatran viene eliminato principalmente in forma immodificata con le urine (85%) e in parte con le feci (6%).

In pazienti con insufficienza renale moderata (clearance creatinina 30-50 ml/min), l'esposizione (AUC) a dabigatran è 2,7 volte superiore alla norma; in caso di insufficienza renale grave (clearance creatinina 10-30 ml/min), l'AUC risulta 6 volte maggiore e l'emivita circa 2 volte più lunga di quella osservata in una popolazione sana.

Studi di farmacocinetica condotti in soggetti anziani mostrano un aumento dell'AUC dal 40 al 60% rispetto ai soggetti giovani.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Nei pazienti con fibrillazione atriale, la valutazione clinica del dabigatran si basa principalmente su un ampio studio randomizzato di non inferiorità *versus* warfarin, lo studio RE-LY.

Non sono stati fatti trial *versus* antiaggreganti piastrinici.

Lo studio RE-LY è uno studio in aperto, con 18.113 pz., che ha confrontato due dosaggi di dabigatran, 110 mg x 2 (6.015 pz.) e 150 mg x 2 (6.076 pz.) con warfarin alla dose necessaria per mantenere INR fra 2 e 3 (6.022 pz.).

I criteri di reclutamento prevedevano che alla FA non valvolare fosse associato almeno uno dei seguenti fattori di rischio: anamnesi di stroke o di TIA; FE < 40% o segni clinici di scompenso cardiaco in classe NYHA II, III o IV documenta entro i 6 mesi precedenti l'arruolamento, età > 75 anni o fra 65 e 75 anni associata a diabete, ipertensione arteriosa o coronaropatia.

In definitiva circa il 21% dei pazienti aveva una storia di stroke, attacco ischemico transitorio (TIA) ed embolia sistemica, l'età media era di 71 anni ed il 40% aveva >75 anni; il 50% dei pazienti aveva in precedenza già assunto Warfarin.

Dopo la randomizzazione, oltre alla terapia usualmente effettuata, i pazienti sono stati trattati, in doppio cieco, con Dabigatran 110 mg due volte al giorno o con Dabigatran 150 mg due volte al giorno o, in aperto, con Warfarin. La dose di Warfarin era aggiustata in funzione dei valori di INR (valore target 2-3) misurato almeno ogni 4 settimane.

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

Il principale obiettivo dello studio era quello di dimostrare che il dabigatran non fosse, in modo statisticamente significativo, meno efficace del Warfarin.

L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico o emorragico) + embolie sistemiche. L'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori.

La durata media del trattamento è stato di 21 mesi; gli esiti sono stati valutati dopo 2 anni di follow up.

Durante il trial la mortalità totale è stata circa del 4% per anno, senza differenze statisticamente significative tra i 3 gruppi. Nei pazienti trattati con dabigatran al dosaggio di 110 mg x 2, il farmaco si è dimostrato non inferiore al Warfarin sull'esito primario (stroke + embolie sistemiche).

Per quanto riguarda gli eventi avversi nei pazienti trattati con dabigatran si è avuto un numero minore, statisticamente significativo, delle emorragie totali, di quelle maggiori, di quelle minori e delle emorragie intracraniche.

Il dabigatran al dosaggio di 150 mg x 2 si è dimostrato, con applicazione di metodologie statistiche sull'originario studio di non inferiorità, superiore al warfarin sull'esito primario, sui casi di stroke e sulla mortalità CV.

Per quanto riguarda gli eventi avversi non si è osservata alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda le emorragie maggiori mentre nel gruppo trattato con dabigatran sono risultate statisticamente meno frequenti le emorragie intracraniche, le emorragie minori e il totale delle emorragie.

Le emorragie gastrointestinali sono invece risultate più frequenti rispetto al warfarin.

In pazienti con una storia di stroke, TIA o embolismo, il dabigatran non ha mostrato nessun vantaggio statisticamente significativo.

Dopo almeno due anni di follow-up, per la metà dei pazienti, l'interruzione prematura del trattamento è risultata più frequente nei due gruppi trattati con Dabigatran rispetto al gruppo esposto a Warfarin (21% vs 17%).

EFFETTI AVVERSI

Come con tutti gli anticoagulanti, anche per il Dabigatran la principale potenziale reazione avversa è rappresentata dal sanguinamento.

In tutti i pazienti trattati con il Dabigatran l'emorragia intracranica è stata meno frequente rispetto a quelli trattati con il Warfarin, l'incidenza di sanguinamento di tipo grave è stata statisticamente inferiore con la dose più bassa di Dabigatran, mentre non si è rilevata una differenza statisticamente significativa con la dose più alta di Dabigatran.

La maggior parte dei sanguinamenti ha riguardato il tratto digerente, e il rischio di sanguinamento gastrointestinale con dabigatran è risultato dose-dipendente.

Nei pazienti over 75 anni, c'è stato un incrementato rischio di sanguinamento alle dosi più alte di Dabigatran rispetto al Warfarin..

Nella popolazione dello studio RE-LY, l'incidenza annuale dell'infarto del miocardio è stata dello 0,72% con la dose più bassa di dabigatran e dello 0,74% con la dose più alta, in confronto allo 0,53% della popolazione trattata con il warfarin. Con la dose più alta di dabigatran l'incremento del rischio di infarto del miocardio era statisticamente significativo (RR 1,38; IC 95% 1-1,91).

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

Vista la storia pregressa del primo inibitore della trombina, lo ximelagatran, responsabile di numerose reazioni epatiche fatali, particolare attenzione è stata posta al monitoraggio della funzionalità epatica.

Nel trial RE-LY, il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa dell'aumento dei valori degli enzimi epatici era maggiore per dabigatran nei confronti dei pazienti trattati con warfarin, mentre le disfunzioni epatiche sono risultate rare: lo 0,3% dei pazienti in entrambi i gruppi trattati con dabigatran e lo 0,4% dei soggetti esposti a Warfarin presentava un'attività epatica maggiore >3 volte il limite superiore della norma ed i livelli di bilirubina sono risultati incrementati >2 volte il limite superiore della norma.

L'insorgenza di dispepsia è risultata più frequente nei gruppi trattati con dabigatran rispetto a quello esposto a warfarin (circa il 6% vs 1,4%). Complessivamente i disturbi digestivi si sono verificati rispettivamente nel 34,5% e nel 24,1% dei pazienti.

Interazioni

Il dabigatran non è metabolizzato dal sistema del citocromo p-450 ma è un substrato della glicoproteina-P e del citocromo P3A4. Gli inibitori della glicoproteina-P quali verapamil, amiodarone e macrolidi, qualora co-somministrati, possono aumentare l'esposizione sistemica a dabigatran (e il suo effetto anticoagulante); gli induttori come la rifampicina e l'iperico ne riducono, invece, l'esposizione sistemica.

Dato che il dabigatran è eliminato dai reni, l'insufficienza renale, l'età avanzata ed i farmaci che alterano la funzionalità renale incrementano il rischio di sanguinamento.

Sono controindicate le associazioni con altri antitrombotici perché possono comportare un incremento del rischio di di sanguinamento.

In caso di sovradosaggio, non esiste un antidoto per dabigatran. Nell'eventualità di complicazioni emorragiche, il trattamento deve essere sospeso, mantenendo una adeguata diuresi, e preso in considerazione un trattamento appropriato (es. emostasi chirurgica o trasfusione di plasma fresco congelato).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Nell'unico studio di confronto che è stato effettuato, RE-LY, Dabigatran presenta efficacia almeno pari rispetto al warfarin nel prevenire l'ictus e altri eventi tromboembolici nei pazienti con FA.

A entrambi i dosaggi (110 mg due volte al giorno e 150 mg due volte al giorno) le emorragie intracraniche sono risultate statisticamente meno frequenti con dabigatran rispetto al warfarin, così come il totale delle emorragie e quelle minori; con il dosaggio più elevato si è avuto tra i due farmaci un rischio sovrapponibile di sanguinamento maggiore.

Rispetto a warfarin dabigatran ha rapido inizio d'azione ed emivita relativamente breve (nel range di 8-15 ore), il che consente un rapido declino del suo livello in presenza di evento emorragico grave e rappresenta un potenziale beneficio in caso di intervento invasivo, dal momento che esclude la necessità di una terapia ponte; presenta inoltre effetti farmacodinamici prevedibili, non necessita di monitoraggio dell'anticoagulazione né di frequenti aggiustamenti di dosaggio.

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

Al contrario del warfarin, per dabigatran sembra però difficile misurare con precisione, in caso di necessità, l'effetto anticoagulante, procedimento che diventa importante nel caso di insorgenza di ictus, di sanguinamento maggiore e di intervento invasivo d'urgenza; infatti, sebbene siano raccomandati numerosi e vari test routinari di coagulazione, la correlazione tra effetto e risultato del test è scarsa.

La **non disponibilità attuale di antidoto** specifico costituisce poi un problema non trascurabile, in quanto non esistono procedure terapeutiche definite in caso di sanguinamenti maggiori o pericolosi per la vita; la sua eliminazione è dipendente inoltre da una funzione renale normale o solo moderatamente compromessa.

Rispetto a warfarin, dabigatran presenta un numero limitato di interazioni, anche se non ne è del tutto esente (verapamil, amiodarone).

Appare associato ad alcuni specifici effetti collaterali, come ad esempio un aumento di dispepsia e del tasso di sanguinamento gastrointestinale, e ad un aumentato rischio di infarto miocardico;

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

A entrambi i dosaggi (110 mg due volte al giorno e 150 mg due volte al giorno) le emorragie intracraniche sono risultate statisticamente meno frequenti con dabigatran rispetto al warfarin, così come il totale delle emorragie e quelle minori.

Dabigatran viene assunto a dose fissa, presenta effetti farmacodinamici prevedibili, non necessita di monitoraggio dell'anticoagulazione né di frequenti aggiustamenti di dosaggio, non impatta sulle abitudini alimentari del paziente in quanto non interagisce con i cibi.

E' dotato di rapido inizio d'azione e di emivita relativamente breve (nel range di 8-15 ore), il che consente un rapido declino del livello del farmaco in presenza di evento emorragico grave e rappresenta un potenziale beneficio in caso di intervento invasivo, dal momento che esclude la necessità di una terapia "ponte".

Dal momento che sono disponibile due dosaggi (da 150 mg e 110 mg), dabigatran consente una personalizzazione delle cure.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Prezzo al pubblico:

Pradaxa 150 mg capsule rigide - 60 capsule prezzo € 110,53

Pradaxa 110 mg capsule rigide - 60 capsule prezzo € 110,53

Per entrambe le posologie il costo (prezzo al pubblico) di un anno di terapia con Dabigatran viene ad essere di $€ (110,53 \times 12) = € 1326,36$.

Il costo annuale della terapia a base di warfarin (DDD7,5 mg) è pari ad € 40, ed in base a dati derivati dal controllo terapeutico di qualità FCSA 2010, per il monitoraggio INR è stato calcolato in Italia un costo totale di 151 €/anno per paziente sottoposto ad AVK.

Il costo totale della terapia con warfarin è quindi pari a € 190/anno, 1/7 di quello con Dabigatran.

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**

MOTIVAZIONI

Dabigatran presenta efficacia pari al warfarin nel prevenire l'ictus e altri eventi tromboembolici nei pazienti con FA. Con entrambi i dosaggi (110 mg due volte al giorno e 150 mg due volte al giorno) le emorragie intracraniche sono risultate statisticamente meno frequenti con dabigatran rispetto al warfarin, così come il totale delle emorragie e quelle minori.

9. BIBLIOGRAFIA

1. *Pradaxa*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. *Prescrire International* 2012; 21: 33-36
3. *Dialogo sui Farmaci*, 2012, 4: 160-168
4. Lip GY et al. *Am J Med* 2010; 123: 484-88.
5. Olesen JB et al. *BMJ*. 2011; 342: d124.
6. Palareti G et al. *Thromb Haemost*. 2009; 102: 268-78.
7. Pisters R et al. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
8. Skanes AC et al. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125-36.
9. Hart RG et al. *Ann Intern Med* 2007, 146: 857-67.
10. Altman R et al. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9: 479-89.
11. Ogilvie IM et al. *Am J Med* 2010; 123: 638-45.e4.
12. Ansell J et al. *Chest* 2008; 133; 160S-98S.
13. Umer Ushman MH et al. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22: 129-37.
14. Connolly SJ et al. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-51.
15. Patel et al. *N Engl J Med*. 2011; 365: 883-91.
16. Granger CB et al. *N Engl J Med*. 2011;365; 981-92.
17. De Caterina R et al. *JACC* 2012; 59: 1413-25.
18. Granger CB et al. *Circulation* 2012; 125:159-64. 30.08.2012).
19. Ansell J. *Circulation* 2012; 125: 165-70.
20. Schiff GD et al. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1433-40.
21. Choudhry NK et al. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 814-22.
22. *Pradaxa®*. FDA label 2010.
23. Walenga JM et al. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 956-67.
24. Pengo V et al. *Thromb Haemost* 2011; 106: 868-76.

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

25. Stangier J et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:555-63
26. European Heart Rhythm Association et al. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
27. Lip GYH et al. *Lancet* 2012; 379: 648-61.
28. Gage BF et al. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
29. Karthikeyan G et al. *Thro*