

---

XXVII Seminario Nazionale

**LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA  
DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA**

**10 - 11 dicembre 2018**

*organizzato da*  
**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**  
*CNRVF - Farmacoepidemiologia*

# **Efficacia e Sicurezza dei Nuovi Anticoagulanti Orali rispetto agli Anti-Vitamina K Studio multicentrico in Italia**

**Ursula Kirchmayer, 11 Dicembre 2018**

# Razionale: Farmaci in studio

## Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) e Anti-Vitamina K (AVK)

### Indicazione d'uso:

Prevenzione di Ictus o embolia sistemica e di tutte le cause di mortalità in pazienti con Fibrillazione Atriale (FA) non valvolare

### Vantaggi dei NAO:

- ❑ INR non deve essere monitorato
- ❑ Meno interazioni con farmaci e cibi

### Svantaggi dei NAO:

- ❑ Funzione renale monitorata regolarmente
- ❑ Costi più alti degli AVK



VS



Warfarin



Acenocoumarol

Una meta-analisi (Ruff et al. Lancet 2014) ha riportato:

- ❖ **Riduzione** del rischio di ictus o embolia sistemica / emorragia intracraniale / mortalità
- ❖ Rischio **simile** di sanguinamenti maggiori e **maggiore** rischio di sanguinamento gastrointestinale

# Obiettivi

Valutare l'efficacia nella reale pratica clinica e la sicurezza dei NAO rispetto agli Anti-Vitamina-K (AVK) in tre regioni (Lazio, Lombardia, Toscana)

# Metodi: Dati e Popolazione

## Fonte dei dati

sistemi informativi sanitari regionali

## Popolazione in studio

- nuovi utilizzatori dei farmaci anticoagulanti (6 mesi di wash-out) da Luglio 2013 a Dicembre 2015 (prima prescrizione=data indice)
- assistiti dal S.S.R. in 3 regioni italiane (Lazio, Toscana, Lombardia) nell'anno precedente la data indice
- età 18+ con FA (informazione da SIO e SIES nell'anno precedente la data indice)
- esclusione dei pazienti in dialisi, con trapianto dei rene, malattia o sostituzione di valvola, sostituzione delle articolazioni (nell'anno precedente la data indice)

# Metodi: Esposizione ed Esiti

## Esposizione

Uso di NAO (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) vs AVK (Warfarin, Acenocumarolo)

## Esiti

- Mortalità totale
- Sanguinamento gastrointestinale
- Mortalità cardiovascolare
- Infarto Miocardico Acuto
- Ictus ischemico
- Ictus emorragico

# Metodi: Follow-up

## Follow-up

Dalla data indice al primo tra:

- Esito in studio/ Morte
- Interruzione dell'assistenza nel S.S.R.
- Interruzione del trattamento
- Cambio di terapia anticoagulante
- Fine del periodo di studio

# Metodi: Confondimento

## Controllo del confondimento:

PS Matching all'interno dello specifico periodo di arruolamento con 90 covariate (nell'anno precedente alla data indice)

- Informazioni demografiche
- Diagnosi e interventi: fattori di rischio per il sanguinamento e ictus
- Farmaci: terapia cardiovascolare orale, farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, farmaci che interagiscono con i farmaci in studio, etc.
- Variabili relative all'utilizzo del sistema sanitario
- Combined comorbidity score
- CHA2DS2-VASc score (adattato ai dati amministrativi)
- HAS-BLED score (adattato ai dati amministrativi)

# Metodi: Analisi

## **Analisi**

- Disegno sequenziale
- Modello di regressione di Cox in ogni periodo di monitoraggio
- As-treated basato sulle DDD con un renewal grace time di 90 giorni

## **Analisi di sensibilità**

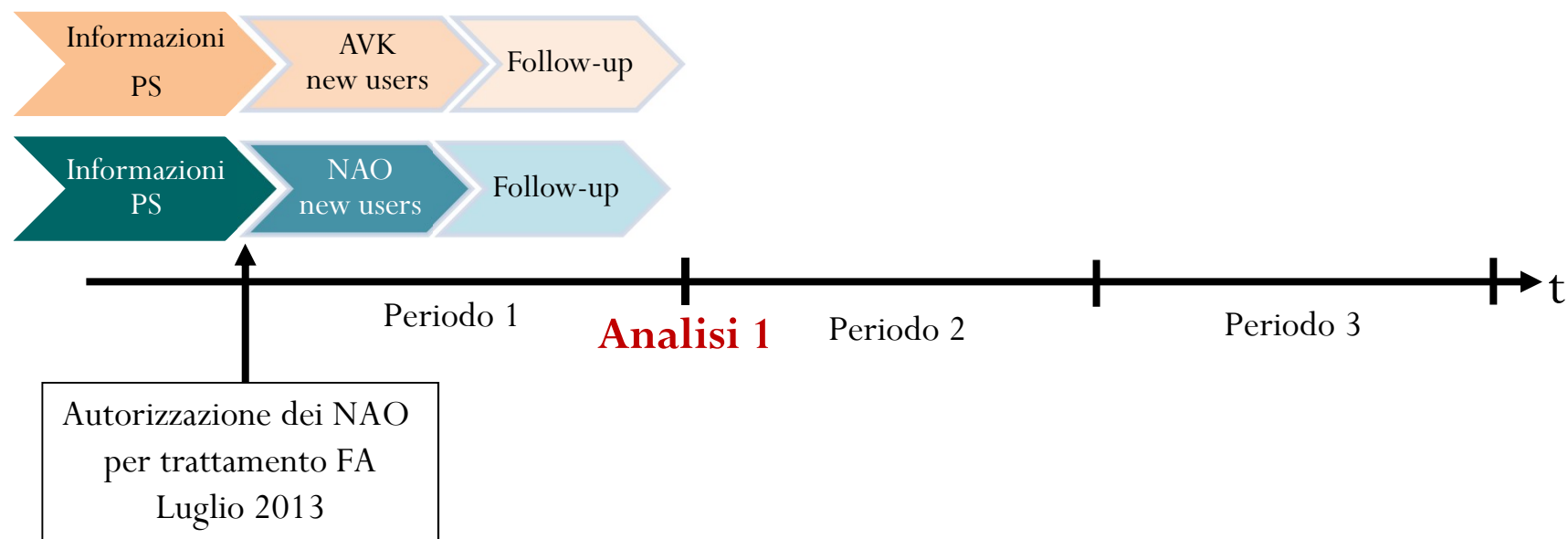
- As-treated con renewal grace time di 60 giorni
- Intention-to-treat

## **Meta-analisi**

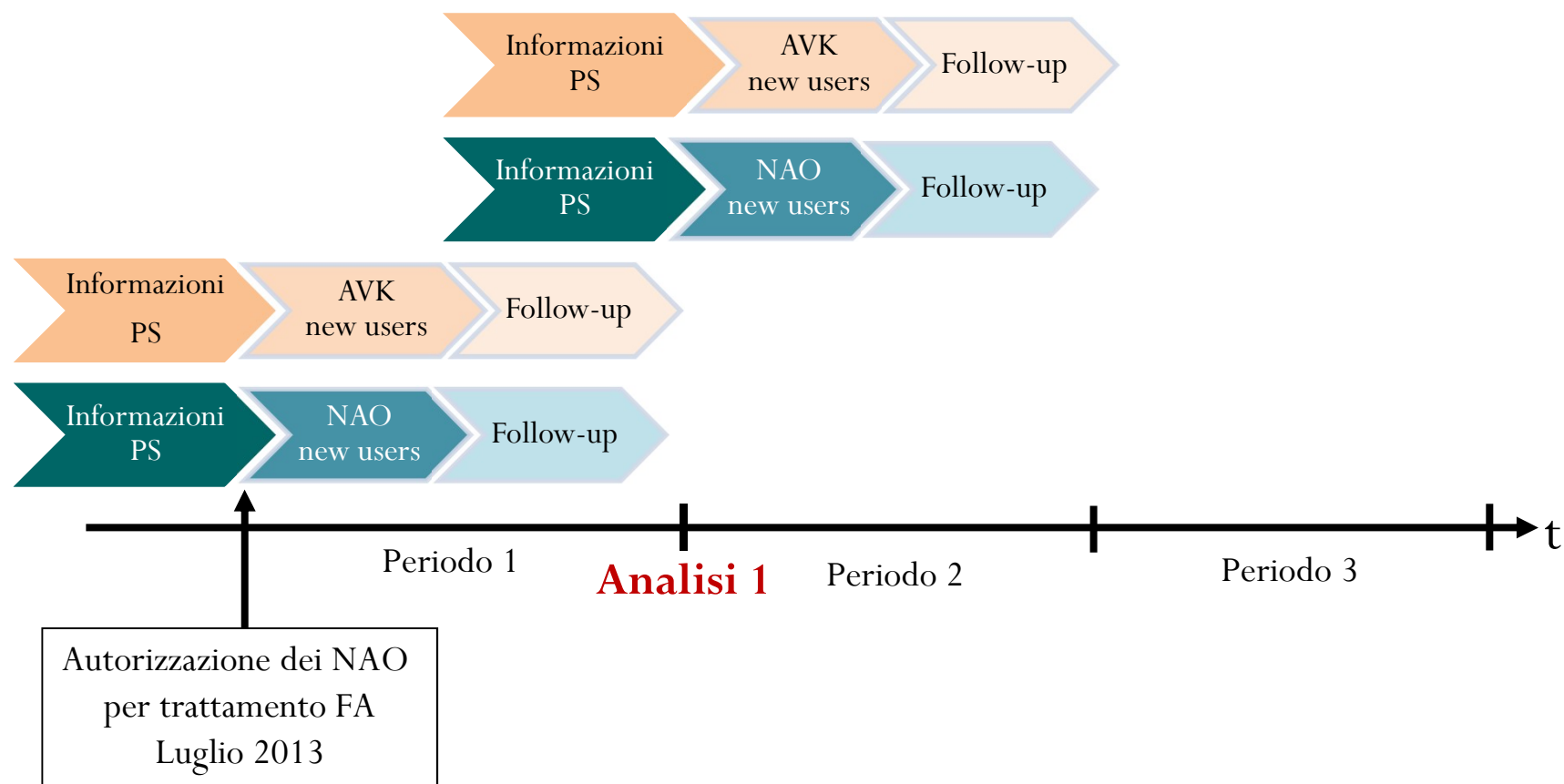
- test di eterogeneità non significativo
- Meta-analisi ad effetti random



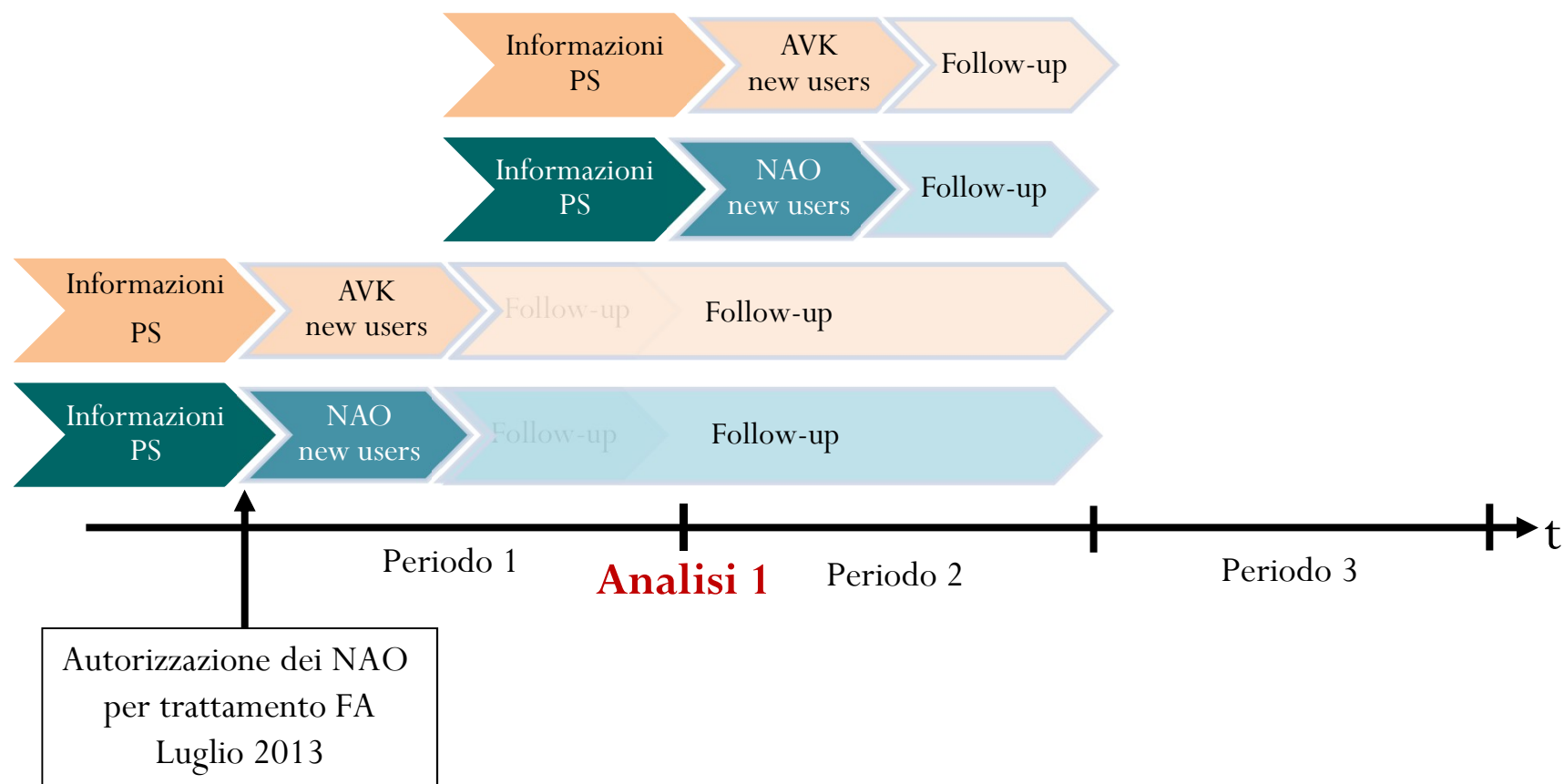
# Metodi: Disegno analisi sequenziale



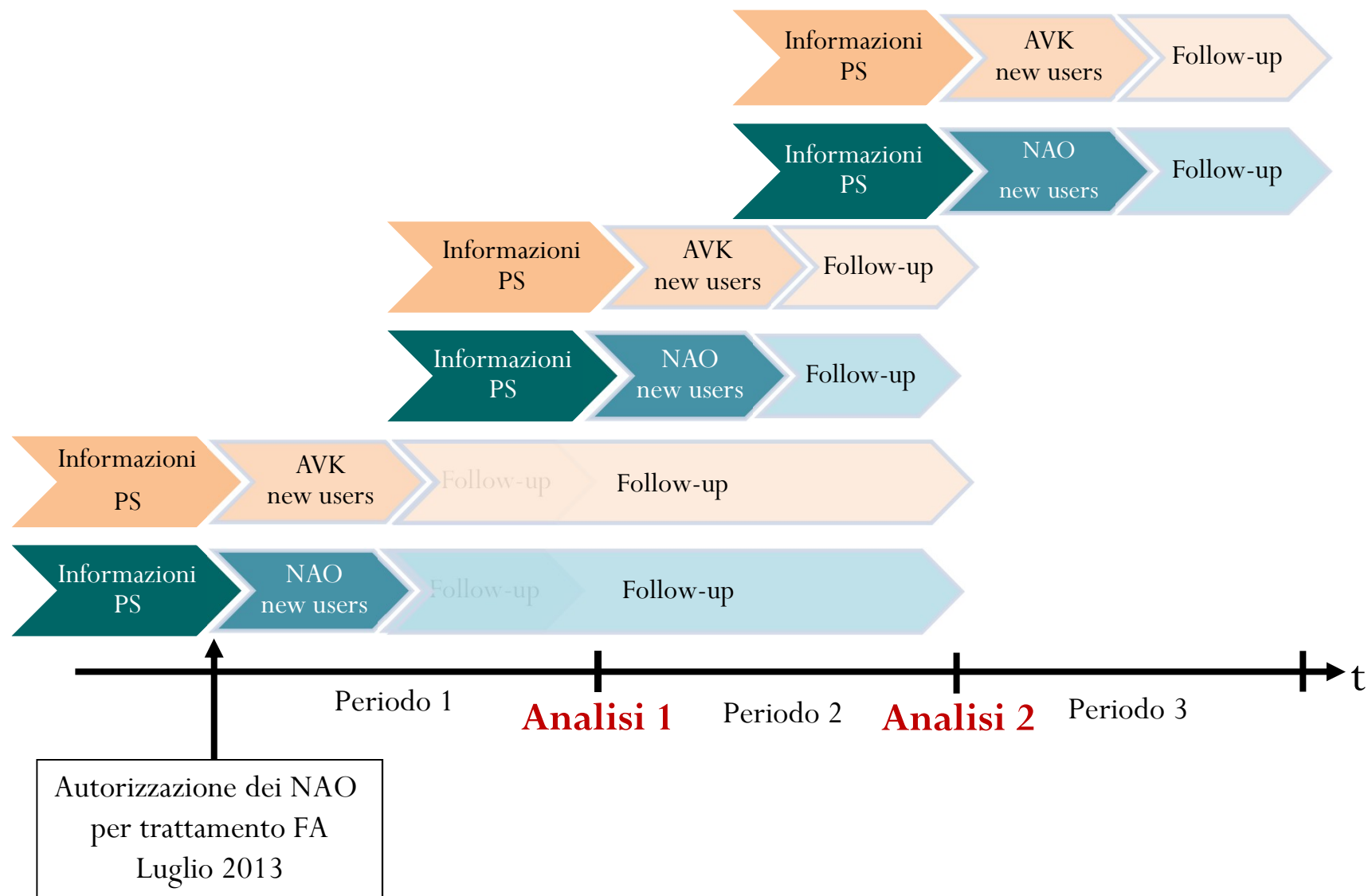
# Metodi: Disegno analisi sequenziale



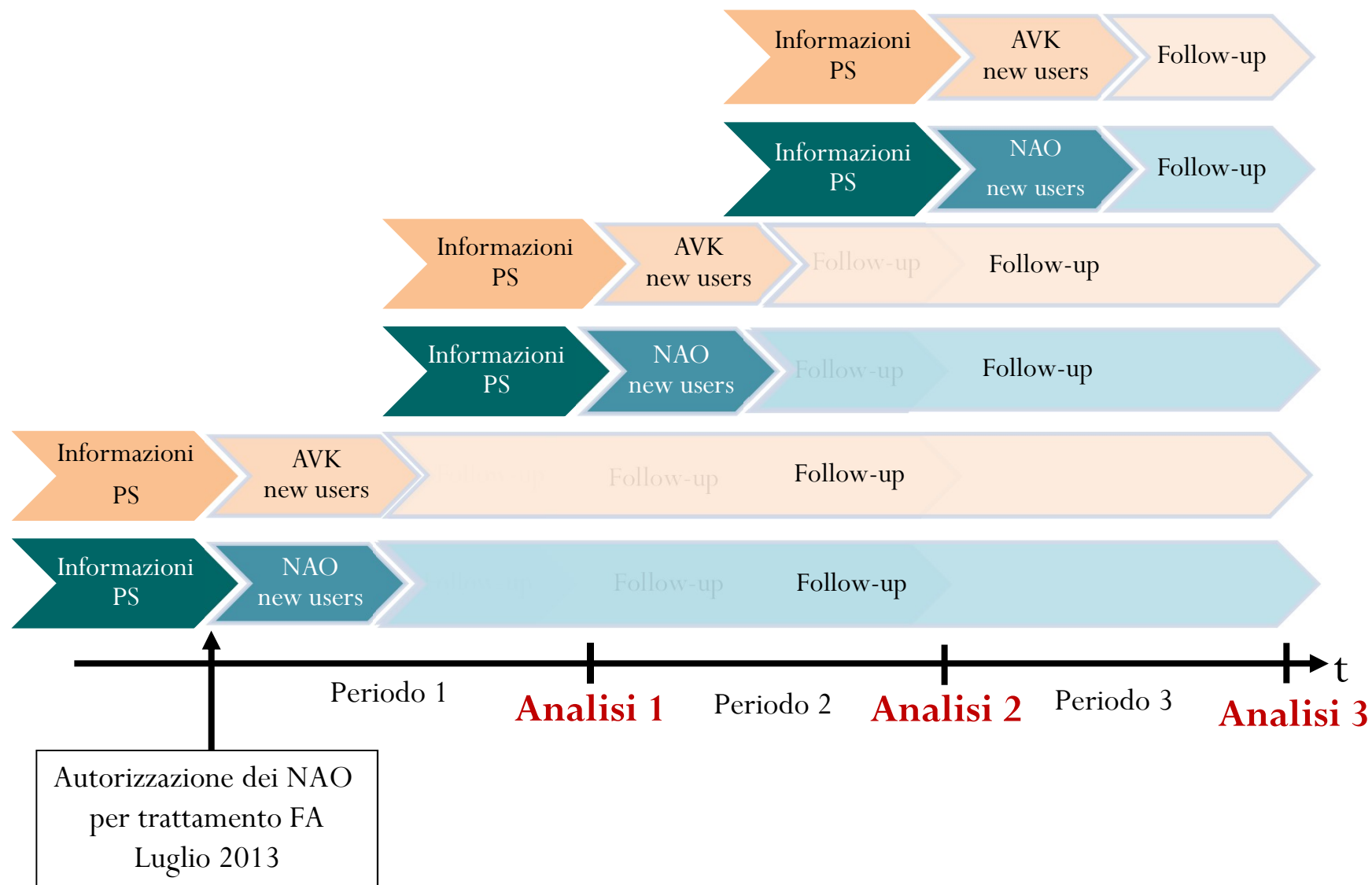
# Metodi: Disegno analisi sequenziale



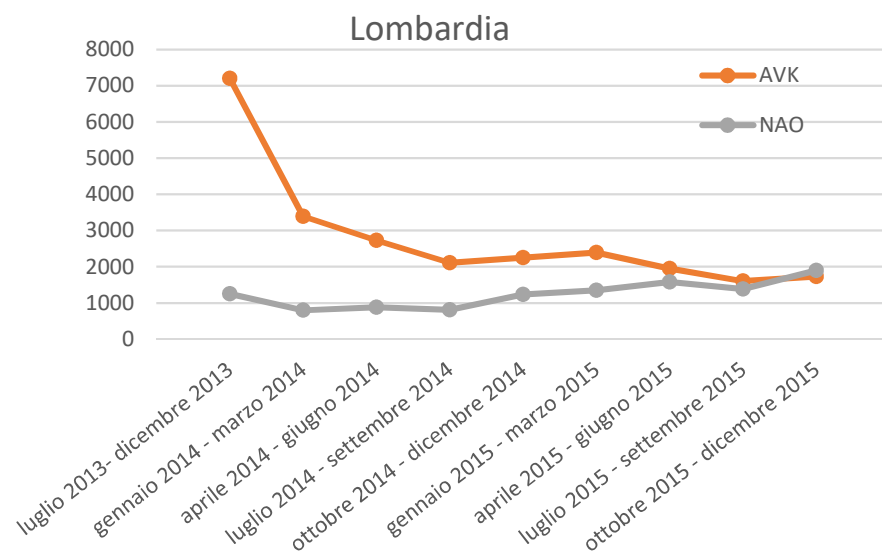
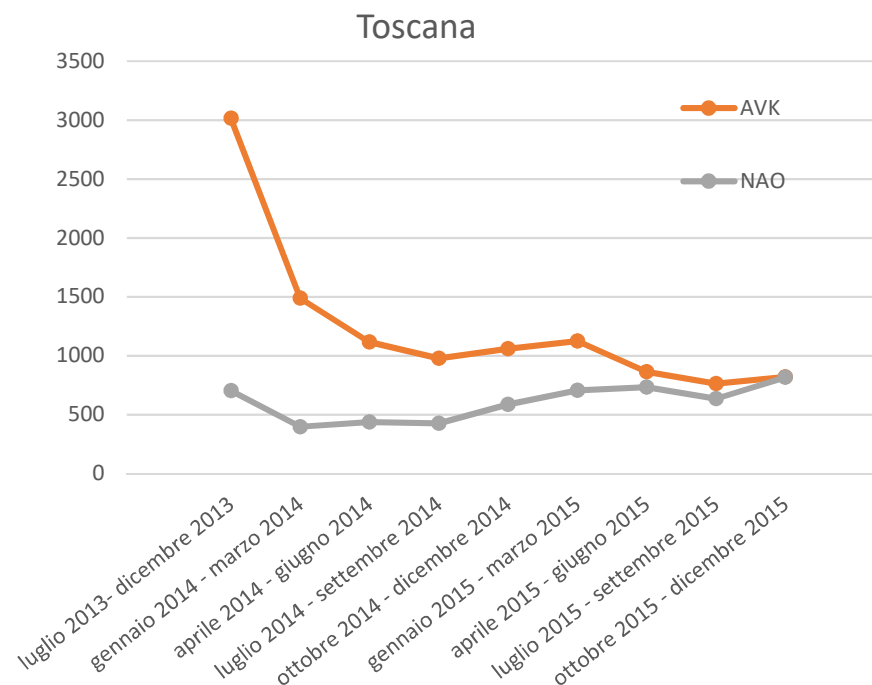
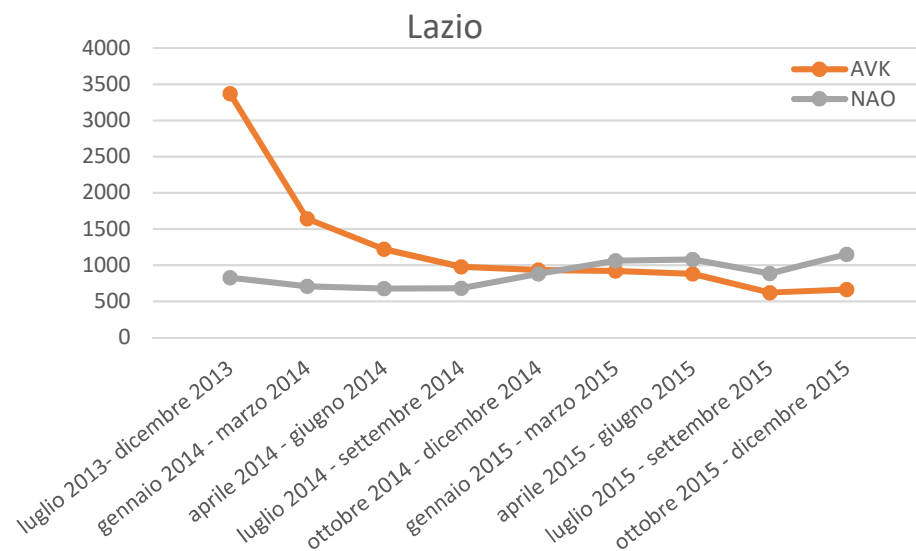
# Metodi: Disegno analisi sequenziale



# Metodi: Disegno analisi sequenziale

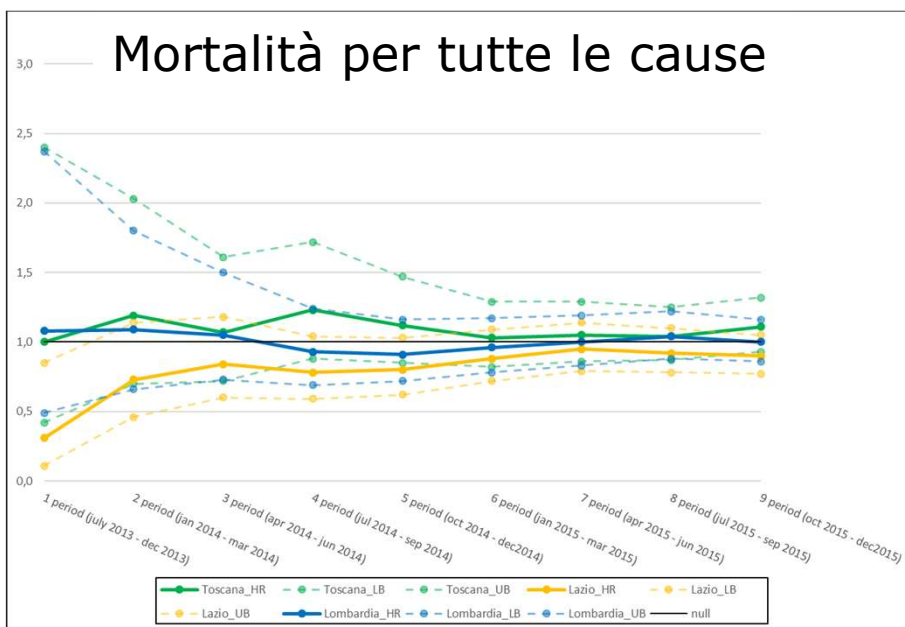


# Risultati: numero di nuovi utilizzatori per periodo

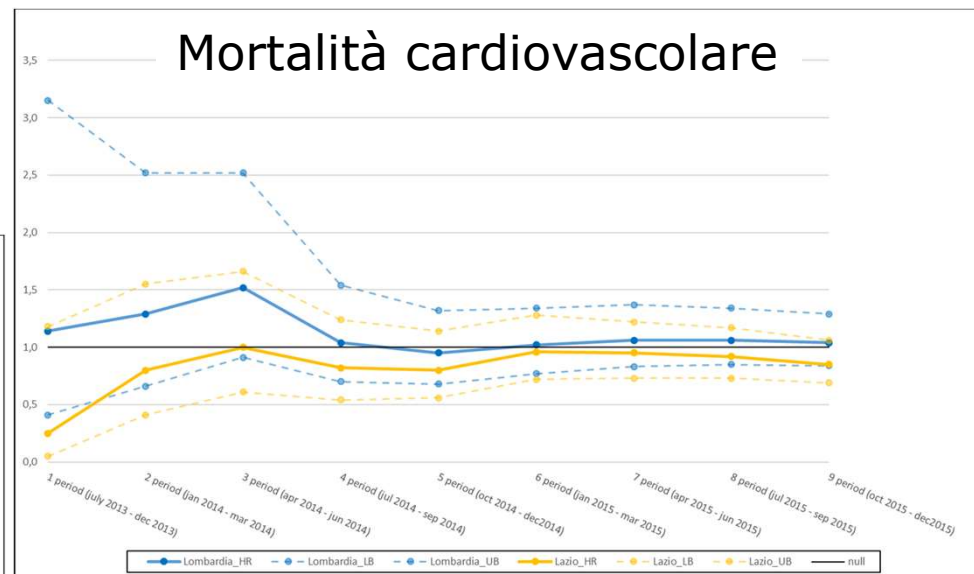


# Risultati: Mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare, IMA

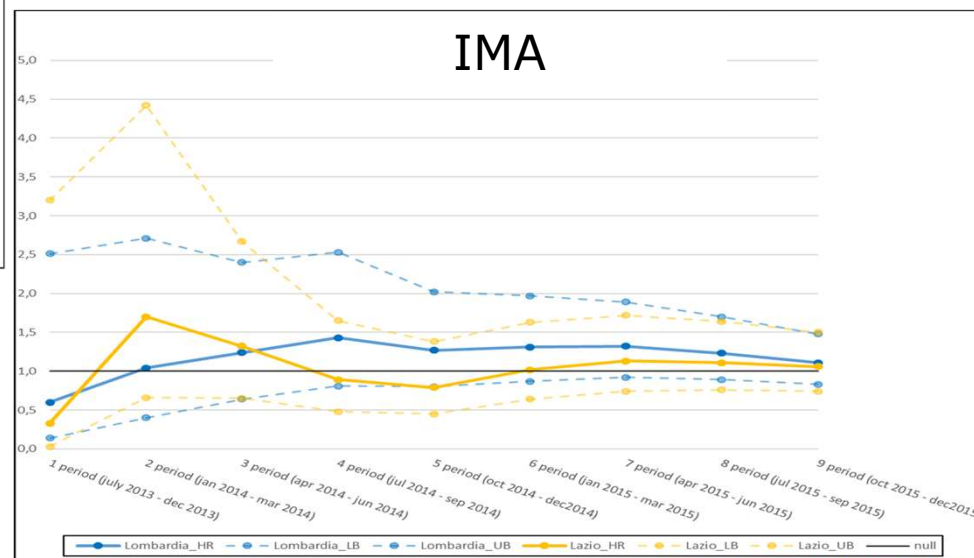
## Mortalità per tutte le cause



## Mortalità cardiovascolare

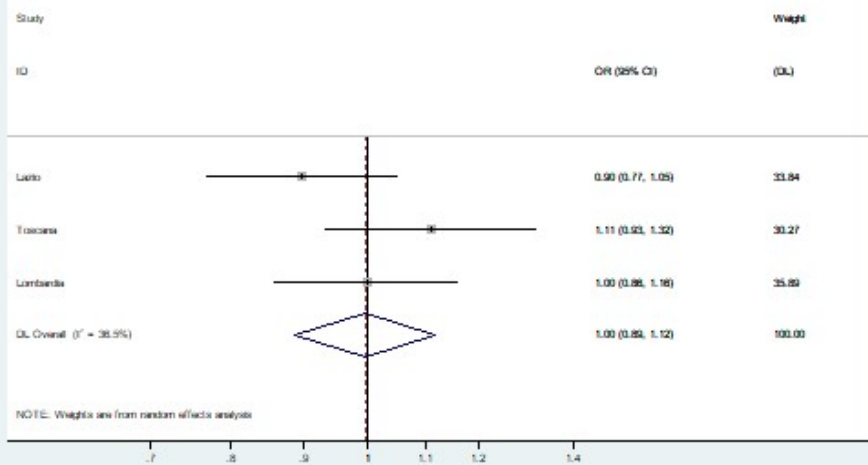


## IMA

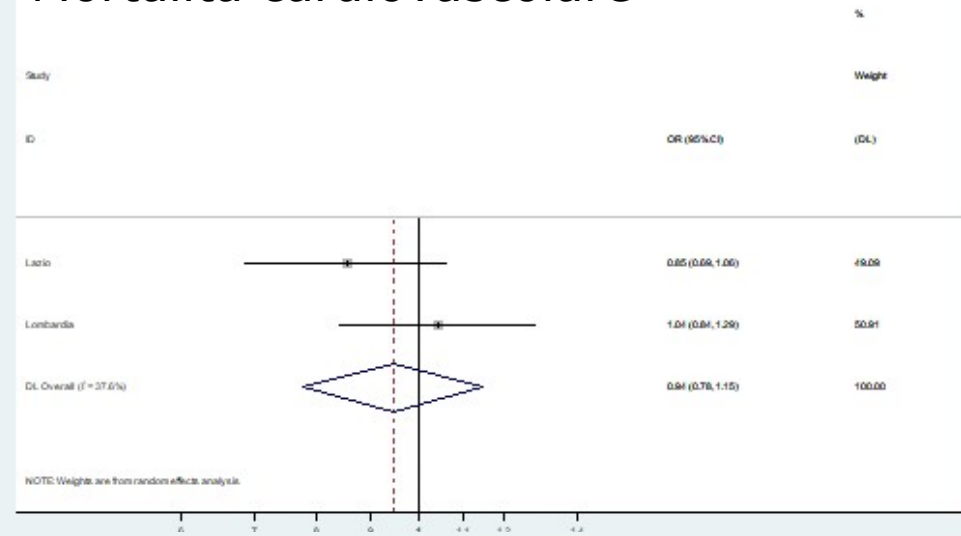


# Risultati: Meta-analisi per l'ultimo periodo in studio

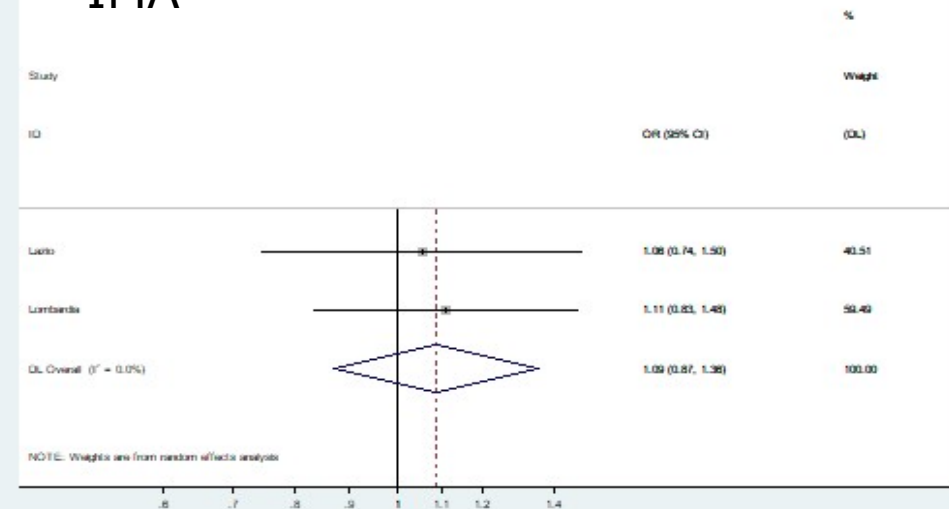
## Mortalità per tutte le cause



## Mortalità cardiovascolare

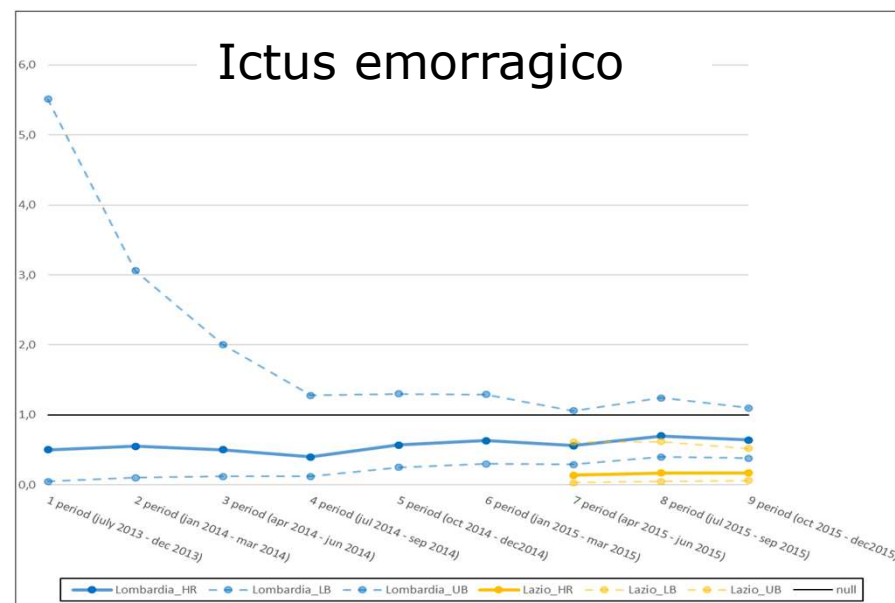
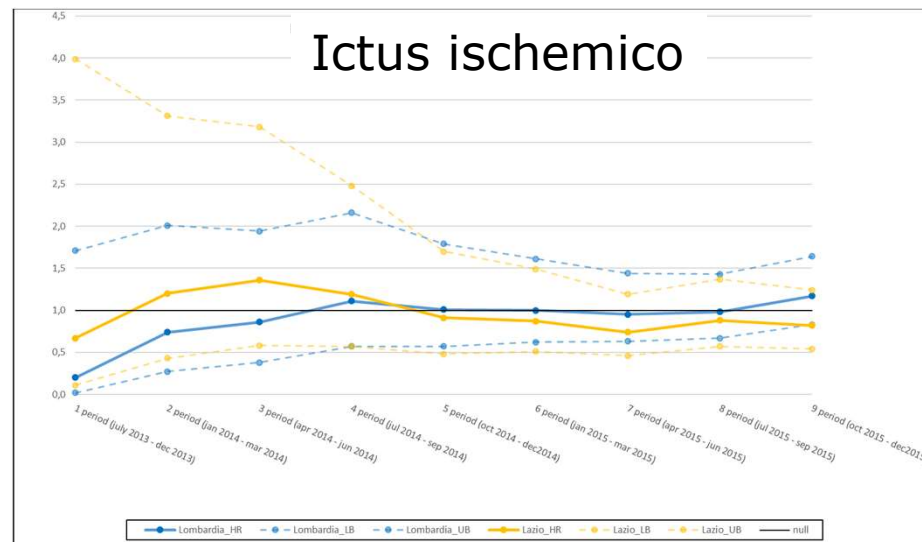
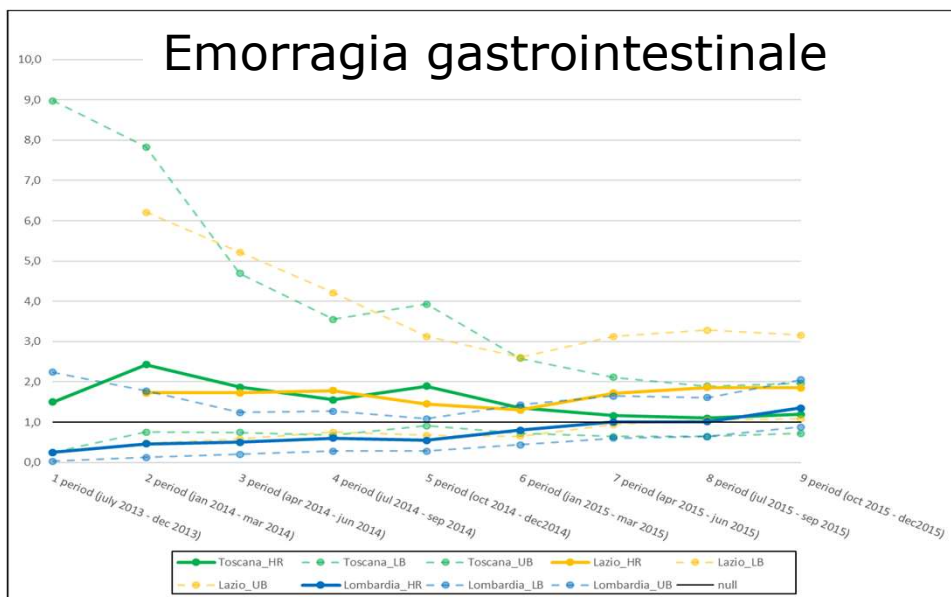


## IMA



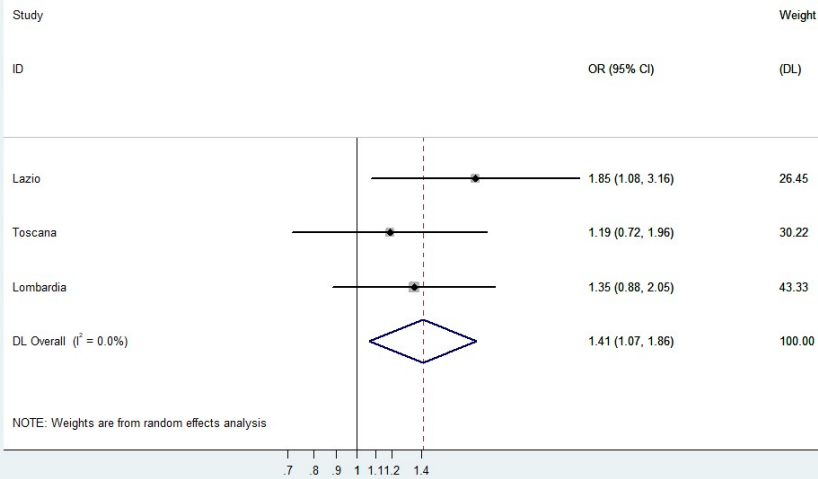


# Risultati: Emorragia gastrointestinale, Ictus ischemico, ictus emorragico

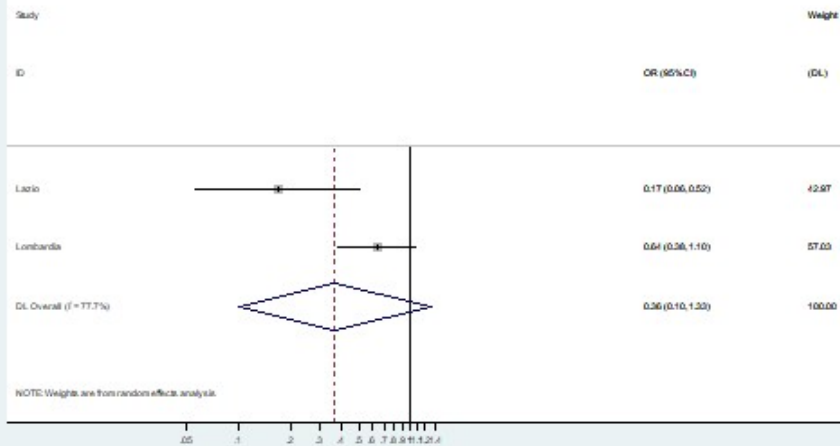


# Risultati: Meta-analisi per l'ultimo periodo in studio

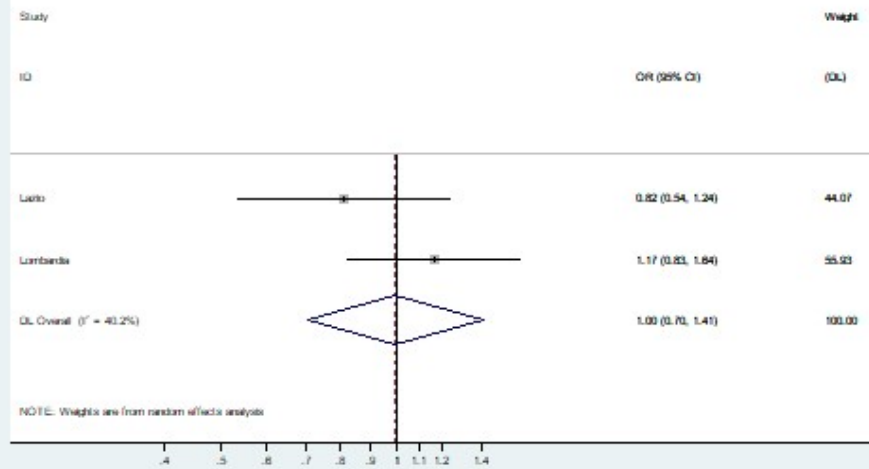
## Emorragia gastrointestinale









## Ictus emorragico



## Ictus ischemico



# Conclusioni

-  Dopo 18 mesi dalla autorizzazione dei NAO nella prevenzione in pazienti con FA, i **NAO e gli AVK vengono scelti come primo trattamento nella stessa misura, con una tendenza dei NAO di superare gli AVK**
-  Nell prevenzione della FA, l'uso dei NAO è associato ad un rischio di **mortalità totale, cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus ischemico** paragonabile a quello degli AVK
-  Il rischio di **ictus emorragico** risulta più basso per i NAO, ma il risultato è basato su numeri piccoli e non raggiunge significatività statistica
-  Si osserva un incremento del rischio di **emorragia gastrointestinale** negli utilizzatori dei NAO
-  **I risultati delle tre regioni** in studio sono sovrapponibili
-  Sarebbe utile valutare questo risultato con un **follow-up più lungo**

# Referenze: studio pilota sul Lazio

ORIGINAL RESEARCH



## Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: Pilot Implementation of a Near-Real-Time Monitoring Program in Italy

Flavia Mayer, BSc; Ursula Kirchmayer, BSc, MPH; Paola Coletta, MD; Nera Agabiti, MD; Valeria Belleudi, BSc; Giovanna Cappai, BSc; Mirko Di Martino, BSc, MSc, PhD; Sebastian Schneeweiss, MD, ScD; Marina Davoli, MD; Elisabetta Patomo, MD, DrPH

**Background**—Real-time monitoring is used to the ends of postmarketing observational research on newly marketed drugs. We implemented a pilot near-real-time monitoring program on the test case of oral anticoagulants. Specifically, we evaluated the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation secondary prevention during 2013-2015 in the Lazio Region, Italy.

**Methods and Results**—A cohort study was conducted using a sequential propensity-score-matched new user parallel-cohort design. Sequential analyses were performed using Cox models. Overall, 10 742 patients contributed to the analyses. Compared with vitamin K antagonists, direct oral anticoagulant use was associated with a reduction of all-cause mortality (0.81; 95% confidence interval [CI] 0.66-0.99), cardiovascular mortality (0.71; 95% CI 0.54-0.93), myocardial infarction (0.67; 95% CI 0.43-1.04), ischemic stroke (0.87; 95% CI 0.52-1.45), hemorrhagic stroke (0.25; 95% CI 0.07-0.88), and with a nonsignificant increase of gastrointestinal bleeding (1.26; 95% CI 0.69-2.30).

**Conclusions**—The present pilot study is a cornerstone to develop real-time monitoring for new drugs in our region. (*J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008034. DOI: 10.1161/JAHA.117.008034.)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907561/pdf/JAH3-7-e008034.pdf>

Per ulteriori informazioni: [u.kirchmayer@deplazio.it](mailto:u.kirchmayer@deplazio.it)

Studio finanziato nell'ambito del bando di farmacovigilanza multi-regionale su fondi AIFA 2014

