

# I piani terapeutici regionali e l'appropriatezza d'uso dei NAO

Giulio Formoso  
Anna Maria Marata  
ISS, 14 luglio 2016



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

Servizio Assistenza Territoriale  
Area Farmaco e Dispositivi Medici

# 1. Il contesto: studi su efficacia e sicurezza dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

- 4 molecole disponibili (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)
- Valutate attraverso RCT di non inferiorità vs warfarin nella fibrillazione atriale non valvolare e nel tromboembolismo venoso
- In questi RCT i NAO si sono dimostrati **non inferiori** al warfarin e in **alcuni casi superiori** su singoli indicatori (in particolare su ictus + embolie, emorragie maggiori ed emorragie intracraniche)
- I NAO sono invece generalmente meno sicuri del warfarin rispetto alle emorragie gastrointestinali

Numero di persone da trattare (**NNT** o **NNH**) con NAO invece che con warfarin per **evitare** (o **subire**) un evento: metanalisi di RCT registrativi

Esito	Pz con fibrillazione atriale non valvolare ‡	Pz con tromboembolismo venoso *
<b>Ictus + eventi embolici</b>	<b>137</b>	-
<b>Emorragie maggiori</b>	<b>157</b>	<b>149</b>
<b>Emorragie intracraniche</b>	<b>141</b>	<b>714</b>
<b>Emorragie gastrointestinali</b>	<b>100-358 #</b>	<b>625</b>
<b>Mortalità totale</b>	<b>244</b>	<b>1.000</b>
<b>Mortalità cardiovascolare</b>	<b>500</b>	-
<b>Tromboembolismo venoso</b>	-	<b>417</b>
<b>Embolia polmonare fatale</b>	-	<b>10.000</b>

## NUMERI PIUTTOSTO ALTI

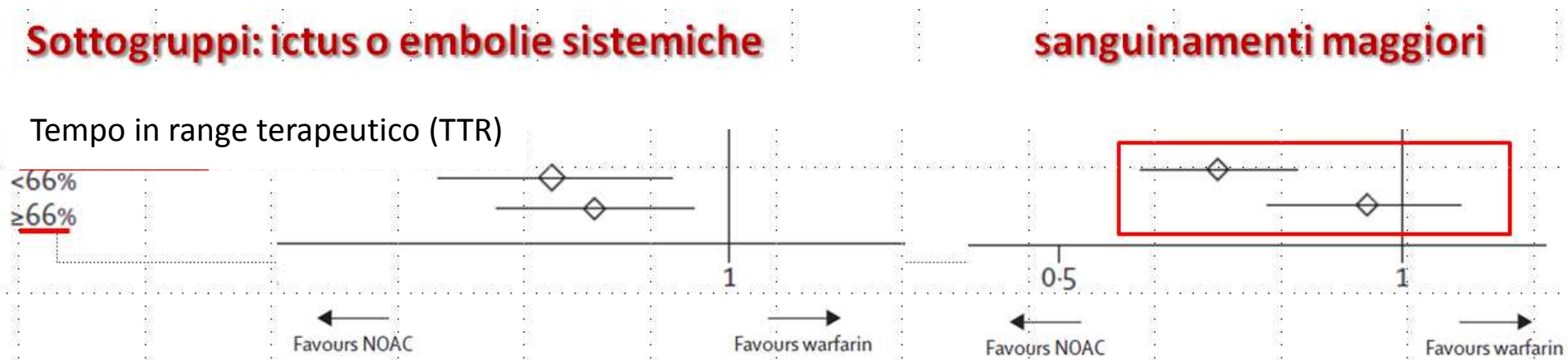
‡Dentali F et al. Circulation 2012;126:2381-91

\*Van Der Hulle T et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2013;12: 320–8

# calcolati dai singoli studi registrativi

# Tempo in range terapeutico (TTR) con warfarin: una variabile importante nel confronto con i NAO

Pazienti con fibrillazione atriale non valvolare



**Il vantaggio dei NAO sui sanguinamenti maggiori  
c'è solo nei centri con un basso TTR**

# Stime regionali per l'Emilia-Romagna dei costi annui delle terapie anticoagulanti (per singolo paziente)

	Stima costo medio annuo terapia (€)
Warfarin (comprese le spese legate al monitoraggio INR)	150
NAO (costi ospedalieri – acquisti regionali)	785

Valutare:

- i possibili vantaggi dei farmaci più costosi
- rispetto alle opportunità terapeutiche cui si rinuncia in altre aree cliniche

# NAO e AVK: vantaggi a confronto (in particolare per l'uso cronico)

## NAO

- La non necessità di monitoraggio può essere vantaggiosa per alcuni pazienti
- Mancanza di interazioni col cibo e in generale minori interazioni farmacologiche
- Minor incidenza di sanguinamenti maggiori, di emorragie intracraniche e di ictus + embolie
- Dabigatran: possibilità di antagonizzare l'effetto

## AVK

- Monitoraggio periodico può essere un importante valore aggiunto clinico in alcune categorie di pazienti (richiede sforzo limitato)
- Disponibilità di test di laboratorio affidabili per monitorare la coagulazione
- Possibilità di antagonizzare l'effetto
- Minor incidenza di sanguinamenti del tratto GI
- Costi limitati

## **2. Piani terapeutici regionali e documenti di indirizzo: strumenti di governo clinico?**

L'esperienza della  
Regione Emilia-Romagna

# Promozione dell'appropriatezza prescrittiva in Emilia-Romagna: gruppo regionale sui NAO nella fibrillazione atriale non valvolare

**Costituito nel 2012 (e rinominato nel 2016)** con esperti della coagulazione, cardiologi, internisti, medici di pronto soccorso, di direzione sanitaria e di medicina generale, laboratoristi, farmacologi, farmacisti

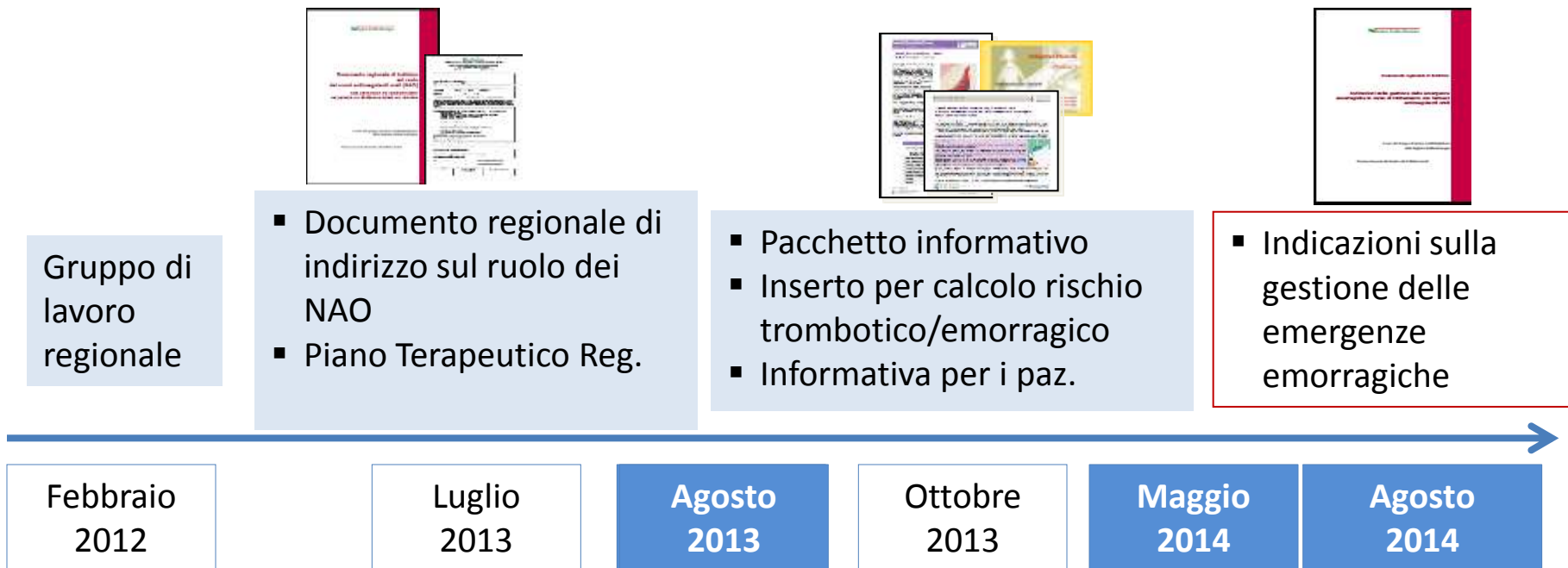
**Condivisa la necessità di:**

- un **documento di indirizzo** su appropriatezza d'uso dei NAO nella fibrillazione atriale non valvolare (FANV)
- un **piano terapeutico regionale** per facilitare la promozione e il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva

Dopo la pubblicazione nel 2013 del documento di indirizzo, non ci sono più stati incontri del gruppo regionale per circa un anno e mezzo: il monitoraggio e la condivisione dell'andamento prescrittivo ne hanno grandemente sofferto



# I nuovi anticoagulanti orali



Def. dei centri prescrittori  
**(60)**  
+  
Piano Ter. Reg. cartaceo

Disponibile Piano Ter. Reg. informatizzato

Ringraziamenti: D.ssa AM Marata

# Emilia-Romagna: piano terapeutico NAO (FANV)

## CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI (criteri di elezione) **TEMPO IN RANGE TERAPEUTICO**

- paziente già in trattamento con AVK\***
    - difficoltà logistico organizzative
    - necessità di dosi di AVK < 8,25 mg/sett per warfarin e di 6 mg/sett per acenocumarolo
    - pregressa emorragia maggiore in corso di INR sovratrapeutico
    - pregressa emorragia intracranica
  - nuovo trattamento con anticoagulanti orali**
    - paz.in FA trattati solo con ASA
    - difficoltà logistico organizzative
    - condizioni cliniche che rendono gravosa o non accettabile la terapia con AVK
    - paz. ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK
    - pregressa emorragia intracranica
    - FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica
    - Nessuna delle precedenti
- Percentuale Time in Therapeutic Range (TTR\*)

## MOTIVI PER LA SCELTA DI UN NAO

## ALTRE CARATTERISTICHE

- Trattamenti associati:  ASA  (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)
- pregressa emorragia maggiore gastrointestinale
- VFG < 30 ml/min  VFG fra 30-50 ml/min  VFG > 50 ml/min
- prima prescrizione
- prosecuzione cura

# Piani terapeutici Emilia-Romagna, 2015: pazienti **naive** (che iniziano un anticoagulante)

**Documento regionale di indirizzo  
sul ruolo  
dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)**

*nella prevenzione del cardioembolismo  
nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare  
della Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

← Obiettivo 2015:  
30% di pz che iniziano  
direttamente un NAO

Lo switch è indicato nel documento regionale se:	% pz naive
<b>Pazienti in FA trattati solo con ASA</b>	<b>51%</b>
<b>Difficoltà logistico-organizzative</b>	<b>38%</b>
FANV nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione	14%
Condizioni cliniche che rendono gravosa AVK	12%
Pazienti alto rischio interazioni con AVK	3%
Pregressa emorragia intracranica	2%

# Piani terapeutici FANV Emilia-Romagna, 2015: pazienti che sono già stati in trattamento con AVK (**switch**)

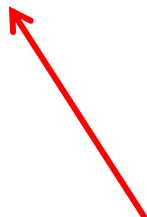
## Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)

*nella prevenzione del cardioembolismo  
nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare  
della Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Obiettivo 2015:  
 $\leq 5\%$  di pz da AVK a NAO

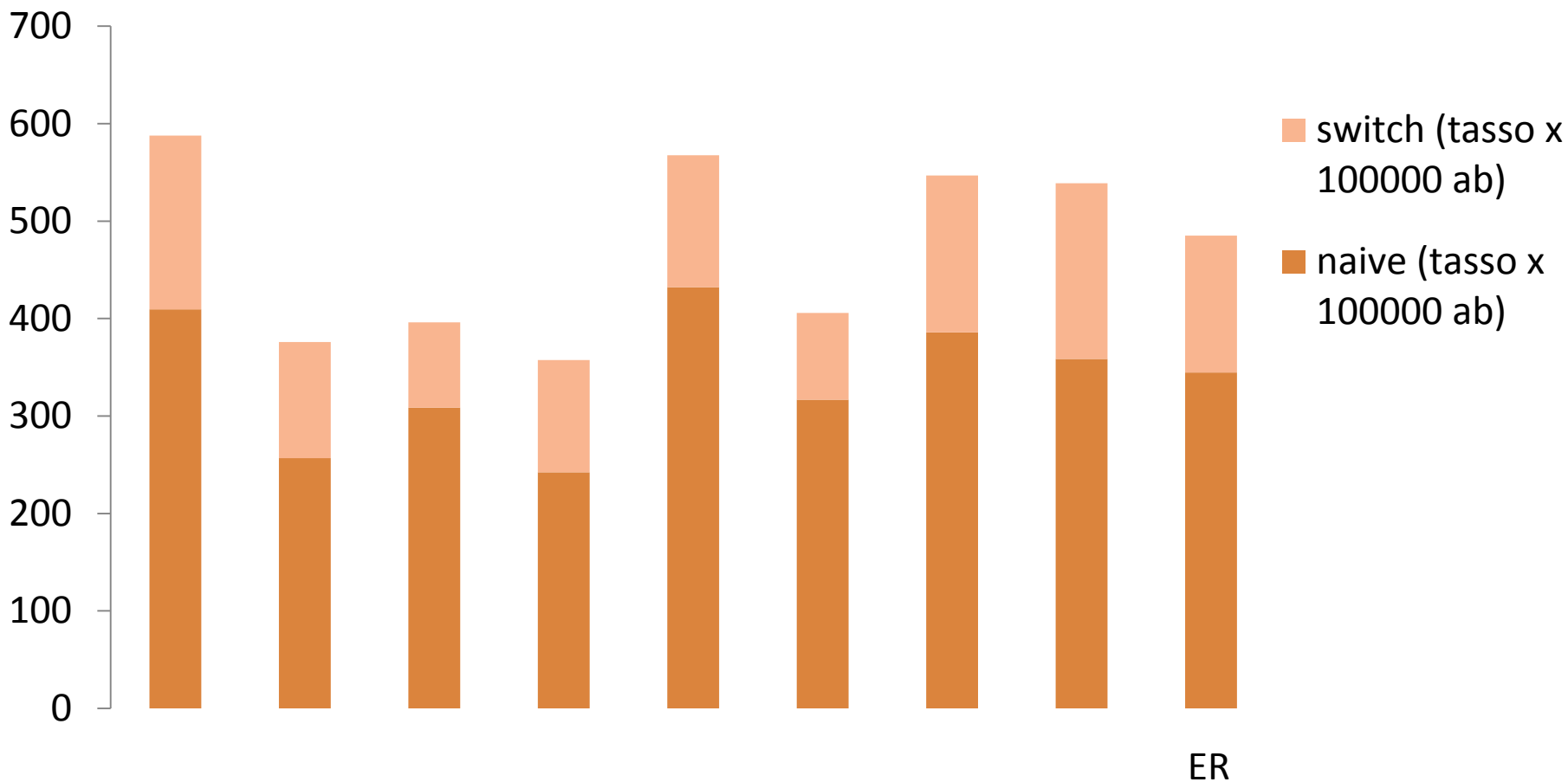


### Lo switch è indicato nel documento regionale se:

<b>Difficoltà logistico-organizzative</b>	<b>46%</b>
<b>Pz mal controllati (TTR &lt; 60% o % controlli in range &lt; 50%)</b>	<b>44%</b>
Pregressa emorragia maggiore con INR sovrat terapeutico	4,5%
Necessità dosi AVK < 8,25 mg/sett (warfarin)	4%

# Emilia-Romagna: nuovi pz che hanno usato NAO nel 2015

## variabilità tra ASL nei pz «switch» e «naive»



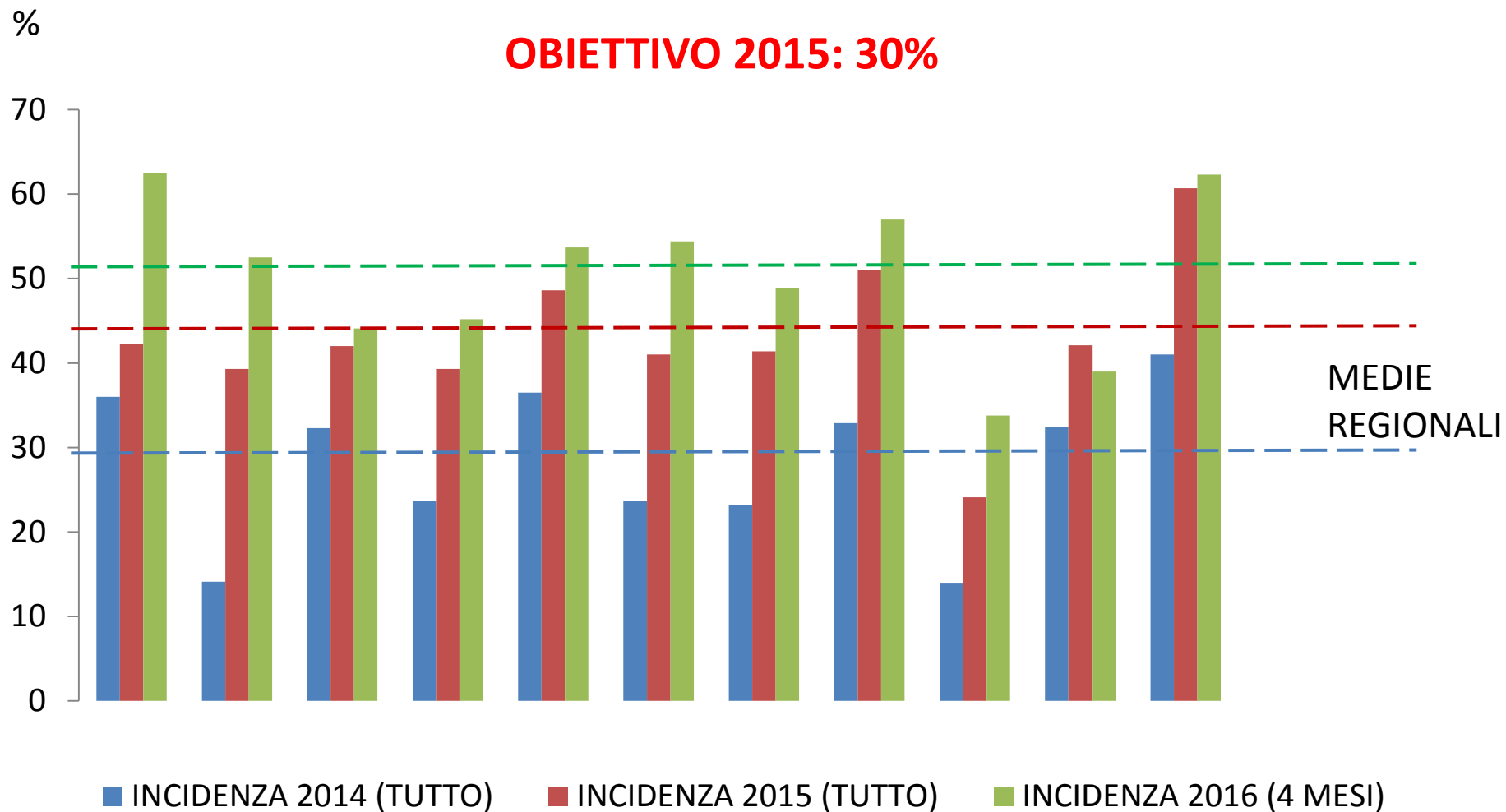
Su 100 pazienti che usano NAO, 29 sono “switch” da AVK e 71 sono “naive”

Su 100 pazienti che usavano AVK, circa 6 passano a NAO

# Emilia-Romagna: % dei «nuovi» pazienti che iniziano NAO su totale dei pazienti che iniziano un anticoagulante

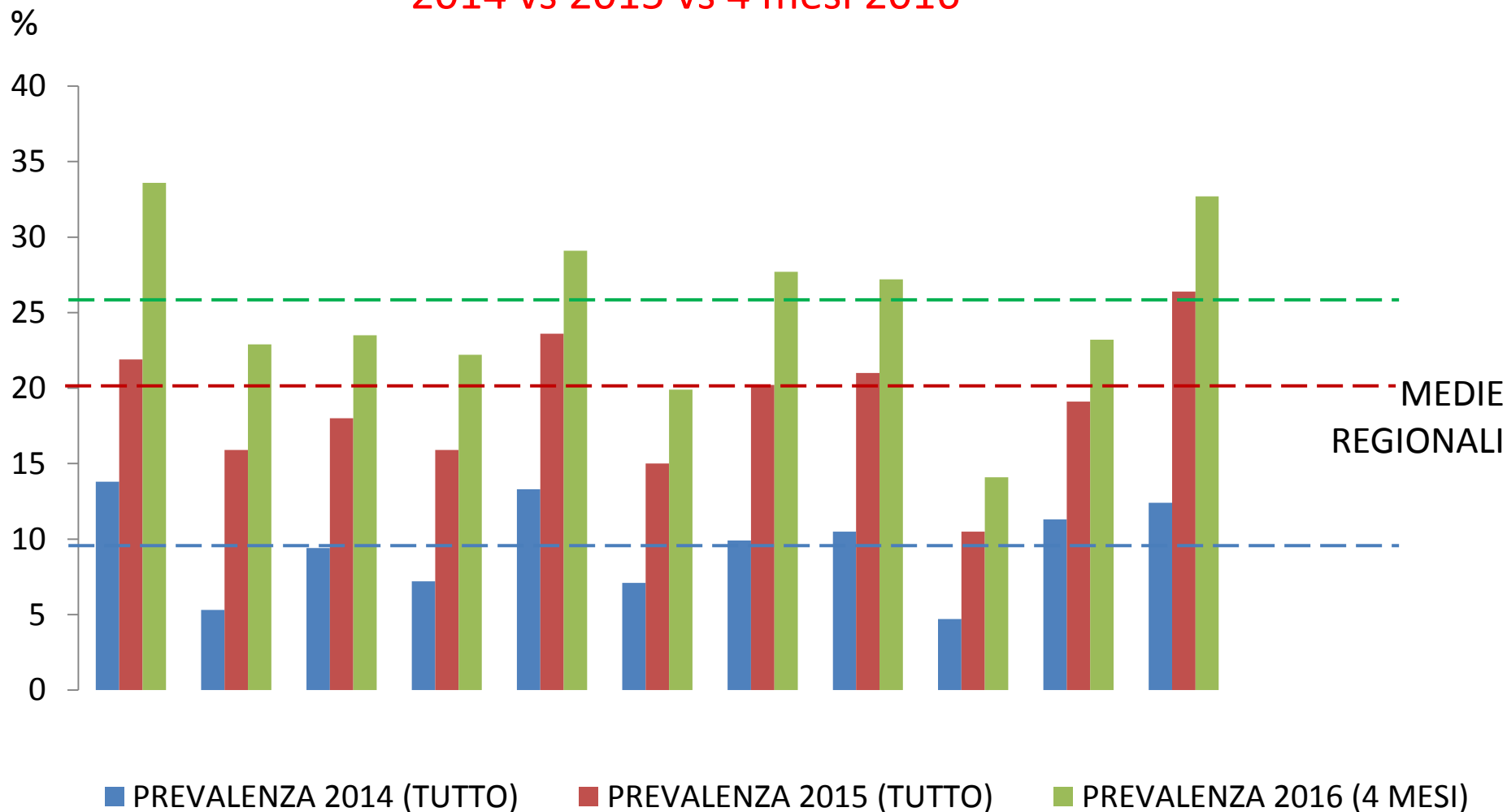
2014 vs 2015 vs 4 mesi 2016

**OBIETTIVO 2015: 30%**

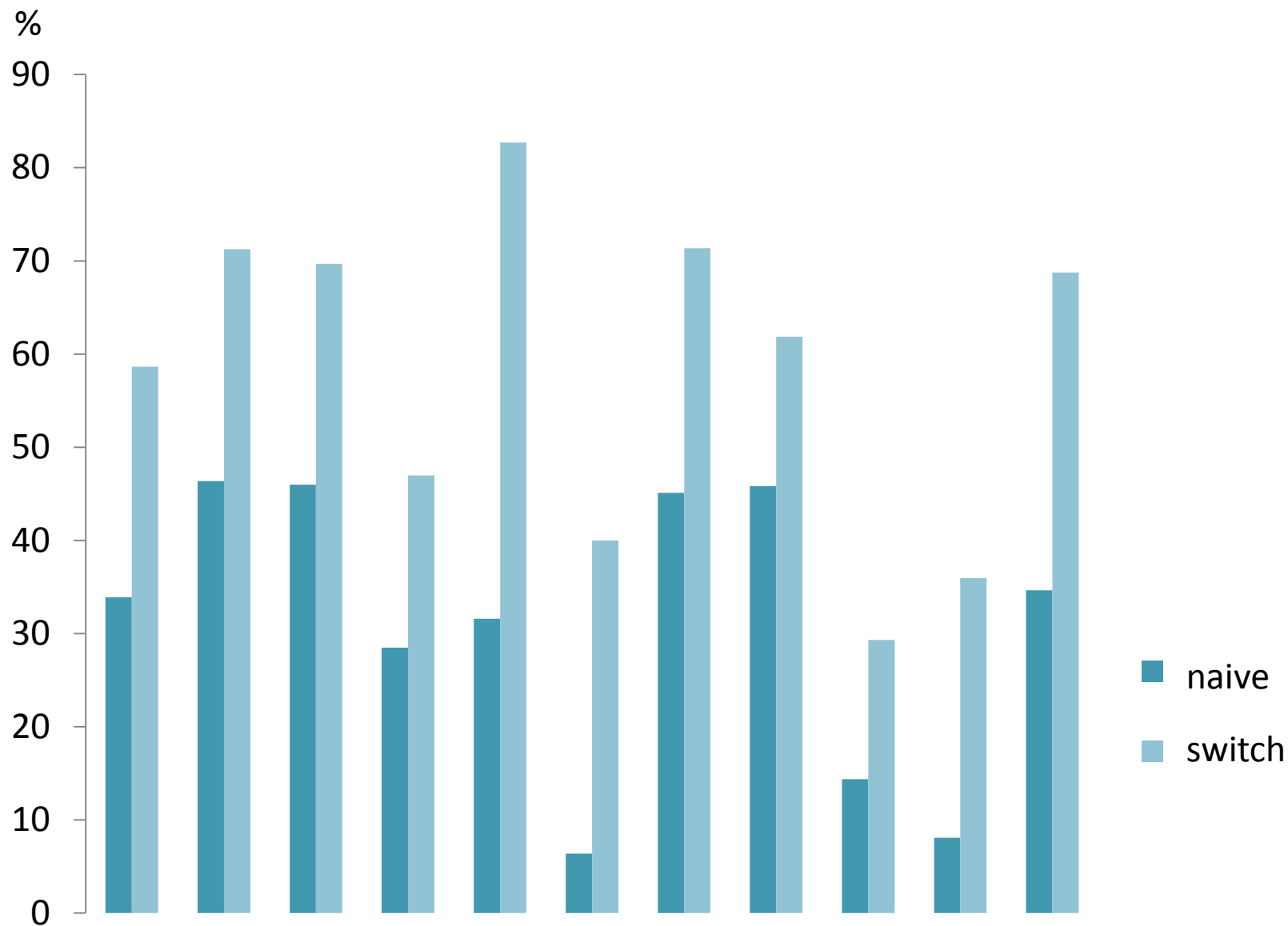


# Emilia-Romagna: % dei pazienti che usano NAO su totale dei pazienti che usano un anticoagulante

2014 vs 2015 vs 4 mesi 2016



# Criteria di prescrizione dei NAO in Emilia-Romagna (4 mesi 2016): variabilità tra le ASL nelle **difficoltà logistico-organizzative**





# Dati dai piani terapeutici: tra bisogni reali e appropriatezza prescrittiva

- **Difficoltà logistico-organizzative:** reali o assecondate le preferenze dei pazienti? Quale il ruolo dei clinici?
- Riferito un numero elevato di pz senza un buon **controllo** con AVK
- Riferito che molti dei pazienti naive sarebbero trattati **solo con ASA**
- Gruppo regionale 2016 e **governo dell'appropriatezza: condivisione con i clinici ma anche definizione di un tetto** (obbligo di non superare la quota di nuovi pazienti del 2015)

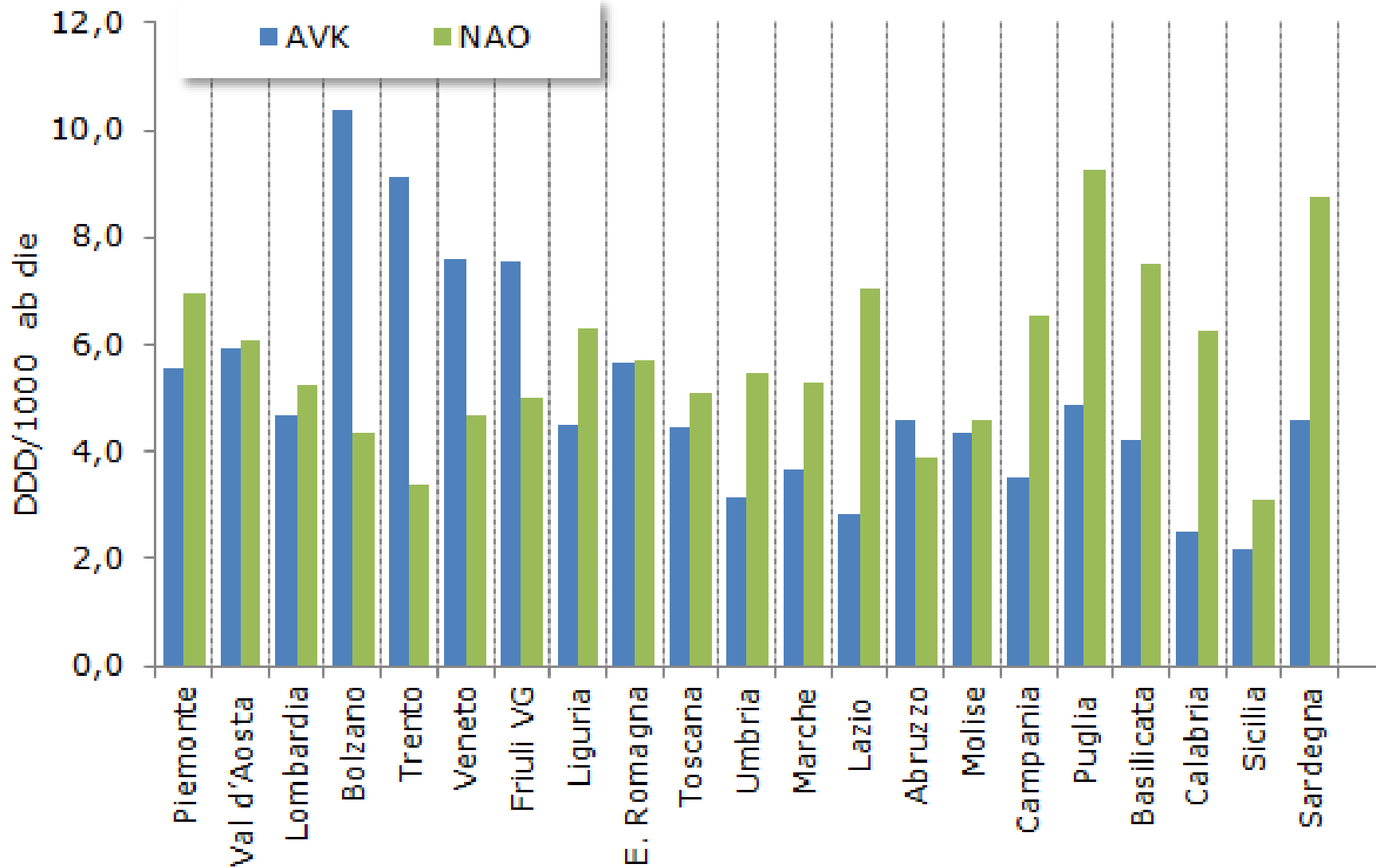
### **3. Andamento prescrittivo dei NAO (e degli AVK) in Italia**

# Prescrizione NAO e AVK in Italia: dati OSMED 2014 e 2015

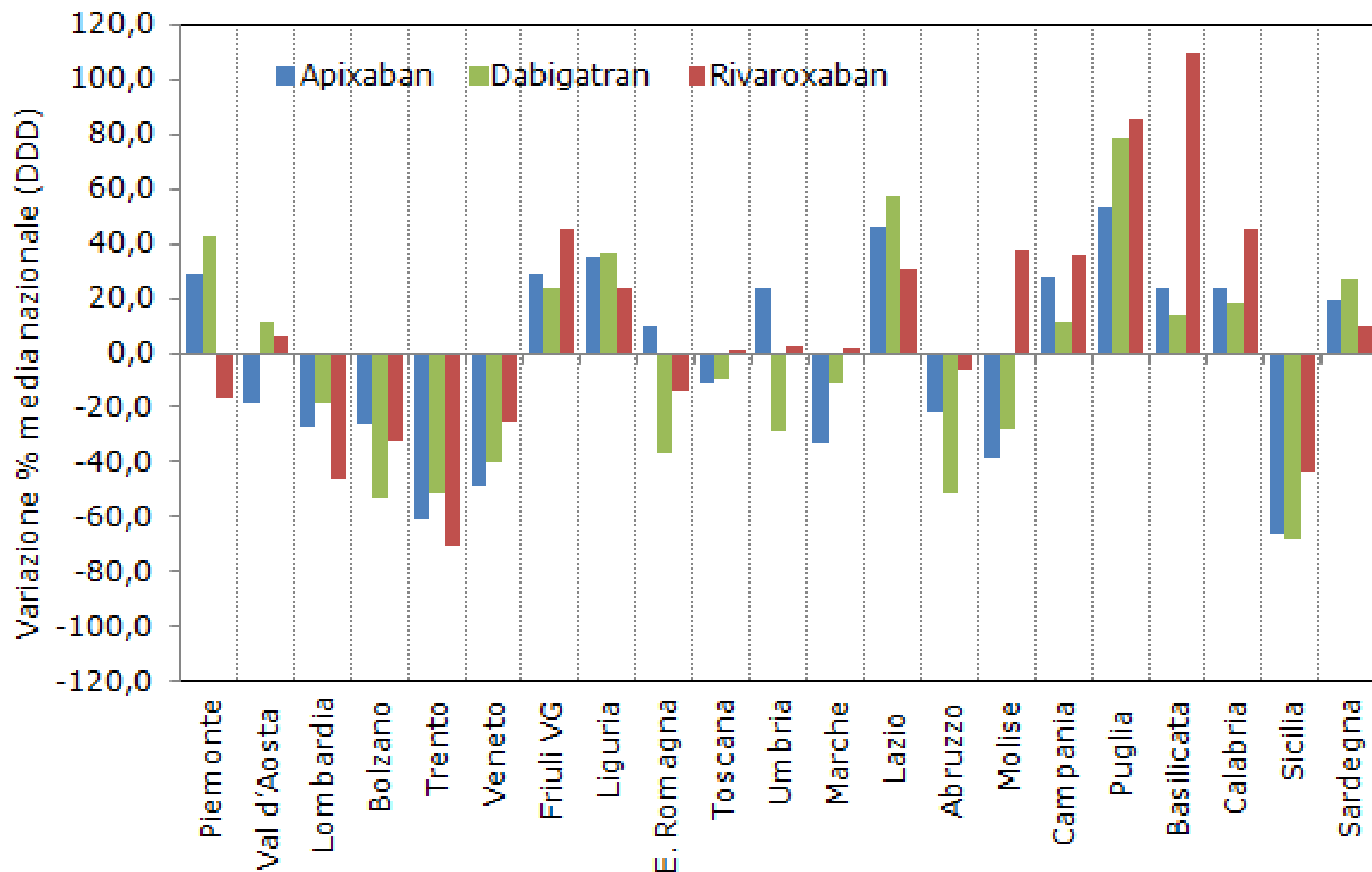
	DDD (milioni)			Spesa (milioni)		
	2014	2015	Differenza mil. DDD (%)	2014	2015	Differenza (milioni di €)
<b>NAO</b>	60,0	134,1	<b>+74,1</b> (+124 %)	91,2	181,3	<b>+90,1</b>
<b>AVK</b>	145,1	135,3	<b>-9,8</b> (-7 %)	16,5	15,3	-1,2

- Per i NAO spesi nel 2015 circa 90 milioni in più rispetto al 2014, pari a 74 milioni di dosi giornaliere in più
- 10 di questi 74 milioni di dosi sembrano aver sostituito altrettante dosi di AVK, mentre i rimanenti 64 sembrano aver aumentato il ricorso all'anticoagulazione
- Occorre valutare quanto dell'aumento prescrittivo osservato sia andato a soddisfare un bisogno esistente ...
- ... e quale sia il costo-opportunità di queste scelte prescrittive: stiamo rinunciando a delle opportunità terapeutiche in altre aree cliniche mettendo 90 milioni in più sui NAO, considerando che esiste una valida alternativa?

# Ampia variabilità regionale nell'uso di NAO e AVK (2015)



# Variabilità regionale nella scelta delle molecole (NAO, 2014) scostamenti dalla media nazionale



# Conclusioni: valore aggiunto dei farmaci e gestione delle risorse

- I NAO sono farmaci con un buon profilo di efficacia e sicurezza, ma il loro valore aggiunto è limitato (in molti casi) dall'esistenza di un'**alternativa terapeutica efficace** e sicura e dal costo notevolmente inferiore
- In altre aree cliniche (ad esempio, epatite C) esistono farmaci estremamente costosi ma che non hanno alternative paragonabili per efficacia e sicurezza
- Necessario considerare quale può essere l'**utilizzo ottimale delle risorse disponibili** per massimizzare lo stato di salute della popolazione (qualche NAO in meno e qualche nuovo antivirale per HCV in più?)

# Conclusioni: piani terapeutici e condivisione con i clinici

La **condivisione** con i clinici di criteri di appropriatezza:

- può essere molto importante per limitare l'uso inappropriato o anche non sostenibile delle risorse disponibili
- meglio se affiancata da indicazioni di budget (condivise)
- richiede molto impegno

Le **informazioni dai piani terapeutici** possono essere importanti:

- per avere informazioni su appropriatezza di uso
- come base di discussione per definire obiettivi regionali e aziendali

## GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

---

<i>Barbagallo Maria</i>	<i>Anestesista, AO Parma</i>
<i>Bianchi Simona</i>	<i>Direttore di Presidio, AUSL Romagna</i>
<i>Centenaro Giovanni</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Piacenza</i>
<i>Colombo Antonia</i>	<i>Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati</i>
<i>Coniglio Carlo</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Bologna</i>
<i>Cosmi Benilde</i>	<i>Esperto della coagulazione, AOU Bologna</i>
<i>Croci Ezio</i>	<i>Laboratorista, AUSL Piacenza</i>
<i>Cuppini Patrizia</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Romagna</i>
<i>Di Pasquale Giuseppe</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>
<i>Ermini Giuliano</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Bologna</i>
<i>Formoso Giulio</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Galvani Marcello</i>	<i>Cardiologo AUSL Romagna</i>
<i>Imberti Davide</i>	<i>Internista AUSL Piacenza</i>
<i>Lazzari Antonella</i>	<i>Medico di Medicina Generale AUSL Romagna</i>
<i>Legnani Cristina</i>	<i>Laboratorista, AOU Bologna</i>
<i>Magnacavallo Andrea</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Piacenza</i>
<i>Manfredini Roberto</i>	<i>Internista AOU Ferrara</i>
<i>Manotti Cesare</i>	<i>Dirigente medico AOU Parma</i>
<i>Manotti Paolo</i>	<i>Cure primarie AUSL Reggio Emilia</i>
<i>Marata Anna Maria</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Marietta Marco</i>	<i>Esperto della coagulazione AOU Modena</i>
<i>Montella Maria Teresa</i>	<i>Servizio Ospedali, RER</i>
<i>Navazio Alessandro</i>	<i>Cardiologo AUSL Reggio Emilia</i>
<i>Negri Giovanna</i>	<i>Farmacista, AUSL Parma</i>
<i>Ongari Maurizio</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>
<i>Orselli Leo</i>	<i>Cardiologo specialista ambulatoriale AUSL Bologna</i>
<i>Pazzaglia Maria</i>	<i>Medico d'urgenza, AUSL Romagna</i>
<i>Piovaccari Giancarlo</i>	<i>Cardiologo AUSL Romagna</i>
<i>Poletti Giovanni</i>	<i>Laboratorista Area Vasta Romagna</i>
<i>Procaccianti Gaetano</i>	<i>Neurologo, AUSL Bologna</i>
<i>Silvestri Annarita</i>	<i>Medico di medicina trasfusionale, AUSL Bologna</i>
<i>Tirafferri Eros</i>	<i>Esperto della coagulazione AUSL Romagna</i>
<i>Trapanese Maria</i>	<i>Servizio Assistenza Territoriale RER</i>
<i>Urbinati Stefano</i>	<i>Cardiologo AUSL Bologna</i>