



**COMMISSIONE REGIONALE
APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA - CRAT**

VERBALE RIUNIONE

RIUNIONE DEL 08 MAGGIO 2018

INIZIO: ORE 14,00

TERMINE: ORE 17,00

I. Ordine del giorno

Riunione convocata dal Dirigente PF Assistenza farmaceutica il giorno 08 maggio alle ore 14, presso l'Aula Biblioteca, VI° piano del Palazzo Rossini – Regione Marche – Ancona, con il seguente ordine del giorno:

1. Approvazione verbale del 08-03-2018;
2. Approvazione documento R03;
3. Valutazione farmaci (vedi elenco allegato);
4. Varie ed eventuali.

II. Presenti

Tabella con le presenze e assenze

	Componenti	Funzioni	
1	Dott.ssa Lucia Di Furia	Direttore ARS Marche	ASSENTE
2	Dott. Stefano Bianchi	Farmacista A.O. Marche Nord	PRESENTE
3	Dott. Marco Candela	Internista AV2	PRESENTE
4	Dott. Riccardo Centurioni	Ematologo AV3	PRESENTE
5	Dott. Antonio Cherubini	Geriatra INRCA	ASSENTE
6	Dott. Marco Dolci	PLS	PRESENTE
7	Dott. Marco Fabretti	MMG	PRESENTE
8	Dott.ssa Eleonora Guerrini	Nefrologa AV2	PRESENTE
9	Dott. Giovanni Guidi	Direttore Distretto San. AV1	PRESENTE
10	Dott. Isidoro Mazzoni	Farmacista AV5	PRESENTE
11	Dott. Vincenzo Moretti	Farmacista AOUAN	ASSENTE
12	Dott. Paolo Pedrolli	Psichiatra AV2	PRESENTE
13	Dott.ssa Anna Maria Resta	Farmacista AV1	PRESENTE
14	Dott. Luigi Patregnani	PF/AF ARS Marche	PRESENTE
15	Dott.ssa Maria Giulia Marino	Farmacista AV3	PRESENTE
16	Dott.ssa Tiziana Principi	Anestesista AV5	PRESENTE
17	Dott. Giuseppe Pelliccioni	Neurologo INRCA	PRESENTE
18	Dott.ssa Simona Magi	Farmacologa UNIVPM	ASSENTE
19	Dott. Stefano Sagratella	Farmacista ASUR	PRESENTE
20	Dott. Lorenzo Tartagni	Pediatra AO Marche Nord	ASSENTE

III. Attività previste all'OdG

1. Si approva il verbale del 08-03-2018.

2. Si approva il documento R03, in allegato, con l'obiettivo di redigere un PDTA per la BPCO e l'Asma che tenga in considerazione l'evoluzione tecnologica e lo sviluppo di nuovi farmaci.

3. Valutazione farmaci

In allegato le decisioni assunte dalla CRAT.

4. - Riguardo la problematica inerente la iper-prescrizione della vitamina D nella Regione Marche, la CRAT ha deciso di approfondire l'argomento nella prossima seduta.

- La CRAT prende atto del cambio di dosaggio del medicinale ISENTRESS già presente in PTOR con medesima indicazione.

- La CRAT prende atto del documento licenziato dal Gruppo di lavoro sui NAO, in allegato, denominato Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella gestione del paziente con fibrillazione atriale non valvolare, e condivide l'estensione della prescrizione dei DOAC anche agli specialisti in cardiologia dipendenti o convenzionati con il Servizio Sanitario Regionale operanti negli ambulatori pubblici della regione Marche.

- Nella prossima riunione della CRAT di Luglio verrà inserito nell'OdG la gestione dei biosimilari, alla luce della pubblicazione della position paper dell'AIFA.

- Nella prossima riunione della CRAT di Luglio sarà presentata un'analisi dell'andamento della spesa farmaceutica nella Regione Marche.



CRAT



08-mag-18

QUALIFICA	NOME E COGNOME	AZIENDA	TELEFONO	CELLULARE	MAIL	FIRMA
Presidente	Dott. ssa Lucia Di Furia	Direttore ARS Marche			lucia.difuria@regione.amrche.it	
Componente	Dott. Marco Candela	Infernista AV2	0732707235	3398322859	marco.candela@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Riccardo Centurioni	Ematologo AV3	0733823267	3459058591	ricentu@tin.it	
Componente	Dott. Antonio Cherubini	Geriatra INRCA	0718003284	3479545439	a.cherubini@inrca.it	
Componente	Dott. Marco Dolci	PLS	0733771734	335 6683192	marc.dolci@tiscali.it	
Componente	Dott. Marco Fabretti	MMG	0712070636	327 5766150	fabretti.marco@gmail.com	
Componente	Dott.ssa Eleonora Guerrini	Nefrologa AV2		3386197067	eleonora.guerrini@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Giovanni Guidi	Direttore Distretto San. AV1	0721882800	338 4853949	giovanni.guidi@sanita.marche.it	
Componente	Dott.ssa Simona Magi	Farmacologa UNIVOP-AOUAN			s.magi@univop.it	
Componente	Dott.ssa Giulia Maria Marino	Farmacista AV3			giuliamaria.marino@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Isidoro Mazzoni	Farmacista AV5	0736358358	339 6229445	isidoro.mazzoni@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Vincenzo Moretti	Farmacista AOUAN	0715964583	33959373557	vincenzo.moretti@ospedallirunited.marche.it	
Componente	Dott. Paolo Pedrolli	Psichiatra AV2	07179092292	3398224573	paolo.pedrolli@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Giuseppe Pelliccioni	Neurologo INRCA			g.pelliccioni@inrca.it	
Componente	Dott.ssa Tiziana Principi	Anestesia Rianimazione AV5			tiziana.principi@sanita.marche.it	
Componente	Dott.ssa Anna Maria Resta	Farmacista AV1	0721882756	338 6897824	anna.resta@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Luigi Patregnani	PF / Af ARS Marche	0718064082	3476296006	luigi.patregnani@regione.marche.it	
Componente	Dott. Stefano Sagratella	Farmacista ASUR			stefano.sagratella@sanita.marche.it	
Componente	Dott. Lorenzo Tartagni	Pediatra AO Marche Nord			lorenzo.tartagni@ospedallimarchenord.it	
Componente	Dott. Stefano Bianchi	Farmacista A.O. Marche Nord		3391326435	stefano.bianchi@ospedalimarchenord.it	

VALUTAZIONE FARMACI

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	NOTE	DECISIONE DELLA COMMISSIONE
AZACITIDINA	VIDAZA	NUOVA INDICAZIONE, LA PRESCRIZIONE E'SOGGETTA A REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM	ZAVICEFTA		DISCUSSIONE RINVIATA ALLA PROSSIMA RIUNIONE
OSSICODONE CLORIDRATO	OSSICODONE MOLTENI	NUOVA FORMULAZIONE	INSERIMENTO IN PTOR
LESINURAD	ZURAMPIC		INSERIMENTO IN PTOR
beclometasone dipropionato anidro formoterolo fumarato diidrato	FOSTER	NUOVO DOSAGGIO	INSERIMENTO IN PTOR
BRIVARACETAM	NUBRIVEO	FARMACO ORA IN DISTRIBUZIONE DIRETTA E DOPO ESPLETAMENTO GARA IN DPC	INSERIMENTO IN PTOR
ABIRATERONE ACETATO	ZYTIGA	NUOVO DOSAGGIO PER IL QUALE NON NECESSITA DI REGISTRO AIFA WEB BASED	INSERIMENTO IN PTOR
TIOTROPIO BROMURO	SPIRIVA	NUOVA INDICAZIONE PRESENTE SOLO PER QUESTO DEVICE	INSERIMENTO IN PTOR
Rituximab	RIXATHON		INSERIMENTO IN PTOR
Etanercept	ERELZI		INSERIMENTO IN PTOR
IDEBENONE	RAXONE	SI CONFERMA LA SOLA DISTRIBUZIONE DIRETTA PER QUESTO FARMACO	INSERIMENTO IN PTOR

APREMILAST	OTEZLA	SI CONFERMA LA SOLA DISTRIBUZIONE DIRETTA PER QUESTO FARMACO	INSERIMENTO IN PTOR
INSULINA GLARGINE E LIXISENATIDE	SULIQUA	FARMACO ORA IN DISTRIBUZIONE DIRETTA E DOPO ESPLETAMENTO GARA IN DPC	INSERIMENTO IN PTOR
DARATUMUMAB	DARZALEX	FARMACO INNOVATIVO	INSERIMENTO IN PTOR
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR	VOSEVI	FARMACO INNOVATIVO	INSERIMENTO IN PTOR

CRAT MARCHE – GRUPPO DI LAVORO FARMACI R03

Considerazioni relative alla terapia farmacologica inalatoria

BPCO e Asma bronchiale

BPCO

I **Broncodilatatori** rappresentano il momento centrale della gestione farmacologica della BPCO. I Long Acting Bronchodilators (LABD), somministrati come terapia regolare ad orario, vengono impiegati nella più gran parte degli stadi di malattia, gli Short Acting Bronchodilators (SABD) sono utilizzati preferibilmente al bisogno in aggiunta ai LABD in tutti i livelli terapeutici, potrebbero conservare ancora uno spazio per un utilizzo da soli negli stadi più iniziali di malattia ma questo spazio è attualmente molto limitato.

La monoterapia con un LABD rappresenta il **primo step terapeutico** per la maggior parte dei pz con BPCO dal momento che i LABD risultano più efficaci degli SA per quanto riguarda il miglioramento della funzione respiratoria, dei sintomi e della HRQOL (Health Related Quality Of Life) oltre che per la riduzione delle riacutizzazioni, inoltre stabilizzano le vie aeree e garantiscono una maggiore aderenza terapeutica.

In particolare i LABD possono essere usati in tutti i **pz BPCO sintomatici** con FEV1 > 80% o < 80% e anche in pz sintomatici, poco sintomatici o asintomatici con **FEV1 < 80%**. Nel pz **asintomatico con FEV1 > 80%** l'opportunità di utilizzare un SABD o un LABD va valutata caso per caso.

Le linee guida, pur sottolineando che non esistono grosse differenze di efficacia tra i vari long acting, tendenzialmente sembrano preferire i LABA per alcuni outcome quali sintomi e HRQOL mentre i LAMA (Long Acting Muscarinic Agonists) per la riduzione delle riacutizzazioni. Peraltro alcuni nuovi LAMA sembrano particolarmente efficaci anche su outcome patient-related quali sintomi notturni, sintomi al risveglio e qualità della vita. I LAMA attualmente vengono considerati come il primo step terapeutico in pazienti frequenti riacutizzatori (2 o più eventi nel precedente anno o anche 1 solo evento seguito da ospedalizzazione) specie se non fortemente sintomatici.

Altre caratteristiche farmacologiche da considerare nella scelta del LABD sono la rapidità di esordio e la durata d'azione. Il rapido esordio dell'effetto farmacologico e la lunga durata di azione (con la conseguente possibilità di monosomministrazione giornaliera) sembrano infatti in grado di aumentare l'aderenza alla terapia inalatoria, espressa come percentuale di giorni coperti dal trattamento. Tuttavia in alcuni pazienti instabili particolarmente sintomatici di notte e al risveglio la doppia somministrazione può risultare più indicata senza necessariamente implicare una minore aderenza alla terapia.

Nei trials clinici, caratterizzati di solito da criteri di arruolamento molto selettivi, la safety cardiovascolare dei LABD è risultata elevata e sostanzialmente paragonabile al placebo. Nella real life bisogna però prestare attenzione al possibile impatto dei farmaci sulle comorbilità che sono particolarmente frequenti nei pz con BPCO.

Le combinazioni fisse LABA (Long-Acting Beta-Agonists) /LAMA garantiscono in generale un miglioramento della funzione respiratoria superiore a quello ottenibile con i singoli monocomponenti con effetto che può essere additivo, parzialmente additivo o addirittura in qualche paziente sinergico; meno robusti e non sempre concordanti con gli effetti funzionali sono i benefici ottenibili sui PROs (Patient-Reported Outcomes) ed in particolare sui sintomi e HRQOL.

Le combinazioni fisse LABA/LAMA trovano indicazione anzitutto in 2a linea in pazienti la cui sintomatologia non è controllata con un singolo LABD. Pazienti fortemente sintomatici, con funzione respiratoria molto ridotta e con fenotipo enfisematoso rappresentano inoltre un target ideale per l'utilizzo della doppia BD anche in 1a linea. Recenti documenti di consenso prendono in considerazione la combinazione LAMA+LABA anche nei pz frequenti riacutizzatori specie se fortemente sintomatici e ad alto rischio di complicanze polmonitiche in corso di trattamento con CSI(corticosteroidi Inalati)/LABA (fumatori in attività, età > 55anni, pregressa polmonite, basso FEV1< 50%, BMI < 25, eos < 2%), infine nei pz con espettorato persistentemente purulento, bronchiectasie e persistente colonizzazione/infezione delle vie aeree. In termini di safety CV valgono le stesse considerazioni relative ai LABA e ai LAMA in monoterapia.

Le combinazioni fisse CSI/LABA, sia quelle tradizionali che quelle più recenti (vedi rispettivamente la metanalisi di Nannini e lo studio pragmatico Salford) rimangono

farmaci molto efficaci nei pazienti con frequenti riacutizzazioni in particolare con basso FEV1 (secondo l' AIFA con un FEV1 < 50% del predetto per la combinazione formoterolo/budesonide, anche se recentemente sono stati registrati preparati con indicazione < 70%, < 60% del predetto per il salmeterolo/fluticasone propionato, < 70% del predetto -FEV1 postbd- per vilanterolo/fluticasone furoato), inoltre nei pazienti con fenotipo bronchiolitico senza rilevante enfisema (malattie delle piccole vie aeree) e soprattutto nei pazienti con sovrapposizione asmatica (ACOS), in questi ultimi indipendentemente dalla severità dell'ostruzione e dal numero di riacutizzazioni. Dati recenti sembrano suggerire che la presenza di una flogosi eosinofila delle vie aeree o di una eosinofilia periferica >2% potrebbero costituire un biomarker utile per identificare i pazienti che possono trarre maggior vantaggio dall'uso dei CSI in combinazione fissa.

Dati recenti derivanti da studi randomizzati e da studi di real life confermano la elevata safety della combinazione in particolare nei pazienti con problematiche cardiovascolari. Rimane comunque il rischio incrementato di eventi avversi legati ai CSI: candidosi orale, disfonia, ecchimosi, osteoporosi (risultati variabili negli RCT), diabete mellito, cataratta nonché, almeno in studi osservazionali, micobatteriosi e tbc.

La triplice terapia ovvero le associazioni attualmente in estemporanea di tre farmaci (LABA, LAMA, CSI) trovano indicazione anche in prima linea (vedi documento GOLD 2015) in pazienti fortemente sintomatici, con frequenti riacutizzazioni e con funzione respiratoria molto ridotta (FEV1 < 50 o 60%), oppure nei pazienti con ACOS, altrimenti possono essere utilizzati come seconda linea terapeutica nei pazienti non responder alle opzioni precedenti.

ASMA BRONCHIALE

I Corticosteroidi inalatori (CSI) sono indicati **negli adulti ed adolescenti di 12 o piu' anni** come step 2 della terapia antiasmatica quando utilizzati come terapia regolare a basso dosaggio associata ai SABA (broncodilatatori short acting) al bisogno. Inoltre in pz che presentano un rischio elevato di riacutizzazioni (es. pazienti con FEV1 < 80% del personal best e o riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti) i CSI associati ai SABA al bisogno possono costituire lo step 1 di terapia da preferire ai soli SABA al bisogno.

I **CSI** trovano indicazione anche nei **bambini fino ad 11 anni** come terapia regolare di mantenimento a **basso dosaggio** piu' SABA al bisogno come step 2 e come step 1 in pz a rischio elevato di riacutizzazioni . Come terapia regolare di mantenimento a **dosaggio medio** rappresentano inoltre la scelta terapeutica da preferire come **step 3** (ed anche come step 4 nei bambini sotto i 6 anni) in quanto nei bambini la combinazione CSI+LABA risulta meno efficace.

Nella scelta della formulazione terapeutica e' necessario scegliere il device piu' adatto all'eta' del paziente: sotto i 5 anni il device da preferire e' il pMDI con distanziatore, associato a maschera < 4 anni e associato a maschera oppure a boccaglio >4 anni.

Le combinazioni fisse di CSI+LABA sono approvate per uso pediatrico solo nei bambini di 6 anni o piu' . Nei bambini tra 6 e 11 anni le combinazioni fisse CSI+LABA con CSI a basso dosaggio possono essere usate come step 3 ma solitamente in seconda scelta (la scelta da preferire e' rappresentata dai CSI a medio dosaggio + SABA al bisogno).

Le combinazioni fisse di CSI+LABA con CSI a basso dosaggio, utilizzate come terapia regolare di mantenimento associata a SABA al bisogno, costituiscono l'opzione terapeutica da preferire come **step 3** per pz **adulti o adolescenti**.

Le combinazioni fisse di CSI+LABA con CSI a medio dosaggio, utilizzate come terapia regolare di mantenimento associata a SABA al bisogno, trovano indicazione come **step 4 e 5** per pz **adulti o adolescenti**.

Sia come **step 3** che come **step 4** e' possibile utilizzare in pz adulti e adolescenti **le combinazioni fisse contenenti formoterolo** (associato a beclometasone o a budesonide a basso dosaggio) come terapia di mantenimento e al bisogno (**Single inhaler therapy**) in sostituzione della terapia di mantenimento convenzionale associata a SABA al bisogno. Nei pazienti che nell'anno precedente hanno presentato 1 o piu' riacutizzazioni, la Single Inhaler Therapy risulta piu' efficace nel ridurre le riacutizzazioni rispetto ad una terapia di mantenimento + SABA al bisogno attuata con gli stessi dosaggi di CSI ed altrettanto efficace nel ridurre il rischio di riacutizzazioni quando attuata con bassi dosaggi di CSI rispetto ad una terapia di mantenimento attuata con dosaggi medi. Pertanto la Single Inhaler Therapy con

combinazioni contenenti formoterolo risulta la opzione preferita per pazienti che hanno avuto 1 o piu' riacutizzazioni nell'anno precedente.

Nell'ambito dello **step 4 o successivi** si possono utilizzare **combinazioni fisse di CSI+LABA con CSI a dosaggio elevato** se le combinazioni a dosaggio moderato associate ad un altro controller (antileucotrieni, teofillina a basso dosaggio, tiotropio) non hanno ottenuto il controllo della malattia. Cio' preferibilmente dopo un trial terapeutico di 3 -6 mesi che ne abbia documentato l'efficacia.

Il **Tiotropio respimat** secondo le Linee guida GINA trova indicazione nello **step 4 e 5** in pazienti che riacutizzano nonostante combinazioni fisse a dosaggi medio-alti di CSI, solo per soggetti di **eta > 18 anni** (nelle LG Gina 2016 > 12 anni). Non esiste comunque finora autorizzazione AIFA in tal senso anche se da tempo e' presente l'autorizzazione EMA.

Considerazioni in merito alla scelta dei farmaci o combinazioni di farmaci R03 da introdurre nel PTOR

Gli studi registrativi relativi ai farmaci R03 sono stati spesso studi di confronto vs placebo oppure studi di non inferiorita' rispetto a farmaci della stessa classe, di qui emerge una sostanziale equivalenza di tutte le specialita' in termini di efficacia e di safety. Alcuni studi non indipendenti hanno per la verita' evidenziato la superiorita' di un farmaco rispetto ad altri per alcuni aspetti specifici ma la significatività statistica spesso non correla con il raggiungimento della c.d. MCID (minima differenza clinicamente importante) inducendo forti dubbi sull'impatto clinico effettivo di queste evidenze . Va inoltre rimarcato come gli studi di registrazione siano condotti in generale su popolazioni fortemente selezionate in base a rigorosi criteri di eligibilita' e di esclusione ed in condizioni di stretto controllo medico tali da non rappresentare la complessità e la variabilità del mondo reale. Di qui l'attuale tendenza a integrare gli studi RC con studi pragmatici, per il momento pero' ancora poco numerosi relativamente ai farmaci R03.

In questo panorama di sostanziale equivalenza vengono ad assumere grande rilevanza i devices che, ai fini dell'aderenza al trattamento e del conseguente successo della terapia inalatoria, possono risultare altrettanto o piu' determinanti del farmaco stesso. Un uso agevole e corretto del device consente al farmaco di

essere efficacemente erogato e dispensato direttamente all'apparato respiratorio ottimizzando l'efficacia clinica e riducendo al minimo i potenziali effetti collaterali sistemici. E' pertanto importante garantire ad ogni singolo paziente una adeguata formazione/istruzione all'utilizzo dello specifico device, assistenzialmente time-consuming non soltanto nel contatto iniziale ma anche nelle successive visite periodiche in termini di controllo della qualità tecnica di auto-somministrazione. Anche in questo ambito non emergono però evidenti superiorità di un device o di una tipologia di device (pMDI o DPI) rispetto ad un'altra con errori di utilizzo comuni a tutte le modalità di somministrazione. Certamente i devices più moderni sia nel campo dei pMDI che dei DPI risultano in linea di massima preferibili perché di utilizzo più semplice, con minor numero di manovre per l'attivazione e l'uso, con conteggio delle dosi di erogazione e/o feedback di utilizzo etc. Non esistendo però un device ideale, il miglior device è quello preferito e meglio impiegato dal singolo paziente, evitando switch, ancor più se temporanei, tra le varie tipologie particolarmente gravati da errori di utilizzo in assenza di specifico training.

Per questi motivi, nonché per un sempre minore "tempo clinico" in una degenza media ospedaliera sempre più contratta, al fine di garantire la continuità terapeutica di pazienti che accedono ai reparti ospedalieri, sembra irrinunciabile disporre nel PTOR di un ampio ventaglio di alternative sia in termini di farmaci che di device con formulazioni pMDI e DPI, somministrazioni mono e bis in die, preferendo i dispositivi più moderni e performanti. Tale scelta non sembra inoltre comportare rilevanti ricadute in termini di spesa in quanto le differenze di costo della terapia/anno tra le varie classi sono notevolmente ridotte.

CSI

Gli steroidi inalatori in monoterapia hanno un ruolo importante nella terapia dell'asma bronchiale mentre non hanno indicazione nella BPCO.

Non ci sono differenze nella efficacia clinica tra i vari CSI se usati a dosaggi equivalenti né per quanto riguarda il controllo globale della malattia asmatica né per la riduzione delle riacutizzazioni. Non ci sono differenze significative tra i vari CSI neppure per la safety anche se la ciclesonide in quanto profarmaco può presentare qualche vantaggio per quanto riguarda gli effetti avversi locali.

E' necessario tener presente, nella scelta delle specialita' da inserire nel PTOR, l'eta' di utilizzo e le caratteristiche del device secondo quanto previsto dalla autorizzazione AIFA (sotto i 5 anni il device da preferire e' il pMDI con distanziatore che viene associato a maschera < 4 anni e a boccaglio >4 anni).

Si propone l'inserimento del **fluticasone propionato** nei diversi dosaggi e formulazioni DPI, pMDI e sospensione per nebulizzazione in quanto autorizzato ad utilizzo in un range piu' ampio di eta': da 1 anno in su (pMDI) e da 4 anni in su (DPI):

fluticasone polvere per inalazione 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg e

fluticasone aerosol predosato 50 mcg, 125 mcg, 250 mcg

fluticasone sospensione per nebulizzazione

Inoltre la **ciclesonide** aerosol predosato pMDI perche' rispetto agli altri CSI presenta ridotta incidenza di effetti avversi locali e di inibizione dell'asse ipotalamo ipofisario:

Ciclesonide aerosol predosato 40 mcg, 80 mcg, 160 mcg

LABA

Come monoterapia hanno un ruolo importante nella terapia della BPCO ma sono controindicati nella terapia dell'asma. Si propone l'inserimento in PTOR di:

Formoterolo polvere per inalazione e aerosol predosato (DPI monodose e pMDI)
B.I.D. (brevetto scaduto, in lista di trasparenza)

Indacaterolo polvere per inalazione (DPI multidose Breezhaler) O.I.D

Olodaterolo aerosol predosato (MDI Respimat) O.I.D.

LAMA

In monoterapia hanno un ruolo importante nella terapia della BPCO. Evidenze crescenti sono state recentemente acquisite riguardo il ruolo del tiotropio nella terapia dell'asma. Si propone l'inserimento di

Tiotropio aerosol predosato (Respimat MDI) O.I.D.

Glicopirronio polvere per inalazione (DPI Breezhaler) O.I.D.

Acclidinio polvere per inalazione (DPI, Genuair) B.I.D. , unico LAMA con indicazione B.I.D.

Umeclidinio polvere per inalazione (DPI, Ellipta), O.I.D. LAMA con le piu' ampie evidenze di efficacia in studi di triplice terapia

COMBINAZIONI FISSE LAMA+LABA

Hanno indicazione solo nella BPCO e sono prescrittibili al momento solo con piano terapeutico. Si propone l'inserimento di

Glicopirronio/Indacaterolo polvere per inalazione (DPI monodose Breezhaler) O.I.D. possiede le piu ampie evidenze di efficacia anche per quanto riguarda le riacutizzazioni: studi con riacutizzazioni come end point primario (Spark, Flame) o secondario (Illuminate , Lantern)

Umeclidinio/Vilanterolo polvere per inalazione (DPI multidose Ellipta) O.I.D.,

Tiotropio/Olodaterolo aerosol predosato (Respimat MDI) O.I.D., unica combinazione fissa LAMA+LABA in MDI

Acclidinio/Formoterolo polvere per inalazione (DPI multidose, Genuair), B.I.D., unica combinazione fissa LAMA+LABA con indicazione ad uso B.I.D.

COMBINAZIONI FISSE LABA+CSI

Hanno indicazione in genere sia nell'asma che nella BPCO . Si propone l'inserimento di

Vilanterolo /Fluticasone Furoato polvere per inalazione (DPI Ellipta) O.I.D.

dosaggio 92/22 - indicazioni BPCO e Asma > 12 anni di età

dosaggio 184/22 - indicazione Asma >12 anni di età

Formoterolo /Beclometasone polvere per inalazione e aerosol predosato (DPI Nexthaler e pMDI ultrafine e) B.I.D. dai 18 anni in su

Formoterolo /Budesonide polvere per inalazione (DPI Turbohaler), B.I.D. 80/4,5 dai 6 anni in su

160/4,5 dai 12 anni in su

320/9 dai 12 anni in su

Formoterolo/ Fluticasone propionato aerosol predosato (pMDI) B.I.D - indicazione solo Asma

5/50 dai 12 anni in su

5/125 dai 12 anni in su

10/250 solo adulti

BRONCODILATATORI SHORT ACTING

Vengono mantenuti in PTOR per la terapia aerosolica dell'attacco asmatico o del broncospasmo acuto

Salbutamolo pMDI , soluzione x nebulizzazione e soluzione iniettabile uso im o ev

Ipratropio soluzione x nebulizzatore monodose

Combinazioni di Ipratropio+Salbutamolo soluzione x nebulizzazione

Combinazioni di Salbutamolo+ beclometasone pMDI e soluzione x nebulizzazione

FARMACI R03 DA RIMUOVERE dal PTOR

CSI

Si fa riferimento al riguardo alla analisi dei sottogruppi relativi alle varie molecole contenuta nella Cochrane review di Zhang 2014 e alla review sull'uso dei CSI nei bambini di Anne L Fuhlbrigge e H William Kelly , Lancet Respiratory Medicine 2014.

Budesonide pMDI, DPI, sospensione x nebulizzazione : in quanto sia alti che a bassi dosaggi risulta di pari efficacia rispetto a dosi equipotenti di fluticasone ma con una tendenza ad avere , quanto meno ai bassi dosaggi , una minor sicurezza per quanto riguarda l'effetto sulla crescita nei bambini < 12 anni avendo una maggior biodisponibilita' orale ed indice terapeutico piu' basso del fluticasone e della cicloesonide. Inoltre DPI e pMDI sono ammessi da AIFA solo dai 6 anni in su.

Beclometasone dipropionato HFA in quanto sia ad alti che a bassi dosaggi risulta di pari efficacia rispetto a dosi equipotenti di fluticasone ma con una tendenza ad avere quanto meno ai bassi dosaggi una minor sicurezza per quanto riguarda l'effetto sulla crescita nei bambini < 12 anni avendo una maggior biodisponibilita' orale ed indice terapeutico piu' basso del fluticasone e cicloesonide. Ammesso da AIFA dai 3 anni in su.

Beclometasone dipropionato extrafine in quanto sia ad alti che a bassi dosaggi risulta di pari efficacia rispetto a dosi equipotenti di fluticasone ma trattasi di formulazione priva di studi nei bambini.

Mometasone furoato PDI in quanto sia ad alti che a bassi dosaggi risulta di pari efficacia rispetto a dosi equipotenti di fluticasone e con paragonabile effetto sulla crescita nei bambini < 12 anni ma con minori evidenze (unico studio di breve durata e numero di pz arruolati molto piu' basso). Inoltre DPI ammesso da AIFA solo dai 12 anni in su.

Flunisolide emiidrato in quanto risulta di pari efficacia rispetto a dosi equipotenti di fluticasone e con paragonabile effetto sulla crescita nei bambini < 12 anni ma con minori evidenze (due studi di breve durata e con numero di pz arruolati molto piu' basso). Inoltre nella formulazione pMDI non somministrabile sotto i 6 anni di eta'.

La esclusione del beclometasone dipropionato HFA aerosol predosato pMDI merita ulteriore valutazione in quanto di basso costo , presente con diversi dosaggi 50, 100 , 250 mcg e con autorizzazione anche < 5 anni.

BDLA

Tiotropio Handyhaler

Device DPI monodose di impugnatura non semplice, con multipli step di utilizzo, resistenza interna elevata e maggior sforzo per generare un PIF adeguato, elementi già considerati dalla Azienda produttrice per lo switch alla forma Respimat.

Salmeterolo DPI e pMDI :

il salmeterolo e' tendenzialmente inferiore a indacaterolo per effetto sulla funzione respiratoria, sintomi e HRQOL ed al tiotropio per riduzione delle riacutizzazioni , ha rapidita' di insorgenza dell'effetto broncodilatatore inferiore al formoterolo con prevedibile conseguente minor aderenza terapeutica

Il Device diskus e' meno semplice da usare rispetto ad Ellipta , più influenzato dalla umidita' e con minore frazione di particelle fini generate in confronto a Turbohaler e ad altri devices

CSI+LABA

Salmeterolo+ Fluticasone DPI e pMDI

Il Device diskus e' meno semplice da usare rispetto ad Ellipta , più influenzato dalla umidita' e con minore frazione di particelle fini generate in confronto a Turbohaler e ad altri devices

la esclusione di salmeterolo fluticasone merita una ulteriore valutazione alla luce delle seguenti considerazioni riguardanti l'indicazione **nell'asma** del vilanterolo fluticasone che dovrebbe costituire il naturale sostituto del salmeterolo/fluticasone stesso :

- Il NICE per carenza di confronti relativamente all'outcome *riacutizzazioni* non lo considera appropriato per pz gia' in terapia con **altre combinazioni che non andrebbero perciò sostituite se il pz e' ben controllato.**
- L'AIFA da' indicazione d'uso per **pz non controllati in terapia con CSI+SABA** ma non in pz gia' in terapia con CSI+LABA.

Cio' rende problematico un eventuale switch in ospedale dal salmeterolo fluticasone p. al vilanterolo fluticasone furoato.

L'appropriatezza terapeutica non può prescindere dall'appropriatezza diagnostica, per questo sia la diagnosi che la terapia farmacologica devono essere formulate in base al risultato spirometrico ed alla valutazione dell'ossido nitrico esalato frazionato (Linee guida del NICE).

Poiché la prescrizione eseguita dal MMG è spesso indotta a seguito di dimissioni o visite ospedaliere è indispensabile che lo specialista si attenga alle indicazioni espresse nelle schede tecniche dei farmaci; qualora decidesse di effettuare prescrizioni al di fuori delle indicazioni autorizzate è necessario che provveda a far firmare al paziente il consenso informato dopo aver spiegato che non sono disponibili alternative terapeutiche e aver illustrato il razionale terapeutico, il rischio di possibili eventi avversi e i dati di efficacia clinica; deve inoltre informare il paziente che, trattandosi di una prescrizione off-label, non è rimborsata dal SSN e provvedere egli stesso sia alla prima prescrizione che alle successive.

BIBLIOGRAFIA

1. Bif XIII N. 3 2006 Studi di non inferiorità e di equivalenza: limiti e ambiguità
2. Ware JH, Hamel BH. Pragmatic trials: Guides to better patient care? *N Engl J Med* 2011; 364: 1685
3. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, Dekhuijzen R, Sanchis J, Viejo JL, Barnes P, Corrigan C, Levy M, Crompton GK. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma. *Respir Med.* 2008;102(4):593–604.
4. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J.* 2009;18(4):243–9.

5. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G. American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335–71
6. Linea Guida Nice. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2014
7. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Updated 2017. URL: <http://www.goldcopd.org>
8. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1175–85.
9. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids)for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 26;3:CD010844
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention update 2016
11. Cates Christopher J, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013
12. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE, GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControlL study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct 15;170(8):836-44. Epub 2004 Jul 15.
13. NICE Guidance Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over (TA138) March 2008
14. NICE guidance Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years (TA131) November 2007
15. Vogelmeier C. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD, *N Engl J Med* 2011; 364:1093-1103

16. Yun Kirby S, Zhu CQ, Kerwin EM, Stanford RH, Georges G1. A Preference Study of Two Placebo Dry Powder Inhalers in Adults with COPD: ELLIPTA® Dry Powder Inhaler (DPI) versus DISKUS® DPI. *COPD*. 2016;13(2):167-75.
17. Van Der Palen J et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(8): 1023-1031
18. Kenneth R Chapman et al *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6: 353–363. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD
19. Anne L Fuhlbrigge, H William Kelly *Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth* *Lancet Respir Med* 2014; 2: 487–96
20. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4): CD006829. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P.
21. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4): CD006826. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P.
22. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD006829. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Nannini LJ1, Lasserson TJ, Poole P.
23. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S , Collier S, Crawford J, Frith L, Harvey C, Svedsater H, Woodcock A; Salford Lung Study Investigators. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1253-60. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice.
24. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):435-42.. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials.

25. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, Wedzicha JA, Singh D. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Aug 15;192(4):523-5. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
26. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE; SUMMIT Investigators Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial.. Lancet. 2016 Apr 30;387(10030):1817-26.
27. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, Frenzel C, Kurstjens N; Glisten Study Group. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial.. Thorax. 2015 Jun;70(6):519-27.
28. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C6, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbo J. Lancet. 2016 Sep 3;388 (10048):963-73. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial.
29. David Price et al. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review International Journal of COPD 2017:12 141–168
30. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. Chest. 2016 May;149(5):1181-96
31. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):199-209
32. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 17;(7):CD009471.



AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Regione Marche



Documento di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) nella gestione del paziente con fibrillazione atriale non valvolare

*A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
della Regione Marche*

1. Introduzione

Dati provenienti da registri osservazionali e da studi clinici rivelano che un significativo numero di pazienti con FA ad alto rischio non riceve terapia anticoagulante orale a base di Antagonisti della Vitamina K (AVK) per una serie di complesse motivazioni ascrivibili sia alle caratteristiche del farmaco che alla specificità fisiopatologica, in particolare:

- la risposta alla terapia non prevedibile (fattore correlato al farmaco);
- le interazioni con cibo e il ridotto assorbimento gastrointestinale (congestione viscerale, simultaneo trattamento con farmaci che rallentano la motilità intestinale) (fattori correlati al farmaco e al paziente);
- interazioni con altri farmaci del programma terapeutico (politerapia, interazione con il citocromo P450) (fattori correlati al farmaco e al paziente);
- stretta finestra terapeutica (INR 2-3) con necessità di frequenti monitoraggi per il mantenimento del tempo in range terapeutico e aggiustamenti di dosaggio al fine di evitare complicanze emorragiche o tromboemboliche (fattore correlato al farmaco).

L'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) che inibiscono direttamente la trombina (dabigatran) o il fattore Xa (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) con relazione dose-dipendente ha identificato un trattamento sicuro ed efficace (almeno quanto il warfarin) nel prevenire l'ictus e gli eventi embolici sistemici. Rispetto alla terapia anticoagulante con AVK, i DOAC presentano una serie di vantaggi:

- a) una dose-risposta prevedibile (dose fissa giornaliera),
- b) nessuna necessità di monitoraggio routinario dell'anticoagulazione,
- c) elevata efficacia e sicurezza,
- d) significativa riduzione del rischio emorragico,
- e) inizio e termine d'azione rapidi: non necessità di bridge con eparina in caso di sospensione per procedure,
- f) minime interazioni farmacologiche,
- g) assenza di interazioni alimentari.

Va tuttavia sottolineato che per i DOAC esistono importanti differenze riguardo alle proprietà farmacologiche (Tabella - 1), i criteri di inclusione e il disegno degli studi clinici. I diversi profili farmacocinetici e farmacodinamici ottenuti dagli studi clinici dovrebbero guidare il clinico nella scelta della molecola in determinate categorie di pazienti.

Tabella 1 - Principali caratteristiche farmacologiche dei nuovi anticoagulanti orali diretti

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto della trombina	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa	Inibitore diretto del fattore Xa
Profarmaco	SI	NO	NO	NO
Biodisponibilità	6-7%	70% senza il cibo >90% con il cibo	50-66%	60%
Legame con proteine plasmatiche	35%	90-95%	80-90%	40-50%
Picco plasmatico dopo somministrazione orale	1-2h	2-4h	1-3h	1-2h
Emivita	12-17h Incremento in caso di disfunzione renale (23-35h)	5-9h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale (11-13h)	8-15h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale	10-14h Incremento con l'età e in caso di disfunzione renale
Eliminazione non renale	15-20%	65%	70-75%	50%
Eliminazione renale	80-85%	35%	25-30%	50%
Dializzabilità	Si	No	No	No
Assunzione	Con o senza cibo Le capsule devono essere assunte intatte; in caso di rottura della capsula può aumentare la biodisponibilità	Raccomandata con il cibo	Con o senza cibo	Con o senza cibo
Interazione con citocromi epatici	No	Si	Si	Modesta

Interazione con P-gp	Si	Si	Si	Si
Dosaggio	<p>150 mg bid</p> <p>110 mg bid per:</p> <ul style="list-style-type: none"> – età >80 anni – GFR 30-50 ml/min – terapia con verapamil – alto rischio emorragico, (HAS-BLED >3) 	<p>20 mg/die in monosomministrazione</p> <p>15 mg/die per:</p> <ul style="list-style-type: none"> – GFR 15-50 ml/min – alto rischio emorragico, (HAS-BLED >3) 	<p>5 mg bid</p> <p>2.5 mg bid in caso siano presenti 2 dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> – età >80 anni – peso <60 kg – GFR 15-30 ml/min 	<p>60 mg/die in monosomministrazione</p> <p>30 mg/die per</p> <ul style="list-style-type: none"> – GFR 15-50 ml/min – peso ≤60 kg – terapia concomitante con: <ul style="list-style-type: none"> •ciclosporina •dronedarone •eritromicina •ketoconazolo
Controindicazioni	<p>Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <30 ml/min</p> <p>Uso forti inibitori P-gp (dronedarone, ketoconazolo, ciclosporine, itraconazolo)</p>	<p>Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <15 ml/min</p> <p>Uso forti inibitori/attivatori P-gp e citocromo P450 3A4 (inibitori delle proteasi HIV, carbamazepina, fenobarbitale, ketoconazolo, ciclosporine)</p>	<p>Epatopatia cronica (classe Child-Pugh B e C) GFR <15 ml/min</p> <p>Uso forti inibitori/attivatori P-gp e citocromo P450 3A4 (inibitori delle proteasi HIV, carbamazepina, fenobarbitale, ketoconazolo, ciclosporine)</p>	<p>Epatopatia cronica severa GFR <15 ml/min</p> <p>Uso forti inibitori P-gp, carbamazepina (cautela), fenobarbitale (cautela)</p>

L'introduzione dei DOAC, se da un lato semplifica la terapia, non può prescindere da un attento monitoraggio al fine di ridurre le complicanze e la corretta assunzione.

La Regione Marche, perciò, ha ritenuto necessario elaborare delle linee di indirizzo per l'impiego dei DOAC.

Le raccomandazioni di seguito riportate, devono essere considerate uno strumento di supporto decisionale per il clinico, lasciando tuttavia al clinico stesso l'autonomia della scelta prescrittiva, nel rispetto dei criteri identificati da AIFA.

2. Selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti con FA da sottoporre a terapia anticoagulante di base richiede un'attenta valutazione del rapporto tra rischi e benefici attraverso un'accurata stratificazione del profilo di rischio trombotico ed emorragico, con una raccomandazione di classe IA nelle vigenti linee guida.

Per quanto riguarda la FA non valvolare, le principali linee guida consigliano l'uso dei punteggi CHA2DS2-VASc (Tabella 2) e HAS-BLED (Tabella 3) per valutare rispettivamente il rischio tromboembolico ed emorragico.

Si raccomanda di calcolare lo score di rischio emorragico (HAS- BLED), non come indice di esclusione dal trattamento anticoagulante, bensì per individuare ed incentivare l'eliminazione dei fattori di rischio modificabili e incentivare la sorveglianza clinica.

Tutte le principali linee guida internazionali raccomandano ormai, infatti, l'uso della TAO nella maggioranza dei pazienti affetti da FA non valvolare. Le linee guida ESC, in particolare, raccomandano la TAO per tutti i pazienti in FA, ad eccezione di quelli (di ambo i sessi) a reale basso rischio (età <65 anni e forme "lone", cosa che equivale a un CHA2DS2-VASc score di 0 per gli uomini e 1 per le donne) o con controindicazioni (raccomandazione di classe IA). Le controindicazioni alla TAO sono elencate in Tabella 4. Con questo approccio concordano anche le linee guida statunitensi (raccomandazione di classe IIaB) e quelle britanniche del National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Anche nei pazienti con uno score CHA2DS2-VASc ≥ 2 tutte le linee guida concordano sulla necessità della TAO.

Tabella 2 -Il punteggio CHA2DS2-VASc.

Fattore	Punteggio
C Cardiac failure (scompenso cardiaco)	1
H Hypertension (ipertensione arteriosa)	1
A Age (età ≥ 75 anni)	2
D Diabetes (diabete mellito)	1
S Stroke (pregresso ictus, TIA o embolia periferica)	2
V Vascular disease (malattia vascolare)	1
A Age (età 65-75 anni)	1
Sc Sex category (sesso femminile)	1

TIA, attacco ischemico transitorio

Tabella 3- Il punteggio HAS-BLED.

H Hypertension	Iipertensione (pressione arteriosa non controllata >160 mmHg)
A Abnormal renal/ liver function	Epatopatia (cirrosi o incremento di 2 volte della bilirubina e di 3 volte delle transaminasi) o nefropatia (dialisi o trapianto renale o creatinina >2.27 mg/dl)
S Stroke	Pregresso ictus
B Bleeding	Storia di sanguinamento o predisposizione alle emorragie (diatesi emorragica, anemia)
L Labile INR	INR labile (instabile o con TTR <60%)
E Elderly	Età >65 anni
D Drugs/alcohol	Farmaci (FANS, antiaggreganti) o abuso di alcol (≥8 unità/settimana)

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; INR, international normalized ratio; TTR, tempo in range terapeutico.

Tabella 4 - Controindicazioni relative e assolute a qualsiasi terapia anticoagulante.

Controindicazioni assolute Gravidanza Iipersensibilità documentata ad AVK/DOAC Emorragia maggiore in atto Diatesi emorragica Piastrinopenia grave (<30 000/ μ l) Aneurisma dissecante dell'aorta in fase acuta
Controindicazioni relative Intervento chirurgico maggiore o trauma recenti

Tendenze emorragiche associate ad ulcerazioni attive o sanguinamento in atto del tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio

Emorragia cerebrovascolare pregressa

Aneurisma cerebrale

Pericardite e versamento pericardico

Endocardite batterica in fase attiva

Anamnesi positiva per emorragia intracranica, intraoculare, spinale o retroperitoneale

Di seguito i principali criteri di scelta tra AVK e DOAC

A favore degli AVK

- TTR >65-70% nei pazienti già trattati
- Assenza di rischio trombotico/emorragico elevato
- Stenosi mitralica di grado almeno moderato o protesi valvolari meccaniche
- Insufficienza renale o epatica grave
- Pazienti in cui è prevedibile una scarsa aderenza
- Trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con i DOAC
- Intolleranza ai DOAC
- Preferenza del paziente

A favore dei DOAC

- TTR <65-70% nei pazienti già trattati con AVK
- Presenza di rischi trombotico/emorragici elevati
- Storia di emorragia intracranica
- Storia di emorragie maggiori non gastrointestinali
- Problemi logistici per l'effettuazione del monitoraggio dell'INR
- Difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK quando sono molto basse
- Intolleranza a AVK
- In trattamento con farmaci che hanno dimostrato interferenze rilevanti con AVK
- Preferenza del paziente

TTR: Tempo in Range Terapeutico (un TTR sufficiente è > del 60% significa che su 100 controlli INR 60 risultano in range terapeutico)

3. Criteri di eleggibilità al trattamento

L'AIFA ha stabilito alcuni criteri ai fini dell'eleggibilità dei pazienti per la rimborsabilità dei DOAC, come riportato nelle seguenti Tabelle 5.a e 5.b.

Tabella 5.a - Criteri AIFA

Dabigatran

- 1) Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV);
- 2) CHA2DS2-VASc \geq 1 e contemporaneamente HAS-BLED > 3 (*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR) < 70%;
- 4) Difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

Rivaroxaban

- 1) Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) permanente;
- 2) CHA2DS2-VASc \geq 3 e contemporaneamente HAS-BLED > 3 (*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR) < 60%;
- 4) Difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

Apixaban

- 1) Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) cronica o parossistica;
- 2) CHA2DS2-VASc \geq 3 e contemporaneamente HAS-BLED > 3 (*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR) < 70%;
- 4) Difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

Edoxaban

- 1) Paziente con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV);
- 2) CHA2DS2-VASc \geq 1 e contemporaneamente HAS-BLED > 3 (*);
- 3) INR instabile negli ultimi sei mesi con Tempo Trascorso in Range (TTR) < 70%;
- 4) Difficoltà oggettive nell'eseguire i controlli INR.

NOTA: In caso di patologia valvolare e/o insufficienza renale severa non sono indicati i DOAC ma la TAO classica.

() CHA2DS2VASc e HAS-BLED rappresentano due scale per la valutazione rispettivamente del rischio tromboembolico e del rischio emorragico.*

Inoltre le schede AIFA, relative all'eleggibilità e ai dati clinici, richiedono la compilazione da parte dello specialista che registra il paziente di alcuni parametri ai fini del successivo accesso alla redazione del piano terapeutico web-based, come indica la seguente tabella:

Tabella 5.b – Criteri AIFA

<p>Il paziente è in terapia con anticoagulanti (farmaci antagonisti della Vitamina K)? (si/no)</p> <p>Se si indicare: TTR negli ultimi sei mesi (%) (bloccante se > 70% per dabigatran, apixaban o edoxaban, > 60% per rivaroxaban) INR > 4 negli ultimi sei mesi (indicare il numero di esami effettuati con esito >4) INR < 2 negli ultimi sei mesi (indicare il numero di esami effettuati con esito < 2)</p> <p>Il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR? (si/no)</p> <p><u>Solo per Rivaroxaban:</u> Il paziente deve andare incontro a cardioversione? (si/no) Se si specificare: (il trattamento deve essere iniziato almeno 4 ore prima della cardioversione) cardioversione d'urgenza/cardioversione programmata.</p>

4. Raccomandazioni per la terapia con i DOAC nella FANV

Premessa

Accanto alle indicazioni autorizzate e ai criteri stabiliti da AIFA, si è ritenuto comunque opportuno elaborare alcune raccomandazioni, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, al fine di meglio definire le linee di indirizzo per l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali diretti.

Dalle evidenze scientifiche a disposizione, si evince che possono non esservi vantaggi significativi nell'impiego dei DOAC nel paziente in terapia anticoagulante classica ben controllata (TTR \geq 70%). Pertanto, diventa fondamentale considerare attentamente la qualità del controllo INR nella selezione dei pazienti da avviare alla nuova terapia.

È importante sottolineare l'esigenza che, chiunque gestisca pazienti in TAO, deve poter documentare la qualità del trattamento come Time in Therapeutic Range (TTR) calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura o, quantomeno, come percentuale dei controlli INR in range terapeutico. Questa valutazione deve essere effettuata su un periodo di almeno 6 mesi senza considerare i primi 3 mesi dall'inizio dell'anticoagulazione con AVK (notoriamente associati ad una maggiore instabilità). Quindi, dal momento che il vantaggio derivante dall'utilizzo dei DOAC può non essere significativo se vi è già una buona qualità del trattamento con anticoagulanti orali AVK (TTR > 70%), si raccomanda di considerare con attenzione la qualità del controllo INR nella selezione dei pazienti da avviare ai NA0.

Vengono di seguito considerate le diverse condizioni e tipologie di paziente con FA.

A- Pazienti naive al trattamento con anticoagulanti

Per alcune tipologie di pazienti naive non vi sono preclusioni ad intraprendere un trattamento anticoagulante classico dopo il quale può essere valutato il passaggio ai DOAC, qualora la qualità della terapia non dovesse risultare soddisfacente.

Il trattamento con i DOAC è ritenuto preferibile nel caso di pazienti naive al trattamento nelle seguenti situazioni/condizioni:

- pazienti in condizioni cliniche e/o organizzative particolari che rendono gravosa o non accettabile la terapia con AVK;
- pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con AVK;
- pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico, quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile per un rischio embolico molto elevato;
- pazienti in terapia con Aspirina, come surrogato all'AVK quando ritenuto non praticabile.

B- Pazienti già in trattamento con AVK

Per i pazienti che assumono AVK si raccomanda di proseguire con lo stesso trattamento quando

- ↪ l'INR è stabile (TTR >70%) e vi sia un basso rischio emorragico;
- ↪ sia presente una grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) o insufficienza/malattia epatica;
- ↪ il paziente preferisca continuare con gli AVK nonostante sia stato ben informato sui DOAC.

Per le altre possibili condizioni che controindicano il passaggio ai DOAC, si raccomanda di fare riferimento alle schede tecniche dei singoli farmaci.

C- Pazienti già in trattamento con AVK a cui si raccomanda il passaggio alla terapia con i DOAC

Succede nei casi in cui:

- ↪ presentino un controllo insoddisfacente della terapia (pazienti che non raggiungono un valore di TTR >70%);
- ↪ pazienti il cui trattamento con AVK presenta difficoltà a mantenere il TTR entro i limiti prestabiliti (vedasi Tabella 5.b, paragrafo 3) a causa di INR instabile o di difficile controllo (ad es. necessità di controlli frequenti, almeno settimanali) o difficoltà di aggiustamento delle dosi di AVK (in particolare quando per mantenere il target terapeutico sono necessarie dosi molto basse ad es. <8.25 mg/sett per warfarin e 6mg/sett per acenocumarolo);
- ↪ vi siano delle controindicazioni specifiche all'impiego di AVK;
- ↪ pazienti colpiti da TIA (transient ischemic attack) o ictus.

Il passaggio da AVK a DOAC deve avvenire come segue:

- ↪ da AVK a dabigatran o apixaban: sospendere l'AVK e iniziare il trattamento con dabigatran o apixaban quando l'INR è <2;
- ↪ da AVK a rivaroxaban: sospendere l'AVK e iniziare il trattamento con rivaroxaban quando l'INR è < 3;
- ↪ da AVK a edoxaban: sospendere l'AVK e iniziare il trattamento con edoxaban quando l'INR è ≤ 2,5.

D- Pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA

Per i pazienti colpiti da TIA (transient ischemic attack) o ictus attribuiti a FA si configurano due ipotesi possibili:

- a) soggetti che non erano in TAO prima dell'evento;
- b) soggetti che erano in TAO prima dell'evento.

a) Per i pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA che non erano in trattamento anticoagulante prima dell'evento, si raccomanda di preferire sempre un DOAC in quanto tali farmaci hanno dimostrato:

- superiorità versus warfarin sulla riduzione delle complicanze emorragiche cerebrali;
- non inferiorità versus warfarin nella riduzione degli ictus ischemici;
- superiorità versus warfarin nella riduzione degli ictus ischemici utilizzando il dosaggio superiore di dabigatran (dosaggio da 150 mg).

Tale raccomandazione deve essere tenuta in considerazione indipendentemente dallo score ischemico (CHA2DS2-VASc o CHADS2), poiché dopo un'ischemia cerebrale anche transitoria, il rischio di recidiva è considerato alto. Come deve essere tenuta in considerazione l'eliminazione dei fattori di rischio emorragico modificabili e incentivare la sorveglianza clinica (con score tipo HAS- BLED) .

Nei casi di insufficienza renale cronica (IRC), è bene attenersi agli standard riportati nelle linee guida.

b) Per i pazienti colpiti da TIA o ictus attribuiti a FA che erano già in trattamento prima dell'evento, si raccomanda di effettuare uno switch dalla terapia precedente (sia essa mono o doppia antiaggregazione o AVK) versus DOAC. In particolare, per i pazienti che assumevano AVK si raccomanda di effettuare lo switch a DOAC indipendentemente dal TTR raggiunto .

E- Trattamento anticoagulante non attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli INR

Tra i criteri di eleggibilità indicati nel PT web based, viene riportata la condizione numero 3: "il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive ad eseguire i controlli di INR".

Si tratta in generale di pazienti con difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio INR, ed in particolare:

- pazienti immobilizzati a domicilio, che ricorrono ai prelievi domiciliari per il controllo dell'INR;
- pazienti che hanno difficoltà ad eseguire regolarmente i controlli.

La selezione di questa opzione dovrebbe rappresentare una evenienza non comune in presenza di un'organizzazione delle reti territoriali tale da assicurare un alto grado di accessibilità all'esecuzione del prelievo, sia ambulatoriale che domiciliare.

5. Follow-up dei pazienti in DOAC

Il follow-up è fondamentale per mantenere alta l'aderenza alla terapia. Non essendo previsto un controllo di laboratorio stretto, un calo dell'aderenza alla terapia esporrebbe i pazienti a gravi rischi tromboembolici. È auspicabile che venga attuata una gestione integrata con i MMG come previsto dalle Linee di indirizzo Stato Regioni.

Chi prescrive regolarmente il farmaco è nella posizione migliore per verificare, sia pur in modo grossolano, l'aderenza. Basterebbe, ad esempio, verificare che il numero delle confezioni prescritte sia sufficiente per fornire le dosi necessarie per tutto il periodo di tempo esaminato. Questo controllo dovrebbe essere effettuato ad ogni prescrizione e, in caso di possibile inadeguata aderenza, il problema dovrebbe essere immediatamente affrontato. È quindi importante una gestione integrata del paziente assieme al Medico di Medicina Generale.

Per il paziente in trattamento con DOAC è opportuno prevedere un controllo medico a circa 30 giorni dall'inizio del trattamento, e successivamente a 3 e 6 mesi circa, in relazione alla condizione clinica. In occasione di tali controlli dovranno essere valutate e registrate le condizioni di salute del paziente, con particolare attenzione alla funzionalità renale ed epatica, all'emocromo, alle terapie associate e all'eventuale insorgenza di nuove condizioni patologiche.

Inoltre dovranno essere valutate ad ogni accesso l'aderenza del paziente.

Cosa serve: alle Commissioni Terapeutiche locali è demandato il compito di istituire un Team multidisciplinare con le seguenti funzioni:

- monitorare il numero dei pazienti in trattamento con DOAC verificando l'aderenza alle indicazioni e alle eventuali linee di indirizzo regionali,
- correlare i dati sull'aderenza alla terapia medica ad outcome di salute, quale ad esempio il numero di ospedalizzazioni per emorragie maggiori verificatesi nell'intervallo di tempo indagato,
- analizzare i casi di sospensione e di abbandono della terapia,
- predisporre un protocollo per la gestione delle complicanze e delle emergenze,
- curare la formazione dei clinici e l'educazione dei pazienti,
- garantire che i Centri/Specialisti autorizzati alla prescrizione si facciano carico, in stretta collaborazione con i MMG, anche del follow-up dei pazienti,
- monitorare la spesa farmaceutica dei DOAC.

Valutazione della funzionalità renale ed epatica

Un potenziale limite dell'utilizzo dei DOAC, soprattutto nei pazienti anziani, è rappresentato dall'insufficienza renale poiché questi farmaci presentano un certo grado di escrezione renale, a differenza di warfarin che è completamente metabolizzato a livello epatico. È quindi indispensabile eseguire la determinazione della funzione renale prima di iniziare la terapia ed anche durante, se si sospettano riduzioni del filtrato glomerulare.

I DOAC sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale severa e le linee guida europee ne controindicano l'uso nei pazienti con $CrCl < 30$ ml/min per dabigatran, < 15 mL/min per rivaroxaban, apixaban e edoxaban. Nei pazienti con funzione normale ($CrCl > 80$ ml/min) o lieve insufficienza renale, i controlli possono essere effettuati annualmente, mentre nei pazienti con una riduzione della funzione renale moderata ($30 < CrCl < 50$ mL/min) è bene monitorare più frequentemente il profilo renale: 2-3 volte l'anno e ogni qualvolta si configuri una condizione di disidratazione o quando si intraprendano terapie con

medicinali nefrotossici. I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali, sono stati esclusi dagli studi clinici con DOAC, non c'è pertanto esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti. Tutti i DOAC sono inoltre controindicati in pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia ed in caso d'insufficienza epatica grave.

Monitoraggio del rischio di sanguinamento

Grazie al loro rapido assorbimento e alla regolare conversione in farmaco attivo, i DOAC possono essere somministrati a dosi fisse giornaliere con effetto anticoagulante prevedibile, non richiedendo quindi un monitoraggio routinario del livello di anticoagulazione. Possono esistere, tuttavia, alcune situazioni nelle quali è necessario, se non conoscere l'esatta concentrazione dei DOAC in circolo, almeno monitorarne la loro presenza/assenza quindi l'efficacia terapeutica in particolari condizioni:

- eseguire il test di coagulazione quando il paziente raggiunge uno stato stazionario;
- valutare il possibile sovra o sotto dosaggio dell'anticoagulante a causa di interazioni farmacologiche;
- monitorare l'effetto anticoagulante in pazienti fragili e/o in corso di trombosi acuta, evento emorragico, sospetta mancata aderenza, incoscienza, etc.

Si rimanda alle schede tecniche dei singoli prodotti per la valutazione delle terapie concomitanti per:

- il rischio di interazioni farmacologiche,
- la rivalutazione del paziente in caso di insorgenza di nuove patologie,
- il monitoraggio dell'aderenza alla terapia.

I pazienti ad elevato rischio di sanguinamento sono ad esempio gli anziani con compromissione renale che sono spesso politrattati e particolarmente vulnerabili agli eventi emorragici. Peraltro si tratta dei soggetti che maggiormente necessitano di terapia anticoagulante. Queste categorie di pazienti inoltre non sono state incluse nei trial clinici e pertanto è ancora più difficile prevedere il rapporto rischio/beneficio dei DOAC nella pratica clinica. Si rendono quindi necessari ulteriori studi di fase IV che ne valutino l'efficacia e la sicurezza. I dati di farmacovigilanza mostrano un aumento del rischio di sanguinamento con DOAC, anche a basse dosi, particolarmente alto in pazienti con insufficienza renale, anziani e con basso peso corporeo.

Per tutti questi motivi, la scelta della TAO, soprattutto per i pazienti anziani politrattati e/o con compromissione renale, deve essere effettuata solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Qualora la terapia dovesse prevedere l'impiego dei DOAC, i pazienti dovrebbero essere monitorati in maniera molto stretta e in alcuni casi essere trattati con una dose di farmaco minore.

Test di coagulazione

Ad oggi non vi è un test della coagulazione standardizzato che sia specifico e predittivo del rischio di sanguinamento e dell'attività anticoagulante di questi farmaci. In generale si raccomanda:

- (1) per dabigatran il tempo di ecarina (ECT) e il tempo di trombina diluito (dTT). Se questi non sono disponibili, il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT):
- (2) per rivaroxaban viene raccomandato il monitoraggio del tempo di protrombina (PT) (test effettuato con Neoplastin plus);
- (3) per apixaban il test per misurare l'attività anti-FXa;
- (4) per edoxaban non ci sono ancora informazioni disponibili, ma è presumibile che sia l'attività anti-FXa il test di scelta per questo farmaco.

I medici devono poter valutare attentamente, in caso di situazioni di emergenza, le procedure da utilizzare per contrastare l'effetto anticoagulante e se è il caso di ricorrere all'antidoto.

6. Requisiti dei Centri/Specialisti da Autorizzare alla prescrizione dei DOAC

In base alle limitazioni previste da AIFA, i DOAC sono soggetti "a prescrizione medica limitativa e vendibili al pubblico su prescrizione da parte di Centri Ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologo che lavora nei centri di trombosi ed emostasi)".

La prescrizione a carico del SSN richiede la compilazione di un **Piano Terapeutico AIFA (PT AIFA)** informatizzato.

I Centri/Specialisti sono autorizzati nel rispetto dei seguenti criteri:

- ✓ competenza specialistica secondo criteri AIFA,
- ✓ disporre di dimostrata esperienza nella gestione diretta dei pazienti in trattamento con antitrombotici (AVK);
- ✓ garanzia di adeguati percorsi di follow up clinico per i pazienti, facendo anche in modo che vi sia coerenza tra il *timing* del follow up e la prescrizione del farmaco;
- ✓ garanzia della redazione del Piano Terapeutico informatizzato e della registrazione degli indicatori di monitoraggio;
- ✓ garanzia di equità di accesso alla prescrizione secondo una mappatura geografica della distribuzione dei Centri/Specialisti sul territorio.

È importante che i centri/specialisti siano abilitati in funzione anche della capacità di garantire in collaborazione con i MMG un follow-up adeguato, considerando che i DOAC rappresentano terapie croniche che, al pari degli anticoagulanti cumarinici, richiedono particolare attenzione e un monitoraggio periodico della situazione clinica del paziente che li assume, al di là del monitoraggio dell'INR.

7. Consolidamento della rete diagnostico-terapeutica

Al fine di migliorare la gestione dei pazienti in TAO, emerge la necessità di provvedere al consolidamento delle reti diagnostico-terapeutiche che permettano l'integrazione dei Centri di sorveglianza attiva con i MMG e gli specialisti di settore, in un'ottica di governance che faciliti una progressiva armonizzazione del PDTA relativo alla gestione dei pazienti in TAO in tutto il territorio regionale.

8. Confronto prezzi DOAC 2018

Prezzo massimo di cessione alle strutture pubbliche (die)

Costo die al netto di tutti gli sconti di legge e dell'impatto del payback 5%	Pradaxa* (dabigatran) <i>vari dosaggi</i>	Xarelto* (rivaroxaban) <i>vari dosaggi</i>	Eliquis* (apixaban) <i>vari dosaggi</i>	Lixiana* (edoxaban) <i>vari dosaggi</i>
Prezzo massimo di cessione alle strutture pubbliche (die)	€1,59	€1,57	€1,74	€1,60

***Pradaxa/Eliquis/Xarelto/Lixiana:** Prezzo ex-factory (iva esclusa) **al netto** dello sconto di legge (5%), dello sconto obbligatorio alle strutture come da condizioni negoziali e Payback 5%.

Prezzi Ex Factory/ die (prezzi in fattura)	Pradaxa* (dabigatran) <i>vari dosaggi</i>	Xarelto* (rivaroxaban) <i>vari dosaggi</i>	Eliquis** (apixaban) <i>vari dosaggi</i>	Lixiana** (edoxaban) <i>vari dosaggi</i>
Prezzo massimo di cessione alle strutture pubbliche (die)	€1,59	€1,57	€1,83	€1,68

***Pradaxa/Xarelto:** Prezzo ex-factory (iva esclusa) **al netto** dello sconto di legge (5%), dello sconto obbligatorio alle strutture come da condizioni negoziali e Payback 5%.

****Eliquis/Lixiana:** Prezzo ex-factory (iva esclusa) **al netto** dello sconto di legge (5%), dello sconto obbligatorio alle strutture come da condizioni negoziali ed **AL LORDO PAYBACK 5%**.

Data l'assenza di studi clinici di confronto diretto tra i quattro DOAC attualmente disponibili, e considerando le differenze nelle popolazioni dei 4 studi registrativi (in particolare diversi valori del CHADS2 score e del TTR nel gruppo di controllo con warfarin), non è possibile affermare la superiorità dell'uno rispetto all'altro.

In assenza di prove dirette di superiorità di un farmaco rispetto all'altro, e nel rispetto delle specificità di ciascuno, si ritiene che, nella scelta del DOAC da utilizzare per l'uso prevalente si debba tener conto anche del prezzo di acquisto.

Il percorso HTA della Regione Marche nella FA

