



Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi

Commento della SISSET al concept paper di AIFA sui nuovi anticoagulanti orali

Il concept paper relativo ai nuovi farmaci anticoagulanti orali merita da parte del Comitato Esecutivo della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET), alcune considerazioni di ordine generale che riguardano, oltre a dabigatran etexilato e rivaroxaban, anche apixaban, nei riguardi del quale il CHMP dell'EMA ha emesso opinione positiva circa l'indicazione per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

1) Tutti i nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOACs) presentano, rispetto ai vecchi anti-vitamina K (AVK), una serie di vantaggi che apportano un notevole beneficio clinico potenziale.

La pronta rapidità di azione, l'assenza di interazione con le abitudini alimentari, e l'interazione con una serie molto limitata di altri farmaci sono di ovvia interpretazione, ma a questi vantaggi se ne aggiungono altri, più direttamente legati al loro meccanismo d'azione. I NOACs non causano riduzione dei livelli dei fattori anticoagulanti naturali proteina C ed S, permettendone il fisiologico funzionamento a livello capillare e prevenendo così la comparsa, in soggetti carenti di tali proteine su base ereditaria od acquisita, di necrosi cutanea (coumadin-induced skin necrosis) e di manifestazioni occlusive del microcircolo in altri distretti. Osteocalcina e proteina Gla della matrice (Gla matrix protein, MGP), due proteine vitamina K-dipendenti, giocano un ruolo importante nel metabolismo osseo. I pazienti in trattamento cronico con AVK presentano un rischio aumentato di fratture ossee, particolarmente rilevante nel paziente anziano (<http://www.drugs.com/news/warfarin-raises-bone-fracture-risk-1705.html>). Non influenzando i livelli di tali proteine, è molto improbabile che i NOACs possano avere un effetto simile. Il trattamento prolungato con AVK può esitare in fenomeni di calcificazione vascolare (Danziger J. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1504-10). E' molto probabile che anche questo effetto collaterale indesiderato non si verifichi con i NOACs, dato che la riduzione di MGP è il principale imputato per tale fenomeno (Palaniswamy C, et al. Clin Cardiol 2011;34:74-81). Le emorragie intracraniche si verificano con una marcata minor frequenza con i NOACs che con il warfarin (NNT per anno nei vari studi compreso tra 135 e 160), ed è noto che tale evento può accadere anche in corretto range terapeutico con il warfarin; la riduzione della MGP è fortemente indiziata nella sua patogenesi (Esmon CT. Thromb Res 2012; 130:S41-S43). I NOACs agiscono non solo su trombina/fattore Xa in fase libera, ma neutralizzano anche trombina/fattore Xa legati alla fibrina. Inoltre, rivaroxaban e apixaban sono in grado di inibire anche il fattore Xa nel complesso della protrombinasi, che non può invece essere inattivato da eparina (UFH o LMWH) o fondaparinux. Queste proprietà potrebbero essere vantaggiose per limitare l'estensione del trombo, qualora questo si verifichi, ed evitare fenomeni di riuclusione a seguito di fibrinolisi endogena o farmacologica.

2) Nonostante i vantaggi teorici summenzionati, il vantaggio reale in termini di efficacia dei nuovi farmaci rispetto al warfarin nella fibrillazione atriale è relativamente modesto (NNT per anno > 170) ed in termini di sicurezza (emorragie maggiori e/o clinicamente rilevanti) perde significatività statistica con l'esclusione delle evenienze emorragiche intracraniche. Inoltre, almeno per dabigatran e rivaroxaban, l'analisi dei trial relativi condotta dalla FDA (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf> e <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm270796.pdf>)

evidenzia come la qualità del trattamento con warfarin influenzi in misura decisiva il confronto con i NOACs. Mentre per dabigatran 150 mg b.i.d. il vantaggio in termini di sicurezza è limitato ai soli pazienti che abbiano in warfarin un tempo in range terapeutico di INR (TTR) inferiore al 59%, i vantaggi in termini di efficacia del dosaggio maggiore ed in termini di sicurezza del dosaggio inferiore perdono significatività statistica qualora i pazienti in warfarin abbiano un TTR \geq 67%. Analogamente per rivaroxaban, il vantaggio in termini di efficacia (popolazione per protocollo, PPP) scompare al confronto di pazienti in warfarin che abbiano un TTR \geq 68% con una tendenza alla superiorità del warfarin per TTR più alti. Un'analisi secondaria dello studio Re-ly ha dimostrato la superiorità del warfarin rispetto al dabigatran per il composto di eventi cardiovascolari (ictus,

embolia sistemica, embolia polmonare, infarto miocardico e morte cardiovascolare) e morte per qualsiasi causa quando il TTR è > 72% (*Wallentin L et al. Lancet 2010;376:975-83*). La FDA non ha ancora prodotto un documento di valutazione dei dati dello studio Aristotle, ma è suggestivo notare come per gli oltre 7000 pazienti arruolati in Europa non vi sia vantaggio statisticamente significativo per apixaban né in termini di efficacia né in termini di sicurezza.

Questi dati meritano una riflessione, poiché il valore medio di TTR riscontrato nei Centri Trombosi afferenti alla Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), che monitorano gli AVK in una quota molto ampia di pazienti italiani, è > 70% (anno 2011). Un'analisi di costo-efficacia svedese recentemente pubblicata (*Davidson T, et al. Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs157*) ha elaborato un modello di simulazione per un paziente fibrillante di 65 anni sottoposto a trattamento anticoagulante per 20 anni, dimostrando un costo incrementale di 7742 euro per QALY con dabigatran (prezzo giornaliero in Svezia di 2.82 euro) rispetto a warfarin. Peraltro, nonostante che i centri svedesi coinvolti nello studio Re-ly avessero un TTR medio del 74%, questi autori hanno adottato per il loro modello le frequenze di ictus, embolia sistemica ed eventi emorragici maggiori osservate nel quartile più alto di TTR, senza utilizzare le più basse frequenze osservate con warfarin per gli altri eventi cardiovascolari e senza modellare gli effetti nulli del dabigatran per i centri con la più alta qualità di monitoraggio del INR. E' pertanto evidente che nonostante l'accordo metodologico nella valutazione dei costi locali, è ancora irrisolto il problema della valutazione degli effetti del trattamento quando questi si basano su dati ottenuti in pazienti di altri paesi che non riflettono gli standard di trattamento locali (*Reed SD. Eur Heart J 2012;doi:10.1093/eurheartj/ehs204*).

3) Al momento attuale, i NOACs non hanno antidoto la cui efficacia sia stata comprovata in clinica. L'assenza di antidoto in caso di sanguinamento è di particolare rilevanza in caso di pazienti che abbiano una ridotta clearance del farmaco, come i soggetti anziani o con insufficienza renale cronica. Oltre alla trasfusione di sangue e di piastrine (nei casi, si presume, di contemporanea assunzione di aspirina), il "reversal" dell'anticoagulazione è stato condotto con plasma fresco congelato, crioprecipitato, fattore VII ricombinante attivato, dialisi (dabigatran) e, nei paesi dove disponibili, concentrati del complesso protrombinico. Questi ultimi sono disponibili in Italia, ed insieme alla somministrazione di vitamina K permettono la rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante del warfarin in caso di emorragia maggiore non altrimenti controllabile (*Imberti D, et al. J Thromb Thrombolysis 2012; doi 10.1007/s11239-012-0817-4*). Poiché eventi emorragici maggiori si verificheranno anche con l'introduzione dei NOACs nella pratica clinica italiana, è assolutamente necessario che il Pronto Soccorso degli ospedali possa giovare di test di laboratorio specifici per ciascun NOACs e disponibili 24 ore su 24 per accertare il grado di anticoagulazione. Le succitate analisi della FDA hanno infatti dimostrato che la probabilità di emorragia maggiore aumenta con le concentrazioni plasmatiche di dabigatran e di rivaroxaban. Passando dal 10° al 90° percentile della distribuzione dei livelli plasmatici di dabigatran al nadir (23-238 ng/mL), la probabilità di un sanguinamento potenzialmente fatale entro un anno aumenta da 0.27% a 1.82%. Analogamente, per rivaroxaban è stata osservata un aumento di circa 4 volte dell'incidenza di emorragia maggiore (definizioni TIMI o ISTH) col passaggio dal quartile più basso al più alto della distribuzione dei valori di tempo di protrombina al nadir della concentrazione plasmatica. Fattori quali una ridotta funzionalità renale (30-50 ml/min CLCr), età ≥ 75 anni, basso peso corporeo < 50 kg, co-somministrazione di potenti inibitori della P-glicoproteina (ad es. amiodarone, chinidina o verapamil) sono associati ad un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran. Una ridotta funzionalità epatica, la co-somministrazione di inibitori della P-glicoproteina e del CYP3A ed un basso peso corporeo sono anche associati ad un aumento dei livelli plasmatici di rivaroxaban. Recentemente, l'EMA ha approvato un aggiornamento della RCP di dabigatran etexilato che suggerisce l'utilizzo del tempo di trombina su plasma diluito (dTT), del tempo di coagulazione con ecarina (ECT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento, con l'indicazione dei valori di soglia al tempo di valle associati ad un aumentato rischio di sanguinamento (200 ng/ml per il dTT, ECT ratio = 3.0, aPTT ratio = 2.0). Per una più

dettagliata descrizione dell'impiego di questi test e dell'attività anti-Xa per rivaroxaban ed apixaban si rimanda altrove (*Tripodi A. Thromb Res 2012;130:S95-S97*). Va da sé che la misura del livello di anticoagulazione si renderà necessaria anche nel caso di interventi chirurgici (*Warkentin TE, et al. Blood 2012;119:2172-4*): la stima del filtrato glomerulare e la dilazione dell'intervento sulla base di esso non sono che surrogati molto imperfetti della misura diretta del grado di anticoagulazione.

4) Una porzione minoritaria dei pazienti in terapia con AVK presenta una labilità importante del INR (TTR < 50%). Per questi pazienti i NOACs rappresentano un'opportunità imprescindibile di miglioramento del trattamento anticoagulante (laddove non sussistano controindicazioni al loro impiego). Anche per pazienti che soffrano un evento emorragico maggiore in range terapeutico di INR è presumibile un vantaggio dal passaggio al trattamento con i NOACs. Un numero maggiore di pazienti fibrillanti con l'indicazione alla anticoagulazione non viene di fatto trattato per difficoltà logistiche inerenti al monitoraggio di laboratorio, ed anche per questi pazienti i NOACs costituiscono un'alternativa di gran lunga superiore alla terapia antiaggregante piastrinica (*Connolly SJ, et al. New Engl J Med 2011;364:806-17*). Peraltro, nella maggior parte dei casi, la motivazione al mancato trattamento anticoagulante di chi ne avrebbe necessità risiede molto probabilmente nel timore dell'emorragia maggiore, particolarmente nel paziente anziano. A conferma di ciò, un'indagine condotta negli USA ha osservato che a partire dall'ultimo trimestre del 2010 (data di introduzione del dabigatran) e durante l'intero 2011, l'utilizzo del dabigatran nei pazienti fibrillanti è aumentato dal 4% al 17%, mentre quello del warfarin è sceso dal 56% al 44%, senza alcuna variazione della frazione (40%) di pazienti non trattati (*Kirley K, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:615-21*). Sebbene manchino dati specifici, il rischio emorragico dei NOACs aumenta con l'avanzare dell'età, e gli score di rischio emorragico, quale ad esempio l'HAS-BLED, risultano di scarsa utilità decisionale dato che la maggior parte dei parametri considerati sono identici a quelli utilizzati per la valutazione del rischio embolico. Per la rimanente quota di pazienti fibrillanti in terapia con AVK, il passaggio ai NOACs permetterebbe l'abbandono del monitoraggio di laboratorio; va peraltro rilevato che le linee guida del ACCP del 2012 già suggeriscono (grado di raccomandazione 2B) per i pazienti in terapia con AVK ed INR stabile nel tempo il passaggio ad intervalli di 3 mesi per il controllo di laboratorio (*Holbrook A, et al. Chest 2012;141:e152S-e184S*). La variazione inter-individuale dei livelli plasmatici a steady-state di dabigatran e rivaroxaban (si vedano le analisi FDA succitate), e probabilmente anche di apixaban è molto ampia, ed esiste una relazione diretta tra l'entità del grado di anticoagulazione ed il rischio di eventi emorragici maggiori. Sulla base di dati di sostanziale non-inferiorità sarebbe ragionevole passare da un trattamento con AVK ben controllato ad un trattamento con i NOACs senza avere nozione del grado di anticoagulazione raggiunto con il nuovo farmaco ?

A differenza dei pazienti "stabili" in terapia cronica con AVK, che contrariamente a quanto si ritiene solo in una minoranza dei casi preferirebbero il passaggio ai NOACs, i pazienti "naive" sceglierebbero senz'altro i nuovi farmaci. Con quest'ultimi si pone come fondamentale il problema dell'aderenza/persistenza alla terapia anticoagulante, che diviene di cruciale importanza specialmente per i pazienti fibrillanti con alto score di rischio embolico (vedansi il forte aumento degli eventi ischemici nei 30 giorni di follow up dello studio Rocket AF e la maggiore frequenza di interruzione del trattamento con i NOACs che con il warfarin in tutti gli studi di fase III, *Adam SS. Ann Intern Med 2012, epub on 28 August, www.annals.org*). Un vantaggio certo degli AVK è offerto dalla possibilità di verificare oggettivamente con il dato di laboratorio il grado di aderenza/persistenza dei pazienti in terapia anticoagulante, e la prima fase del trattamento, che prevede una maggiore frequenza dei controlli del INR, permette una maggiore occasione di educazione del paziente e di comprensione del suo punto di vista circa il significato della anticoagulazione, elemento quest'ultimo di particolare importanza nel caso della fibrillazione atriale, spesso del tutto asintomatica.

5) Il concept paper di AIFA non affronta il problema della trasferibilità dei risultati dei trial alla realtà italiana e non chiarisce molti dei quesiti clinici ed organizzativi che pone l'avvento dei NOACs, quali ad esempio l'identificazione dei pazienti per i quali questi appaiono preferibili e

quelli per i quali gli AVK sono la scelta consigliabile alla luce delle attuali conoscenze. Non vengono inoltre delineati i percorsi assistenziali raccomandabili per i pazienti in cura con i NOACs, con un'indicazione sui tempi e le modalità di monitoraggio, nonché sull'assunzione di responsabilità da parte di chi prescrive il farmaco relativamente al follow-up ed alla gestione di eventuali complicanze trombotiche o emorragiche. In quest'ambito rientra anche il tema della sorveglianza post-marketing, che per poter essere efficace deve configurarsi come un registro non solo dei NOACs, ma di tutti i trattamenti anticoagulanti attualmente prescritti in Italia, molti dei quali al momento risultano essere gestiti in modo non ottimale. La Siset raccomanda fortemente l'istituzione di un tale Registro, che non deve configurarsi solamente come una raccolta di eventi avversi, ma deve fornire strumenti utili a migliorare la qualità delle terapie anticoagulanti effettuate in Italia. La Siset raccomanda anche che vengano sviluppate, con il coinvolgimento di tutti i professionisti interessati, politiche sanitarie atte a migliorare la gestione delle terapie anticoagulanti sull'intero territorio nazionale, definendo percorsi condivisi sia per i vecchi che per i nuovi farmaci ed identificando i criteri clinici per la scelta degli uni o degli altri.

La Siset è la società scientifica più direttamente coinvolta nella problematica dell'introduzione in clinica dei NOACs. In pieno accordo con la FCSA – i cui singoli medici e biologi sono anche in larghissima parte soci della Siset - essa ritiene che, nell'interesse dei pazienti, l'introduzione dei NOACs in Italia debba giovare del contributo dei Centri Trombosi, presenti nella grande maggioranza degli ospedali italiani, che possiedono il bagaglio culturale ideale per l'educazione del paziente e sono in grado di gestire le emergenze emorragiche e trombotiche. La Siset ha promosso nel 2012 la stesura di un documento intersocietario (con AICE, FCSA, SIE, SIMTI, SIMI, FADOI, SIBioC e SIMeL) per "Identificazione e Ruolo dell'Esperto in Emostasi e Trombosi nel Sistema Sanitario Nazionale Italiano", che propone il riconoscimento istituzionale delle figure professionali già operanti oltre a delineare nel dettaglio il percorso formativo di quelle future (scaricabile al sito <http://www.sisetonline.com/intersocietarie/progetto%20ematologia.pdf>). Centrale al documento è la conoscenza che l'esperto clinico deve avere del laboratorio di coagulazione.

In un futuro non molto lontano queste figure mediche professionali potrebbero fornire una risposta al quesito di come rendere i NOACs superiori, e non semplicemente non-inferiori, agli AVK, pur se monitorati in misura ottimale. La già citata analisi della FDA dello studio Re-ly osserva una relazione inversa significativa tra i livelli circolanti di dabigatran e la riduzione dell'occorrenza di ictus ischemico: passando dal 10° al 90° percentile della distribuzione dei livelli plasmatici di dabigatran al nadir (23-238 ng/mL), la probabilità di ictus entro un anno diminuisce da 1.05% a 0.52%. E' probabile che tale relazione esista anche per rivaroxaban, ma non sia evidenziabile per la scarsa sensibilità del tempo di protrombina alle basse concentrazioni dell'inibitore. Al contrario della variabilità inter-individuale dei NOACs, quella intra-individuale è relativamente bassa nel tempo (20-40%). Non si può escludere che sostituendo al concetto di monitoraggio di laboratorio quello di *personalizzazione* della terapia anticoagulante (*ten Cate H. Thromb Haemost 2012;107:803-5*) possa emergere appieno la superiorità dei NOACs, un percorso di ricerca che molti di noi ritengono meriti il supporto di AIFA.

Commenti punto per punto al Concept Paper di AIFA

riga 11-12: *“particolare riferimento alle LG della Società Europea di Cardiologia, essendo quelle più pertinenti alla realtà italiana”*. Sarebbe stato opportuno indicare anche che tali LG hanno una gestione dei conflitti di interesse non ottimale.

riga 20-21: *“il documento non analizza i dati sull'altro anticoagulante orale, apixaban”*. Dopo questa premessa risulta difficile comprendere la ragione dell'inserimento delle Figure 2 e 3 a pag 19.

riga 27-28: *“la fibrillazione atriale (FA) non valvolare è un'aritmia che convenzionalmente si divide in “valvolare o non” e non esiste una definizione soddisfacente di questi due termini”*. Vi è una chiara incongruenza fra le due parti dell'affermazione; inoltre sarebbe utile fornire qualche

parametro pratico più utile per i Medici non-specialisti, quale ad esempio l'indicazione di considerare come "non valvolare" le FA nelle quali il difetto valvolare non è emodinamicamente rilevante, criterio peraltro utilizzato nei trial registrativi dei NAO.

riga 48: "FANV al posto dei VKA".

riga 65: "con rischio emorragico associato complessivamente basso, >1%, anche se è verosimile che nella pratica clinica quotidiana il rischio emorragico risulti significativamente maggiore dal momento che i pazienti inclusi nei trial erano rigorosamente selezionati e seguiti in modo molto ravvicinato". Questa affermazione appare meritevole di commenti e precisazioni. I dati derivanti dal "real world", e quindi non da studi clinici randomizzati, mostrano una incidenza di emorragia maggiore nei pazienti in terapia con VKA seguiti da Centri Specializzati (in Italia, FCSA) pari all'1.1% annuo, e di emorragia fatale dell' 0.25% annuo (Palareti G et al. *Lancet* 1996;348: 423–28).

riga 83: "il mantenimento dei valori di INR entro l'intervallo raccomandato è ottenuto in poco più della metà dei casi". Anche questa affermazione dev'essere meglio precisata. Infatti, se è vero che la gestione della terapia anticoagulante richiede specifiche competenze, esistono numerosi dati in letteratura che dimostrano come sia possibile ottenere valori di Time in Therapeutic Range (TTR) del 70% sia con modelli di gestione della terapia affidati a Centri Specializzati (Rose AJ et al. *J Thromb Haemost* 2009;7:94–10), sia nel caso di pazienti gestiti direttamente dal MMG (Wilson SJA. *CMAJ* 2003;169:293-8), sia con self-monitoring da parte del paziente con strumenti point-of-care (Heneghan C et al. *Lancet* 2006;367:404 – 11).

riga 244: "circa il 60% dei pazienti affetti da FA sarebbe felice di poter ridurre il monitoraggio del trattamento anticoagulante, così come il 55% circa vorrebbe rivedere la modalità di assunzione dell'anticoagulante stesso che prevede un costante riaggiustamento delle dosi, e magari preferirebbe arrivare ad assumerlo una volta al giorno (dalla 1° indagine paneuropea sui pazienti con FA-EUPS-AF, 2012)". E' necessario che le metodologie di questa ricerca siano meglio esplicitate, e deve essere indicato se i risultati sono pubblicati su riviste scientifiche o disponibili on-line. Inoltre è da notare che il problema appare mal posto, in quanto se è vero che i VKA obbligano a controlli di laboratorio per l'aggiustamento posologico, sono già assunti una sola volta al giorno.

riga 256 ss: "da qui è fondamentale nell'adottare standard clinici più avanzati per coinvolgere maggiormente il paziente con FA nella gestione più diretta e responsabile della terapia antipertensiva. Sembra evidente, quindi, l'importanza della selezione dei pazienti in base ai criteri di eleggibilità clinici appropriati". L'accenno alla terapia antipertensiva appare con tutta probabilità un refuso, ma più in generale non si capisce il passaggio logico fra l'insoddisfazione del paziente rispetto alla gestione della terapia anticoagulante nella FA in Italia (né con quali criteri sia stata valutata e definita) e la selezione dei pazienti in base ai criteri di eleggibilità. Il vero tema è capire se, in che misura ed in quali pazienti i NOACs possano effettivamente migliorare la gestione della terapia anticoagulante nei pazienti con FANV, offrendo un reale vantaggio in termini di efficacia e sicurezza. Inoltre il tema dell'aderenza terapeutica ai NOACs è delicato ed ancora non esplorato con studi sistematici. Va ricordato che una recente metanalisi ha dimostrato una maggiore incidenza di sospensione del trattamento per eventi avversi con i NOACs rispetto al warfarin (Adam SS et al. *Ann Intern Med* 2012, epub on 28 August 2012, www.ann.org). Inoltre precedenti studi che hanno esplorato l'aderenza alle terapie nei pazienti con IMA hanno mostrato un grado di non aderenza a 120 giorni del 44% per gli antiaggreganti e del 5% per gli anticoagulanti orali, dato che è ragionevole attribuire almeno in parte al monitoraggio dei secondi (Jackevicius CA et al. *Circulation* 2008;117;1028-36).

riga 269: "ora, con l'introduzione dei NOACs diventa importante l'applicazione di questo criterio". La necessità di una corretta stratificazione del rischio trombotico e di quello emorragico dei pazienti con FA è indipendente dall'introduzione dei NOACs, che semmai ha coinciso con un rinnovato interesse per un tema sempre valido anche se purtroppo finora non adeguatamente implementato nella pratica clinica quotidiana.

riga 306: *“Altre prove dimostrano che la prevenzione di ictus con un VKA è efficace laddove l'individuo esegua la terapia migliore per il maggior tempo terapeutico (TTR), ad esempio maggiore del 70%”.* Appare più corretta un'affermazione più attenuata, quale ad esempio: recenti lavori hanno dimostrato che l'efficacia clinica è ottimale per valori di TTR >70% e accettabile per valori di TTR fra 61 e 70% (Gallagher AM et al. *Thromb Haemost.* 2011;106:968-77).

riga 344: la Tabella che riporta l'HAS-BLED score è inesatta e potenzialmente fuorviante, in quanto le voci A e D sembrano valere 1 punto ciascuna, mentre in realtà vale 1 punto ognuna delle voci incluse, per cui in teoria entrambe le lettere possono portare ad un punteggio di 2.

riga 357: *“Il CHMP ha rilevato che la frequenza con cui avvengono sanguinamenti fatali con dabigatran rilevata da dati post-marketing è risultata significativamente inferiore rispetto a quella osservata negli studi clinici che hanno supportato l'autorizzazione del medicinale, ma ritiene che questo aspetto deve comunque essere tenuto sotto stretta sorveglianza. Sulla base delle evidenze disponibili, il CHMP (maggio 2012) conclude che i benefici del farmaco continuano a superare i suoi rischi, e che il farmaco rimane un'importante alternativa ad altri agenti fluidificanti del sangue”.* E' necessario, su un tema tanto delicato per i pazienti, indicare la fonte bibliografica o la disponibilità on-line del dato relativo alla sicurezza dei NOACs (Press Release: European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa, 25 May 2012, European Medicines Agency, accessed 28 June 2012, at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/05/human_pha_detail_000061.jsp&mid=WC0b01ac058001d1), anche perché appare in contrasto con le osservazioni fatte da altre agenzie regolatorie come la FDA (Therapeutic Goods Administration. Dabigatran (Pradaxa): risk of bleeding relating to use, 2011, accessed, 28 June 2012, at: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm>).

riga 369 *“Lo studio RE-LY”* e **pag 16, riga 398** *“Lo studio in doppio cieco ROCKET-AF”.* L'analisi degli studi registrativi RE-LY e ROCKET merita un commento più approfondito sulla loro trasferibilità, ovvero sulla loro validità esterna.

Gli studi sono stati effettuati su popolazioni molto selezionate e potenzialmente molto eterogenee fra loro in quanto provenienti da moltissimi centri (oltre mille per ogni studio) di molti Paesi (40 - 50) anche molto differenti per contesti socio-assistenziali. Tale selezione rende la popolazione studiata poco rappresentativa della popolazione dei pazienti italiani affetti da FA, in particolare per quanto riguarda i pazienti di età avanzata.

Pur dato atto che si tratta di studi clinici di ampie dimensioni che rappresentano un grande investimento in termini di informazioni disponibili va sottolineato che il confronto tra i nuovi farmaci e il warfarin dipende anche dalla qualità del controllo ottenuto con warfarin che negli studi è stata fra il 58% e il 66%. L'efficacia e la sicurezza sono pertanto state simili solo in presenza di questo grado di controllo dell'INR, il che suggerisce cautela (a favore del warfarin) nel trasferimento dei dati degli studi clinici sui NOACs in quanto la sovrapponibile efficacia e sicurezza è stata dimostrata rispetto a TTR inferiori: il rapporto beneficio/rischio tra NOACs e warfarin (da pratica clinica quotidiana) può essere quindi meno favorevole ai NOACs in presenza di un buon controllo della TAO.

Un ulteriore elemento di cui tener conto è la notevole differenza fra la popolazione arruolata nello studio RE-LY rispetto allo studio ROCKET. Infatti, la quota di pazienti a più elevato rischio embolico, corrispondenti ad un punteggio CHADS₂ >3, era intorno al 30% nel primo studio, mentre nel ROCKET era del 71%. Inoltre, lo studio ROCKET non aveva arruolato pazienti con CHADS₂ di 1, che invece costituivano il 30% circa della popolazione del RE-LY.

riga 393: *“Una meta-analisi di sette studi con coinvolgimento del dabigatran (AF, tromboembolismo venoso, ecc) in più di 30.000 pazienti ha mostrato un aumento significativo del 33% in MI, ma una riduzione del 11% in tutte le cause di mortalità, quando dabigatran è stato confrontato con warfarin”.* Manca la voce bibliografica 75, che forse si riferisce al lavoro succitato di Adam SS et al.

riga 418: “*I NOACs sono una alternativa molto attraente al warfarin soprattutto in pazienti con FANV. La metanalisi proposta da Miller et al., 2012 (35) ha confrontato l’efficacia e la sicurezza del warfarin con i NOACs*”. I dati favorevoli ottenuti dai NOACs nelle condizioni dei trial appaiono indiscutibili, ma nello stesso tempo non risolvono il tema della trasferibilità di tali dati alla maggioranza dei soggetti con FANV.

riga 443 e ss: “*Nuovo modello decisionale clinico*”. La scelta di dedicare tanto spazio al modello decisionale di La Haye appare incongrua con la premessa, nella quale si indica l’intento di focalizzare il documento su Dabigatran e Rivaroxaban, unici farmaci al momento in fase di registrazione in Italia per l’indicazione *prevenzione del cardioembolismo nella FANV*. Tale studio, benché interessante, propone delle scelte cliniche basate su modelli di costo non riferite alla realtà italiana, e pertanto da non consigliare nella pratica clinica della nostra Nazione. Inoltre come correttamente indicato poco dopo (pag 20, riga 513) Apixaban è in attesa di approvazione da parte di FDA che ha chiesto maggiori informazioni sulla gestione dei dati dello studio ARISTOTLE, il che obbliga ad una cautela valutativa che non appare con sufficiente chiarezza nel documento, la cui prima impressione in chi legge, grazie o per colpa delle tabelle riportate a pagina 19, appare nettamente favorevole ad Apixaban.

riga 489 e ss: “*Applicabilità degli studi clinici*”. Tutto il paragrafo sulla applicabilità degli studi clinici merita alcuni commenti ed una revisione. Infatti le discrepanze fra le raccomandazioni delle varie LG, che sono riportate in modo corretto ma poco fruibile dal lettore, possono essere fonte di perplessità e confusione nella pratica clinica quotidiana in medici non particolarmente esperti nel settore e senza specifiche competenze metodologiche.

Va anche segnalato che la decisione di includere nell’analisi, e dedicare ampio spazio, alle LG dell’American Heart Association mal si concilia con l’affermazione iniziale di voler fare riferimento principalmente alle LG della European Society of Cardiology, in quanto “*più pertinenti alla realtà italiana*” [pag 2, riga 11].

Va inoltre osservato che in alcuni punti del documento si fa riferimento a dosaggi dei farmaci non registrati in Europa (Dabigatran 75 mg, pag 21 riga 543, rivaroxaban 15 mg pag 22, riga 555). Inoltre alcune raccomandazioni, pur riportate testualmente dalle LG, sono contestabili per il loro basso livello di evidenza e paiono potenzialmente fuorvianti nella pratica clinica, come ad esempio il suggerimento di prendere in considerazione Rivaroxaban 15 mg/die nei pazienti con CrCl compresa fra 15 e 50 ml/min, benché in questi pazienti il documento stesso affermi che la sicurezza e l’efficacia di questo trattamento non sono stabilite (Classe IIb, livello di evidenza C).

Il tema dell’applicabilità, o meglio ancora della trasferibilità degli studi clinici alla pratica clinica quotidiana, è cruciale per la valutazione del rischio/beneficio dei NOACs, e merita uno sviluppo ulteriore ma soprattutto diverso.

Suggeriamo di riportare sinteticamente le raccomandazioni delle varie LG in una unica Tabella, dando nel contempo maggior risalto ai criteri di esclusione delle popolazioni studiate, che come ricordato non sono del tutto rappresentative del mondo reale.

riga 498 e ss: “*La linea guida ESC non raccomanda la terapia antitrombotica per i pazienti con un punteggio di CHA2DS2-VASc = 0 e suggeriscono che dabigatran potrebbe essere considerato un’alternativa al warfarin, al contrario quelle canadesi invece lo raccomandano*”. L’affermazione è incompleta e potenzialmente fuorviante, in quanto sembra suggerire una preferenza per Dabigatran, mentre sia le LG canadesi sia quelle ESC raccomandano rivaroxaban e apixaban con la stessa forza di dabigatran.

riga 598 e ss: “*Considerazioni pratiche*”. Anche questa parte merita a nostro parere una estesa revisione, soprattutto in quanto si pone un obiettivo pratico, e quindi dev’essere facilmente fruibile da una vasta platea di Medici con competenze differenti.

In particolare, non vi sono a nostro parere dati di letteratura sufficientemente solidi da giustificare un’affermazione come quella della riga 603 “*relativamente a dabigatran e rivaroxaban esistono differenze che suggeriscono una maggiore efficacia e sicurezza d’uso del primo*”. La voce bibliografica citata si riferisce ad una meta-analisi che ha considerato solamente il Dabigatran e che,

in contrasto con la precedente affermazione, ha dimostrato una maggiore incidenza di eventi coronarici e infarto miocardico acuto nei soggetti trattati con Dabigatran rispetto ai controlli. Sempre a questo proposito, vengono citati i dati relativi al Danish National Registry dei quali però non è indicata la fonte, né l'eventuale pubblicazione. Tra l'altro in questa parte (riga 608) si indica un beneficio clinico netto di apixaban e dabigatran nei soggetti con CHADS₂ =0, pazienti che in base a tutte le LG non avrebbero dovuto essere trattati con farmaci anticoagulanti.

E' certamente vero che, come indicato nella riga 618, gli studi registrativi hanno mostrato superiorità in termini di efficacia rispetto al warfarin solo per Dabigatran alle dosi di 150 mg bis in die e apixaban, ma non per rivaroxaban, ma bisogna ricordare che il disegno dello studio ROCKET e le caratteristiche della popolazione studiata erano molto differenti dagli altri studi, il che rende non corretto trarre conclusioni che derivino dal confronto diretto fra di essi. Anche la già citata meta-analisi di Adam mostra un effetto medio analogo, e permette di concludere che i tre NOACs sono sostanzialmente equivalenti, senza elementi che debbano necessariamente far preferire l'uno o l'altro nella maggior parte dei pazienti.

Anche la citazione del NNT per Dabigatran 110, Dabigatran 150, e Rivaroxaban (riga 631) appare non opportuna, in quanto focalizzata sulla sola efficacia, mentre come viene sottolineato in altre parti del documento il problema clinico è il bilancio fra efficacia e sicurezza.

A sostegno di queste affermazioni citiamo un recente lavoro (*Mantha S, Ansell J. Thromb Hemost 2012;108:476-84*) che afferma testualmente: "questo confronto indiretto (fra i NOACs) dovrebbe essere utilizzato solo per generare ipotesi da verificare in trial specifici che confrontino direttamente i tre NOACs fra di loro".

riga 645 e ss: *"Pertanto, relativamente alla identificazione dei pazienti che possono beneficiare del trattamento con gli antitrombotici bisogna identificare quattro fattori"*. Anche volendo tralasciare l'incongruenza fra l'affermazione iniziale (*bisogna identificare quattro fattori*) e lo sviluppo del testo - vengono riportati 16 (!) punti -, le affermazioni riportate punto non appaiono coerenti con le raccomandazioni delle principali LG. Infatti Le LG dell' American College of Chest Physicians (*You JJ et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:531S-575S*) utilizzano lo score CHADS₂ per la stratificazione del rischio tromboembolico, ed indicano come cut-off per il trattamento anticoagulante un punteggio di CHADS₂ ≥ 1 . Le LG dell'European Society of Cardiology (*Camm AJ et al. Eur Heart J. 2012 Aug 24. Epub ahead of print*) usano lo score CHA₂DS₂-VASc per individuare i pazienti da trattare con farmaci anticoagulanti, e in particolare indicano come cut-off per il trattamento un punteggio di CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . La valutazione del rischio embolico dei pazienti inclusi nei trial dei NOACs è stata fatta utilizzando lo score CHADS₂, indicando come criterio di inclusione un valore di almeno 1 per gli studi RE-LY e ARISTOTLE e di almeno 2 per il ROCKET. Pertanto le indicazioni rispetto al valore di CHADS₂ o di CHA₂DS₂-VASc al di sopra del quale indicare Dabigatran o Rivaroxaban non appare pertinente ed adeguatamente supportata da dati di letteratura.

Per quanto riguarda l'indicazione a preferire lo score CHA₂DS₂-VASc rispetto al CHADS₂ per la stratificazione del rischio trombotico, si segnala che alcuni recenti lavori suggeriscono di impiegare in prima battuta il CHADS₂ di più agevole compilazione, utilizzando il CHA₂DS₂-VASc per una più precisa definizione dei pazienti che pur avendo un punteggio CHADS₂ = 1 hanno un rischio embolico molto basso (corrispondente ad un CHA₂DS₂-VASc=1) e quindi non richiedono terapia anticoagulante (*Coppens M et al. European Heart Journal Advance Access published September 27, 2012*).

riga 653 e ss: *"Valori di rischio emorragico al di sopra del quale il trattamento con antitrombotici è indicato in prima linea"*. Per motivi analoghi a quelli esposti sopra, non è possibile formulare nessuna raccomandazione evidence-based sui valori di HAS-BLED score nel quale utilizzare un NOAC di preferenza rispetto agli VKA, né a maggior ragione indicare il Dabigatran come prima scelta. Il vantaggio in termini di riduzione di emorragie intracraniche offerto da tutti i NOACs è indubbio, e va tenuto in attenta considerazione al momento di prescrivere una qualunque terapia

anticoagulante. Nel contempo però va anche tenuto presente l'aumentato rischio di emorragie maggiori gastrointestinali, rilevato dalla già citata meta-analisi di Adam.

riga 659 e ss: *“Il TTR con anticoagulanti orali al di sotto del quale vi è indicazione al trattamento con gli antitrombotici”*. Un'analisi dello studio RE-LY ha diviso i pazienti in 4 gruppi in base alla qualità della terapia con warfarin: meno del 57% del tempo passato nell'intervallo Terapeutico [TTR], fra 57% e 65%, fra 65% e 72% e > 72% (Wallentin L et al. Lancet 2010; 376: 975–83). In questo studio, il dosaggio più elevato di Dabigatran era associato ad una maggiore efficacia rispetto al warfarin nei soggetti con TTR <65%, ma non in quelli con un miglior controllo della terapia anticoagulante. Lo stesso dosaggio di Dabigatran era associato a meno emorragie maggiori rispetto al warfarin nei pazienti con TTR <57%, ed uguale in quelli con valori di TTR superiori.

Per quanto riguarda Rivaroxaban, i dati dello studio ROCKET mostrano che il farmaco ha dimostrato più emorragie in presenza di un eccellente controllo della terapia con warfarin [con TTR fra 65.7% e 100%, HR per l'end-point composito di emorragia maggiore e non maggiore, clinicamente rilevante 1.23 (95%CI 1.08-1.4)].

Non sono disponibili dati su questo aspetto per Apixaban. Pertanto appare non corretto indicare una specifica, e diversa, soglia di TTR per questi farmaci.

L'importanza della qualità del controllo terapeutico con i VKA è tale da meritare qualche commento in più. E' quindi opportuno che un documento ufficiale sottolinei l'esigenza che chiunque gestisca pazienti in TAO deve poter documentare la qualità del trattamento, o come Time in Therapeutic Range (TTR) calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura (Rosendaal FR et al. Thromb Haemost 1993;69:236-9) 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 (notoriamente associati ad una maggiore instabilità). I casi in cui l'instabilità è con tutta probabilità dovuta a problemi di compliance non sono candidati ideali anche al trattamento con NOACs.

riga 667 e ss: *“In ogni caso tali pazienti non dovrebbero rappresentare più del 25% dei pazienti trattati con i farmaci antitrombotici”*. Non si capisce il criterio con cui si stabilisce una quota di pazienti con difficoltà oggettive ad eseguire i controlli non superiore al 25% dei pazienti trattati con farmaci antitrombotici. Al momento è difficile, se non impossibile, avere un dato affidabile su questo argomento, ed i criteri di oggettiva difficoltà ad avere un buon monitoraggio della TAO possono variare fortemente in base agli assetti organizzativi locali e pertanto devono esser stabiliti in modo esplicito dalle singole strutture sanitarie coinvolte. Inoltre l'indicazione a considerare dabigatran come trattamento preferenziale in questa categoria di pazienti non appare sostanziato da evidenze solide, e andrebbe quindi eliminato.

riga 670: *“Le NOACs finora testate in studi clinici hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al AVK, con un superiore profilo di sicurezza, limitando il numero di ICH”*. A parte l'errore ortografico (NOACs viene considerato nel seguito del testo maschile plurale), l'affermazione appare non congrua con quanto precedentemente espresso dal documento. In particolare, non si capisce se la prima scelta del medico debba orientarsi sui NOACs o sugli AVK, ed in quali casi. Si concorda sulla necessità di un'attenta sorveglianza post-marketing la cui effettiva implementazione deve costituire premessa indispensabile alla introduzione dei NAO nella pratica clinica.

riga 676: *“In assenza di studi testa a testa, non è opportuno esprimere un parere definitivo su quale dei NOACs è la scelta migliore”*. Si concorda sulla prima parte dell'affermazione, che tuttavia contrasta con alcune precedenti parti del documento che suggeriscono un uso preferenziale di un NOACs rispetto ad un altro, come già sottolineato. Appare non pertinente, e quindi da eliminare da questo paragrafo, la osservazione rispetto al minor rischio emorragico di Dabigatran 110 mg.

riga 680: *“Le caratteristiche dei pazienti, la tollerabilità ai farmaci e il costo sono considerazioni importanti”*. Non si concorda con l'affermazione che dabigatran possa avere un profilo favorevole di costo-efficacia per la maggior parte dei pazienti: essa si basa su studi di farmacoeconomia non applicabili alla realtà italiana e sembra suggerire una generalizzabilità del trattamento con questo

farmaco ed una sua preferibilità rispetto agli altri NOACs non dimostrate né dai dati di letteratura né dal resto del documento.

riga 684: *“Persistono le preoccupazioni per l'applicabilità dei dati sui NOACs per i pazienti molto anziani”*. Concordiamo con tale invito alla cautela nelle popolazioni non studiate nei trial registrativi, per le quali andrebbe formulata nostro parere una più forte indicazione a preferire i VKA rispetto ai NOACs, purché il paziente possa avere un adeguato controllo dell'INR.

riga 701: *“Tutti questi farmaci hanno un certo grado di escrezione renale, in particolare dabigatran”*. L'importanza della funzionalità renale è tale da meritare qualche commento in più. Va infatti ricordato che nei soggetti anziani sono di frequente riscontrate variazioni nella funzionalità renale, per cui più che indicare tempi obbligatori fissi, e piuttosto lunghi (una volta l'anno per soggetti con CrCl fino a 50 mL/min, e 3 volte per quelli con CrCl fino a 30) per il monitoraggio della funzione renale, è opportuno ricordare di monitorarla spesso nell'anziano in politerapia, specie in presenza di condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, ecc) o di trattamenti concomitanti (sartani, diuretici, ecc) che possono alterarla (*Capelli O et al. Stima della funzione renale. Metodi a confronto. Pacchetti informativi sui farmaci 2010;3:1-8*). E' anche opportuno che si tenga conto di questo elemento nella scelta fra NOACs e VKA, preferendo farmaci monitorabili in quei soggetti nei quali è ragionevole attendersi, per terapie o comorbidità concomitanti, frequenti e repentine variazioni della funzionalità renale.

riga 707: *“Dabigatran può anche causare dispepsia, che può forse essere migliorata con l'assunzione del farmaco con il cibo o con l'uso di un inibitore della pompa protonica”*. Siamo in totale disaccordo con tale suggerimento, in quanto il metodo più sicuro ed efficace di migliorare la dispepsia da dabigatran è cambiare molecola, visto che esistono alternative farmacologiche di efficacia e sicurezza sostanzialmente sovrapponibili, piuttosto che introdurre in terapia un trattamento cronico con PPI, sulla cui efficacia e sicurezza in quest'ambito tra l'altro non vi è nessun dato.

riga 715: *“In conclusione, tenendo conto di tutte le considerazioni sopra, nonostante gli evidenti vantaggi dei NOACs ci sono diverse priorità in base alle quali decidere quali gruppi trattare per primi con i nuovi anticoagulanti, cominciando ovviamente, dai pazienti nuovi che stanno appena iniziando il trattamento”*. Siamo in disaccordo anche con le conclusioni del documento. Mentre è ragionevole proporre i NAO per i pazienti nei quali il monitoraggio degli VKA è oggettivamente non realizzabile, o che hanno una qualità insoddisfacente del controllo di tale terapia, non vi è motivo per indicarli di preferenza nei pazienti “naive”. E' vero che gli studi registrativi non mostrano differenze sostanziali fra pazienti già in terapia con VKA o naive, ma gli stessi studi hanno mostrato che il vantaggio dei NOACs si perde a fronte di un buon controllo della terapia con VKA. Sarebbe quindi importante che si sviluppassero politiche sanitarie atte a migliorare l'attuale qualità del trattamento con AVK al di fuori dei Centri Trombosi, vale a dire portando ovunque il TTR a valori $\geq 70\%$ - come è possibile fare -, adoperandosi nel contempo per individuare criteri clinici che possano indicare se, e in quali categorie di pazienti, i NOACs rappresentino effettivamente una scelta migliore rispetto a una terapia con AVK condotta in modo ottimale. Anche raccomandabile appare ipotizzare per i pazienti naive un primo periodo di terapia, con NOACs o con AVK, di più stretto controllo e sorveglianza da parte dei prescrittori, al fine di favorire la presa di consapevolezza e l'aderenza del paziente a queste delicate e fondamentali terapie. Non è condivisibile l'indicazione a preferire i NOACs rispetto ai VKA nei soggetti ipertesi in quanto a maggior rischio di emorragia intracranica. Certamente l'ipertensione severa e non controllata è un fattore di rischio noto per emorragia intracranica, ma allo stesso modo i pazienti con ipertensione arteriosa ben controllata farmacologicamente non costituiscono una popolazione nella quale vi debba necessariamente essere un'indicazione preferenziale per i NOACs.