



DI EP / Lazio
Dipartimento di Epidemiologia
Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
ROMA 1



REGIONE
LAZIO



Associazione Italiana
di Epidemiologia

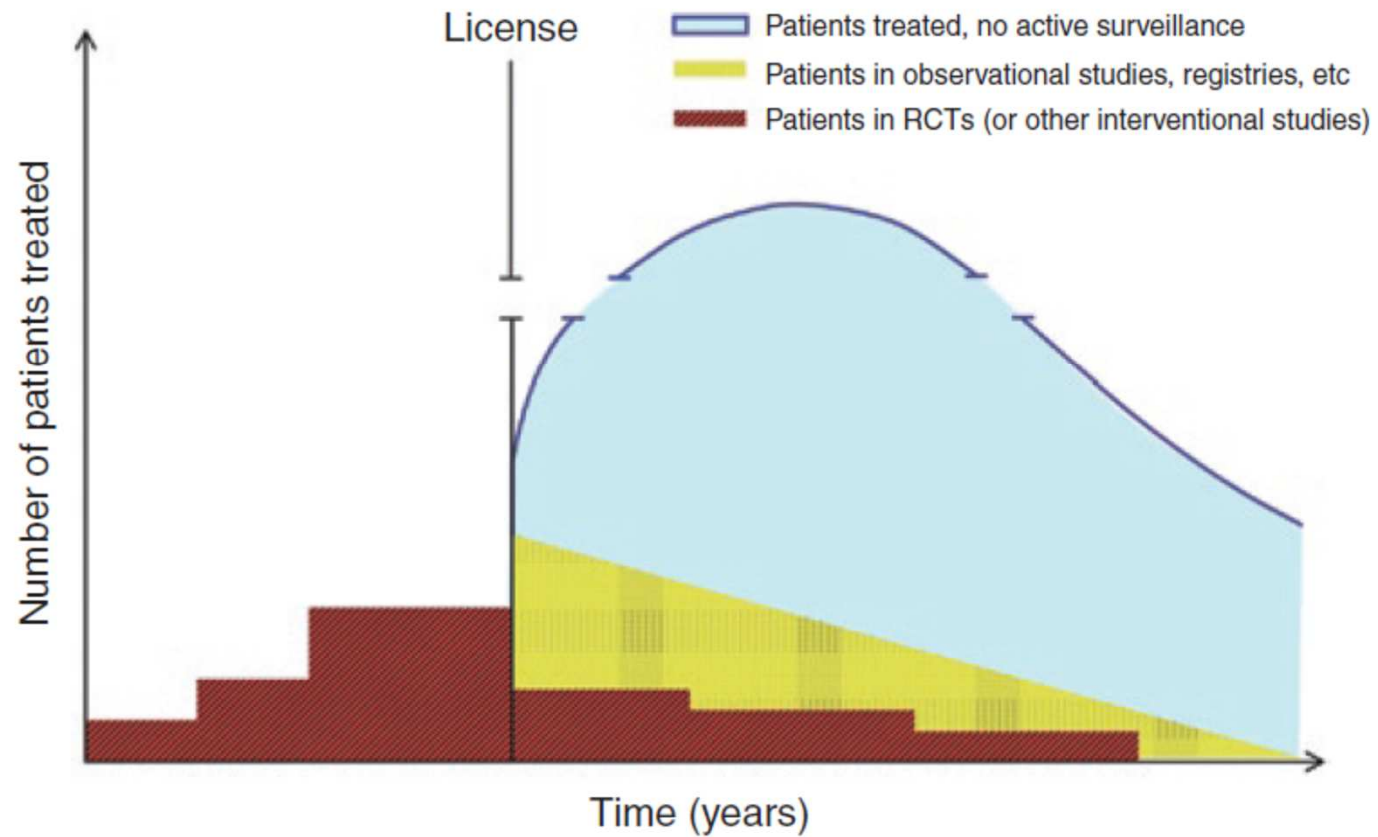
TORINO, 19 - 21 OTTOBRE 2016

XL CONGRESSO DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA DI EPIDEMIOLOGIA

Efficacia e sicurezza dei **Nuovi Anticoagulanti Orali**
rispetto agli **Anti-Vitamina K**
Studio pilota di monitoraggio prospettico nel Lazio

Flavia Mayer

Perché serve una sorveglianza attiva



Fonte: Eichler HG et al. Clin Pharmacol Ther. 2012 Mar;91(3):426-37

Un esempio di sorveglianza attiva negli Stati Uniti

- 2008: La Food and Drug Administration (FDA) istituisce un sistema di sorveglianza attiva *Sentinel* che ha l'obiettivo di implementare un sistema, complementare alle segnalazioni spontanee, di monitoraggio degli eventi avversi legati ai nuovi farmaci introdotti sul mercato, utilizzando dati amministrativi sanitari
- 2009-2014: FDA sponsorizza il progetto pilota *Mini-Sentinel* per sviluppare la parte scientifica/operativa di sorveglianza attiva istituendo un centro di coordinamento, i partner scientifici e definendo le modalità di elaborazione/condivisione/aggregazione dei dati assicurativi sanitari
- 2014-oggi: Sentinel ufficializzato www.mini-sentinel.org

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

Il nostro studio



Dabigatran



Rivaroxaban



Apixaban

VS



Warfarin



Acenocoumarol

NAO

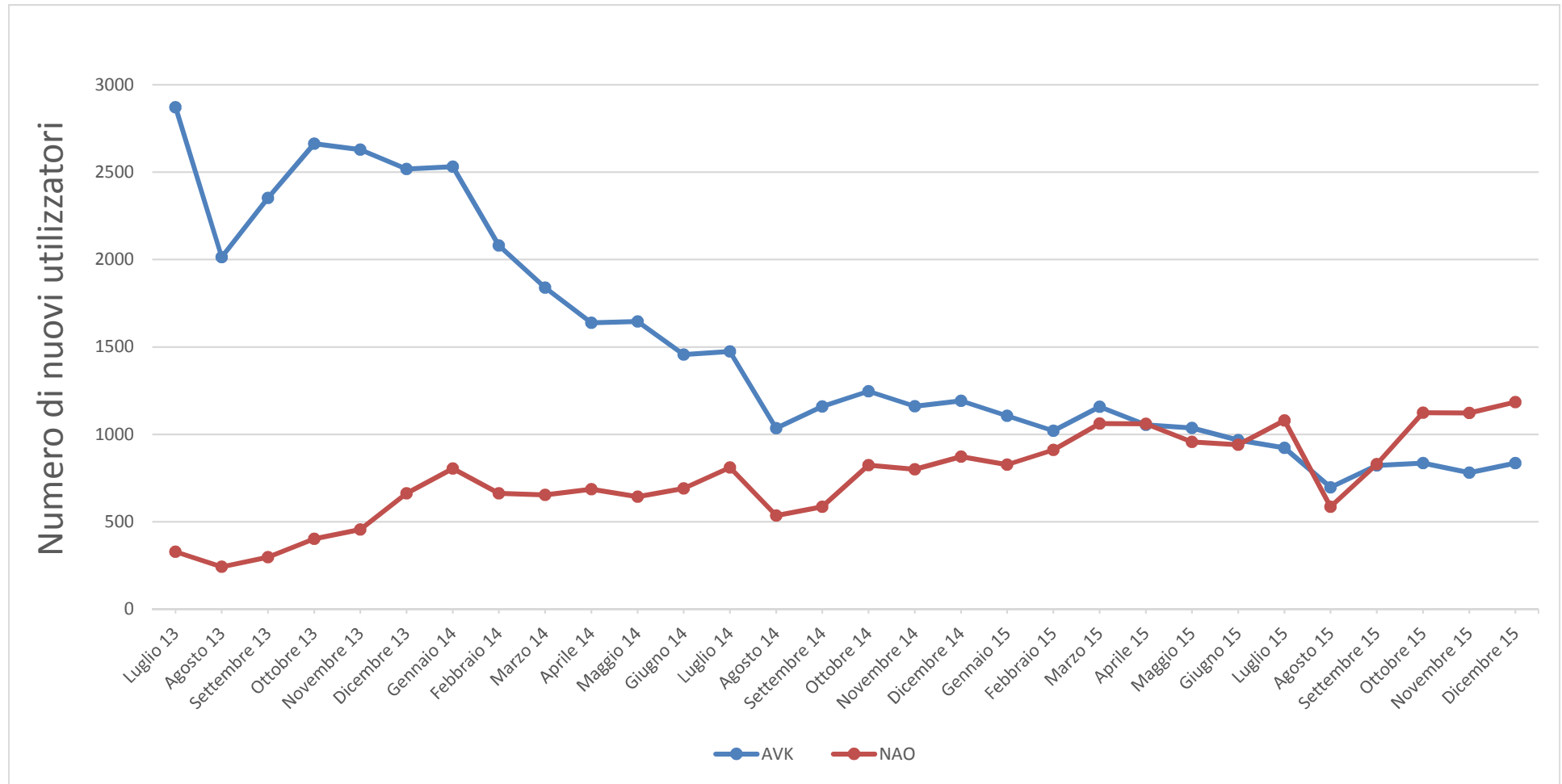
VS

AVK

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

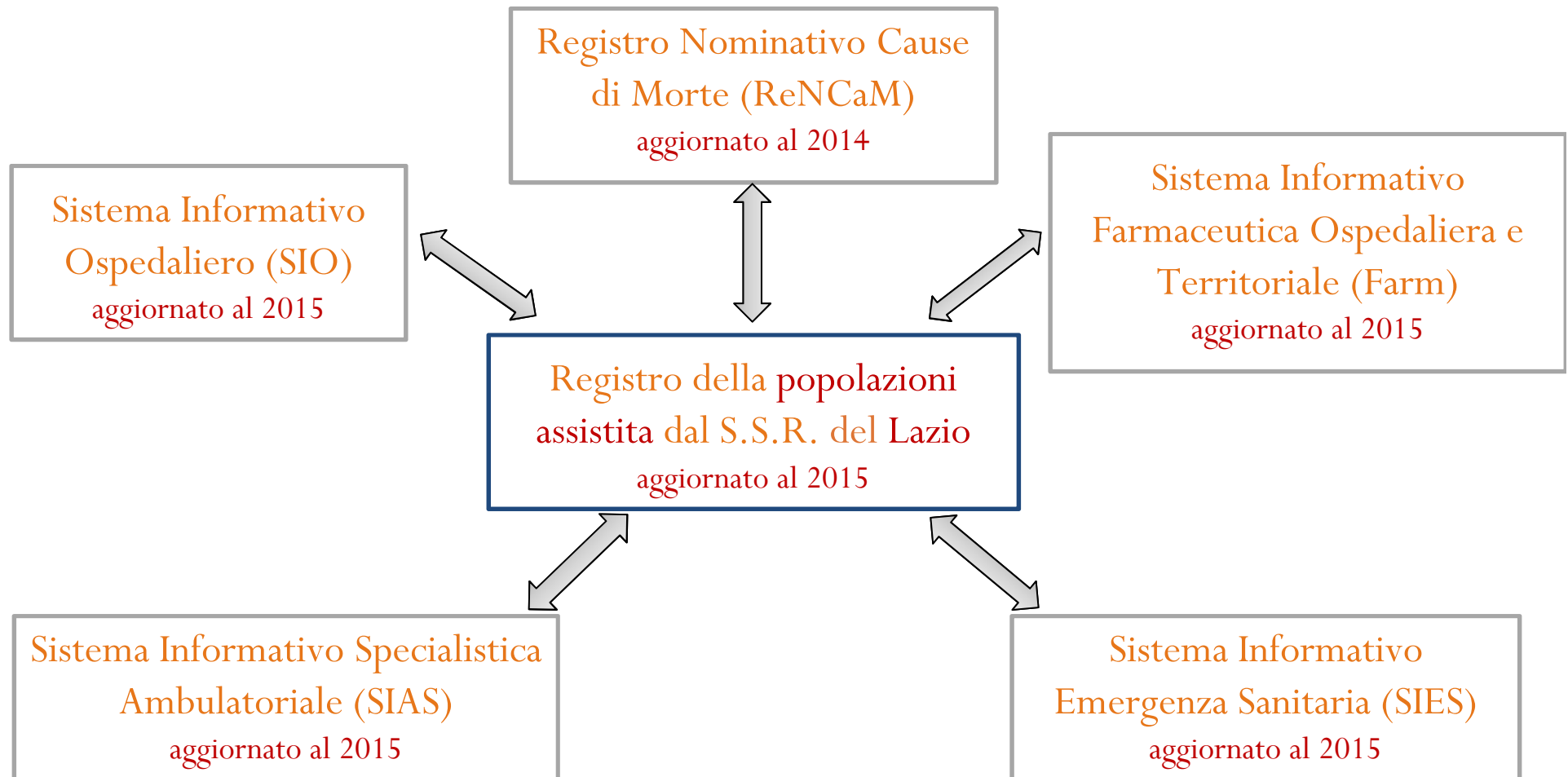
- ❖ **Riduzione** del rischio di ictus o embolia sistemica / emorragia intracraniale / mortalità
- ❖ Rischio **simile** di sanguinamenti maggiori e **maggiore** rischio di sanguinamento gastrointestinale

Trend mensile dei nuovi utilizzatori di AVK e NAO



Obiettivi

- Implementare un sistema di monitoraggio prospettico degli eventi avversi legati ai nuovi farmaci introdotti sul mercato, utilizzando i dati dei sistemi informativi sanitari
- Applicare questa metodologia, mostrando i risultati preliminari, per stimare l'efficacia e la sicurezza dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) rispetto agli Anti-Vitamina K (AVK).



In tutti i sistemi informativi viene utilizzato un codice identificativo anonimo che consente il *linkage* delle informazioni presenti nei diversi registri per ogni soggetto

DISEGNO DI STUDIO

Coorte **sequenziale** con *PS-matching* 1:1 tra **nuovi utilizzatori**

POPOLAZIONE IN STUDIO

- **Nuovi utilizzatori** dei farmaci anticoagulanti (**6 mesi** di *washout* da tutti gli anticoagulanti) nella Regione **Lazio** da **Luglio 2013** a **Dicembre 2015** (**prescrizione indice=data indice**)
- Pazienti **assistiti** dal **S.S.R. del Lazio** 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**)

FARMACI IN STUDIO

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

DEFINIZIONE DELL'ESPOSIZIONE DURANTE IL FOLLOW-UP

- Aderenza calcolata utilizzando le Defined Daily Doses (**DDD**) dell'OMS
- **Renewal grace time** (numero **massimo** di **giorni senza copertura dal farmaco** tra la fine di una prescrizione e la successiva): **30 giorni**
- **Final grace period** (estensione del **periodo di esposizione** dopo l'ultimo giorno di copertura dal farmaco): **30 giorni**

FOLLOW-UP

- ❑ **Inizio** del follow-up: il giorno dopo la data indice
- ❑ **Fine** del follow-up: il primo evento tra:
 - Esito in studio/ Morte
 - Interruzione dell'assistenza nel S.S.R. del Lazio
 - Interruzione del trattamento
 - Cambio di terapia anticoagulante
 - Fine del periodo di studio

ESITI IN STUDIO

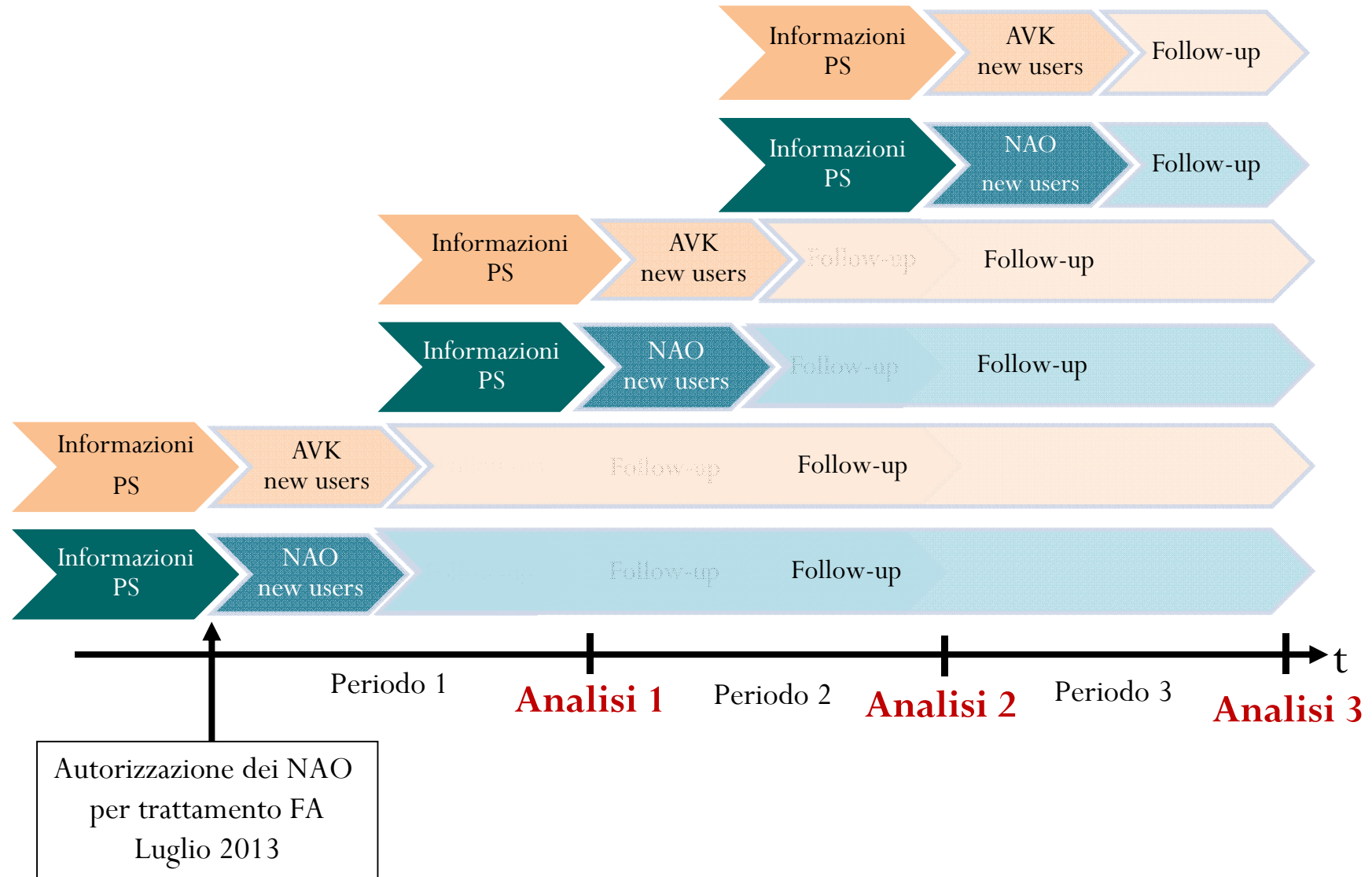
- **Mortalità totale** (follow-up fino al 31/12/2015)
- **Sanguinamento gastrointestinale** (follow-up fino al 31/12/2015)
- **Mortalità cardiovascolare** (follow-up fino al 31/12/2014)
- **Infarto Miocardico Acuto** (follow-up fino al 31/12/2014)
- **Ictus ischemico** (follow-up fino al 31/12/2014)
- **Ictus emorragico** (follow-up fino al 31/12/2014, risultati non riportati)

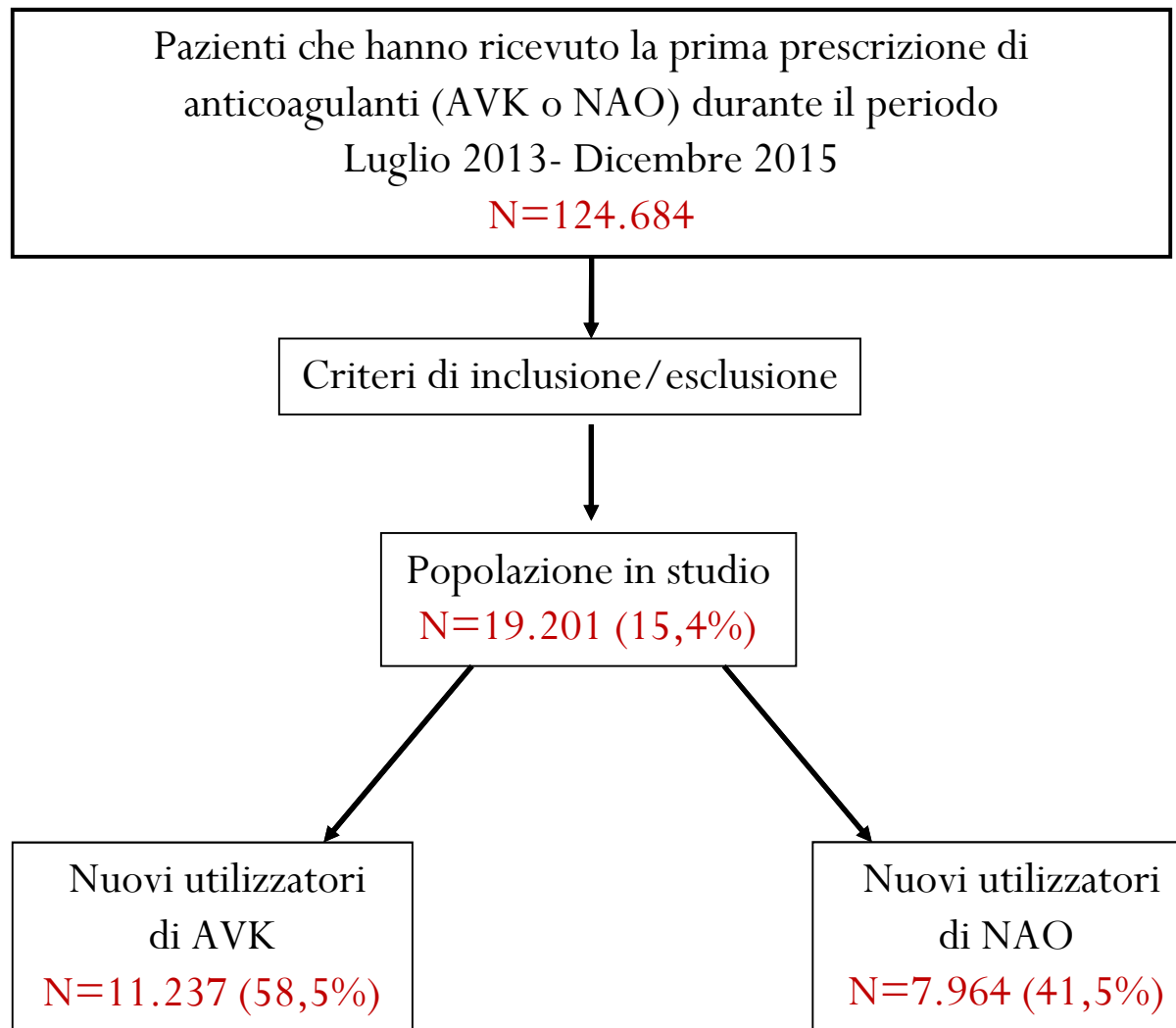
90 COVARIATE (nell'anno precedente alla data indice) raggruppate in:

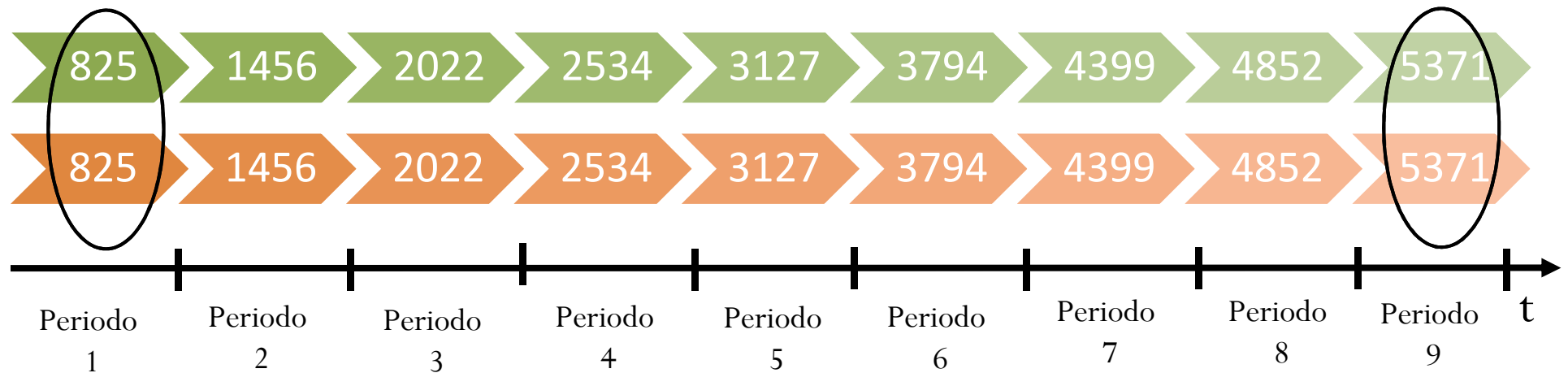
- Informazioni **demografiche**
- Diagnosi e interventi: **fattori di rischio per il sanguinamento e ictus**
- **Farmaci**: terapia cardiovascolare orale, farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento, farmaci che interagiscono con i farmaci in studio, etc.
- Variabili relative all'**utilizzo del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

INFORMAZIONI SULL'ANALISI SEQUENZIALE

- **PS Matching** all'interno dello specifico periodo di arruolamento (ratio 1:1; calibro 0.05; metodo nearest neighbour; bilanciamento misurato con una differenza assoluta standardizzata < 0.1)
- **Disegno sequenziale** (5/9 periodi; 1° periodo: 6 mesi / periodi successivi: 3 mesi)
- **Modello di regressione di Cox** in ogni periodo di monitoraggio





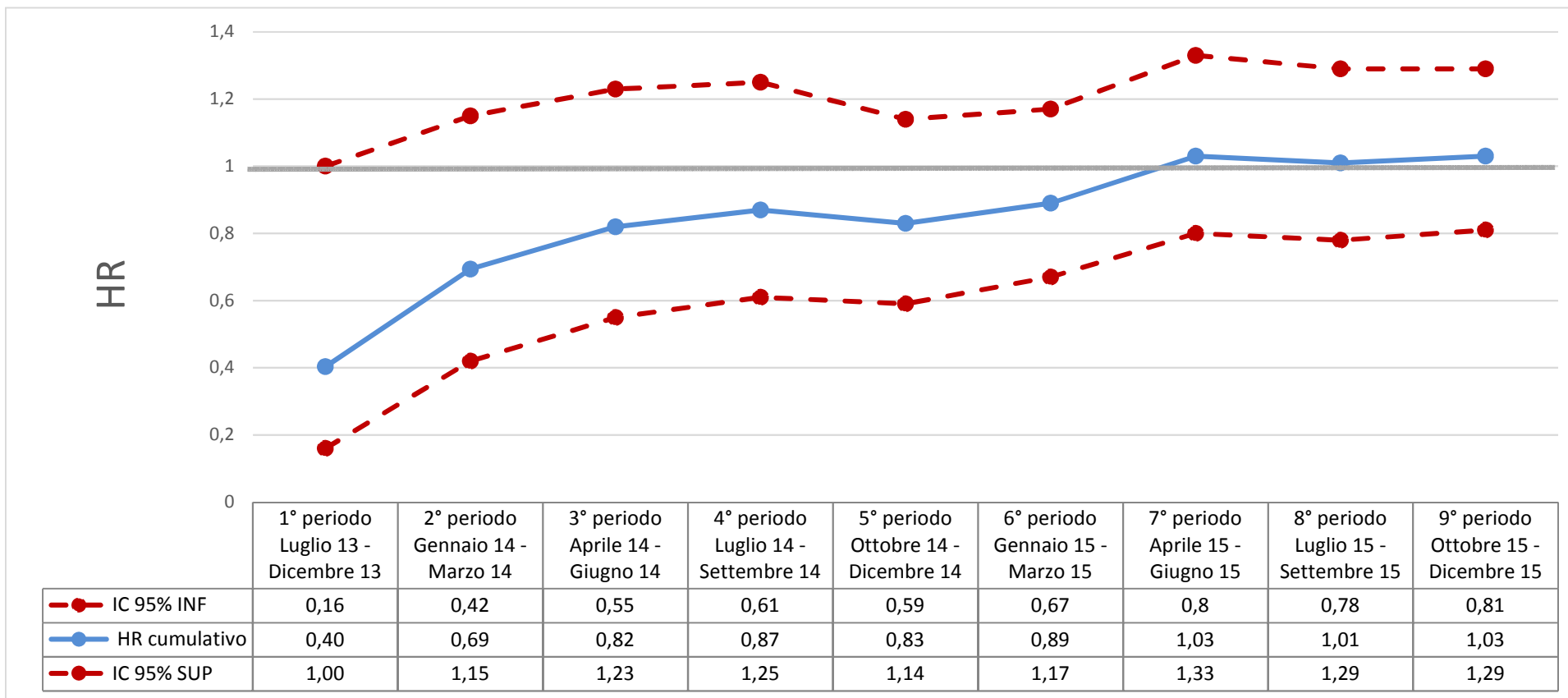


1.650
pazienti

PS matching 1:1
per periodo di arruolamento specifico
Differenza assoluta standardizzata < 0.1

10.742
pazienti

NAO vs AVK - HR e IC 95%



Sequential tests:

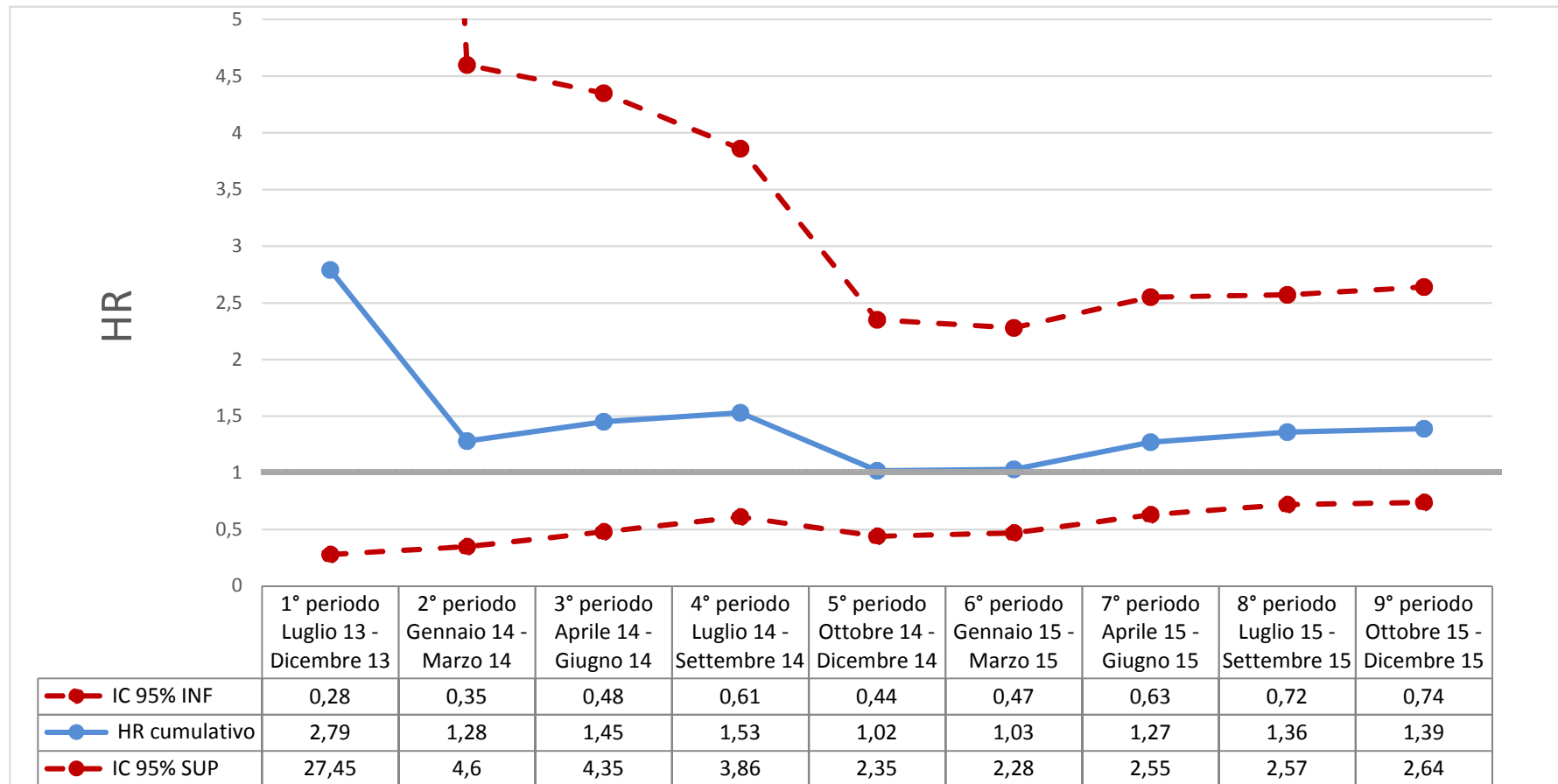
- Matching 1:1
- minimum detectable HR: 1.5
- Type 1 error: 2 sided alpha=0.05
- power=0.8
- 9-looks (Pocock)



*L'ipotesi nulla $H_0: HR=1$
non viene rifiutata!*

Sanguinamento gastrointestinale

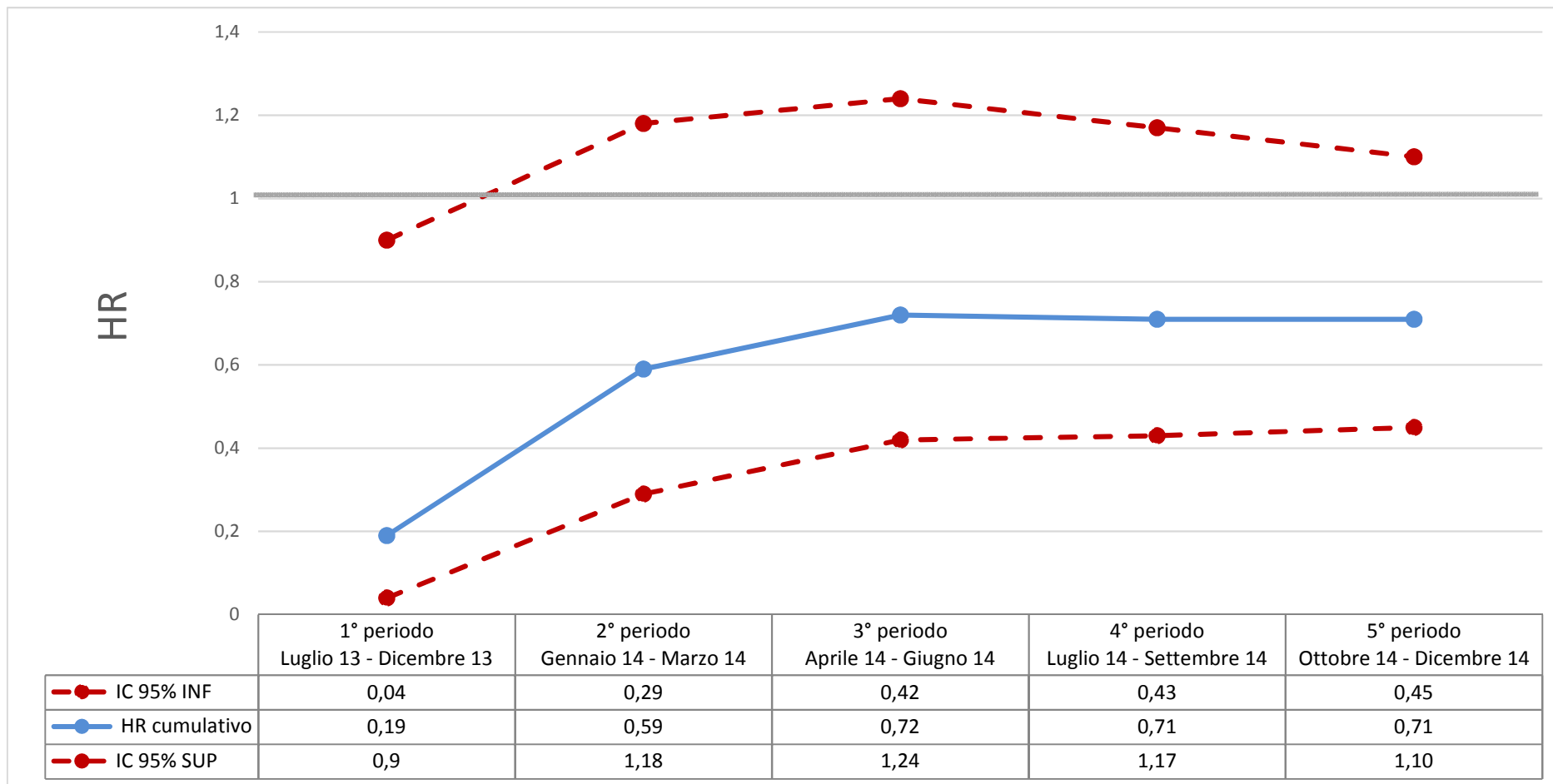
NAO vs AVK - HR e IC 95%



*Potenza insufficiente per rifiutare o accettare l'ipotesi nulla $H_0: HR=1$
Il monitoraggio deve continuare!*

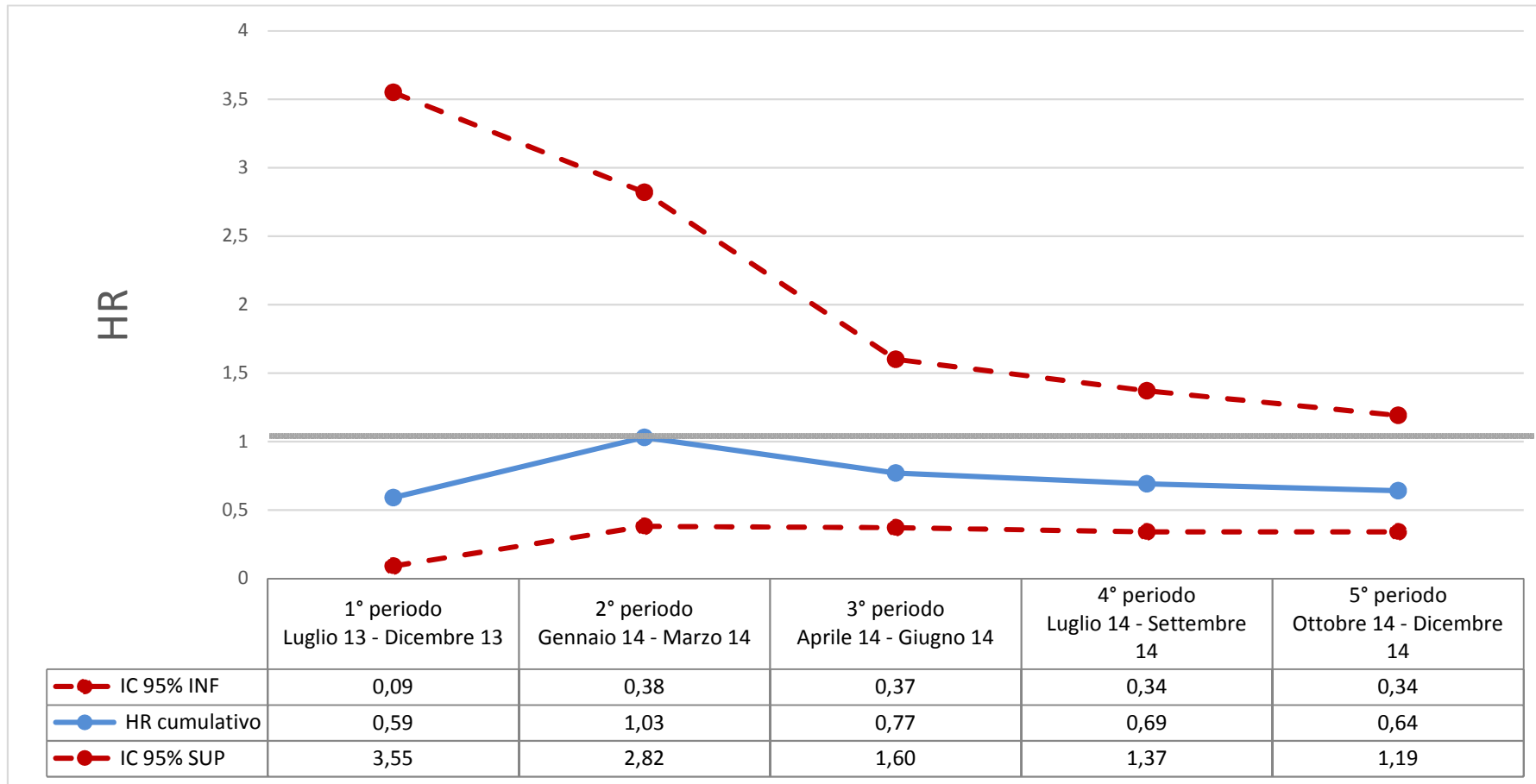
Mortalità cardiovascolare

NAO vs AVK - HR e IC 95%



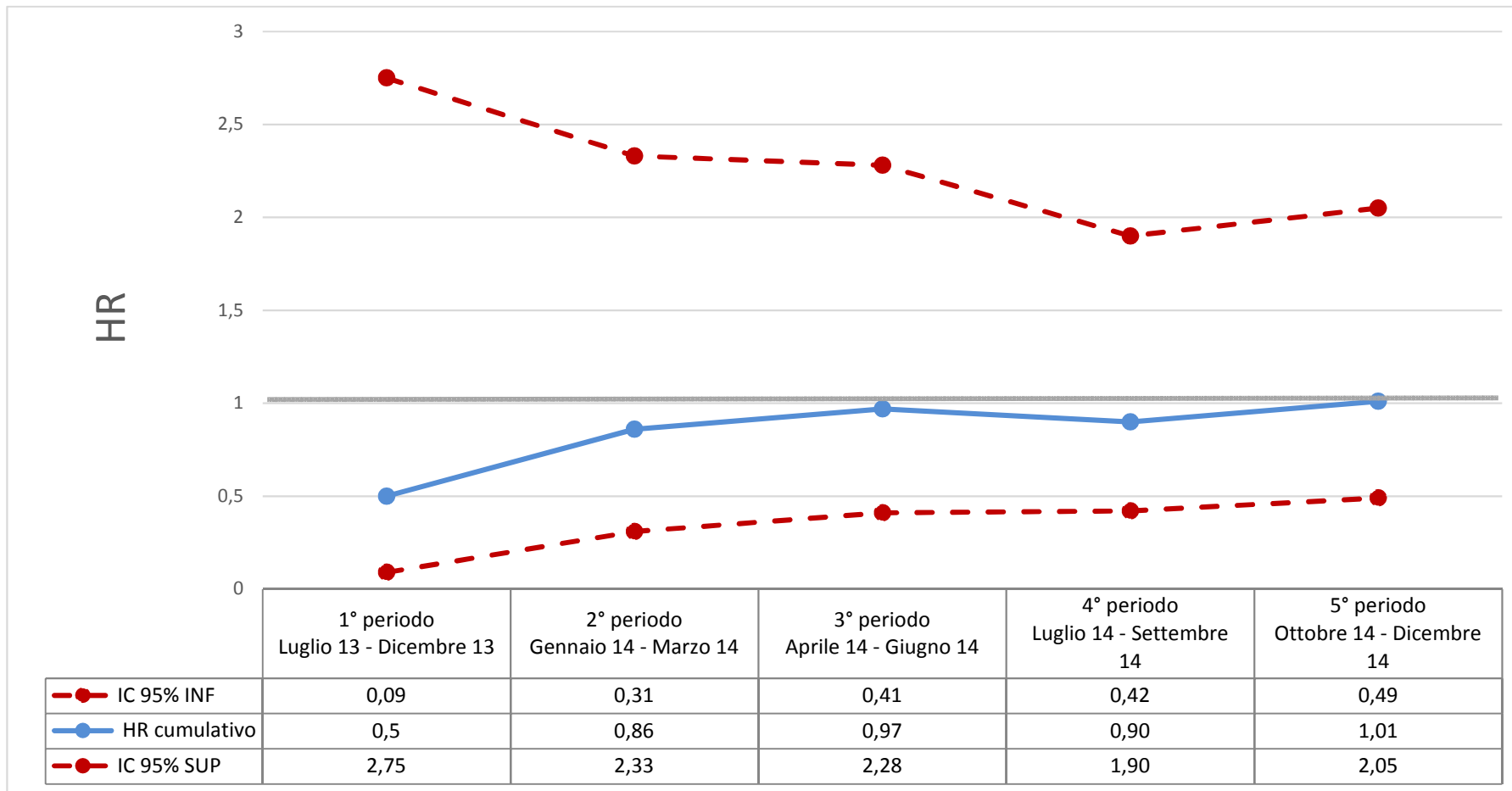
*Potenza insufficiente per rifiutare o accettare l'ipotesi nulla $H_0: HR=1$
Il monitoraggio deve continuare!*

NAO vs AVK - HR e IC 95%



*Potenza insufficiente per rifiutare o accettare l'ipotesi nulla $H_0: HR=1$
Il monitoraggio deve continuare!*

NAO vs AVK - HR e IC 95%



*Potenza insufficiente per rifiutare o accettare l'ipotesi nulla $H_0: HR=1$
Il monitoraggio deve continuare!*

Conclusione/Discussione

Nel presente studio non si evidenzia una differenza di rischio tra NAO e di AVK

ALCUNI LIMITI:

- Necessità di un tempestivo aggiornamento dei sistemi informativi
- Approssimazione della reale esposizione individuale utilizzando le DDD
- Possibile sottostima degli esiti non avvenuti in ospedale
- Potenziale confondimento residuo (es. channeling bias)

Discussione

ANALISI SUCCESSIVE:

- Estensione del follow-up aggiungendo **ulteriori periodi di monitoraggio** necessari per aumentare la potenza dello studio
- **Analisi *pooled*** aggregando i dati di altre due regioni italiane **Lombardia e Toscana**
- Confronto di **singoli NAO con singoli AVK**
- **Confronto intra-classe tra i singoli NAO**
- Aggiustamento utilizzando i **dati clinici** (dose giornaliera effettiva dei farmaci anticoagulanti, HAS-BLED e CHA2DS2-VASc score esatti, INR, clearance della creatinina, etc...) disponibili per un sottogruppo di pazienti
- Aggiustamento utilizzando l'**High Dimensional PS**

Grazie



GRUPPO DI LAVORO

Mayer Flavia¹, Kirchmayer Ursula¹, Agabiti Nera¹, Belleudi Valeria¹, Cappai Giovanna¹, Mirko Di Martino¹, Schneeweiss Sebastian², Davoli Marina¹, Patorno Elisabetta²

¹ Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. del Lazio - ASL Roma 1

² Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

Lo studio è stato co-finanziato dal bando AIFA multi-regionale di Farmacovigilanza

f.mayer@deplazio.it

Analisi sequenziale - nove periodi di monitoraggio

Mortalità totale e Sanguinamento gastrointestinale

GRACE TIME: 30 gg	patients matched	Total mortality				GI bleeding				
		Events	IR/100 py	HR	CI	Events	IR/100 py	HR	CI	
1 period (July 13 - Dec 13)	AVKs	825	15	11.22	1.00	-	1	0.75	1.00	-
	NOACs	825	7	4.68	0.40	0.16 - 0.99	3	2.01	2.79	0.28 - 27.45
2 period (Jan 14 - Mar 14)	AVKs	1456	33	13.17	1.00	-	4	1.60	1.00	-
	NOACs	1456	30	8.80	0.69	0.42 - 1.15	6	1.77	1.28	0.35 - 4.60
3 period (Apr 14 - Jun 14)	AVKs	2022	46	12.10	1.00	-	5	1.32	1.00	-
	NOACs	2022	52	8.86	0.82	0.55 - 1.23	10	1.71	1.45	0.48 - 4.35
4 period (Jul 14 - Sep 14)	AVKs	2534	56	10.96	1.00	-	7	1.37	1.00	-
	NOACs	2534	67	7.86	0.87	0.61 - 1.25	15	1.77	1.53	0.61 - 3.86
5 period (Oct 14 - Dec 14)	AVKs	3127	71	11.12	1.00	-	10	1.57	1.00	-
	NOACs	3127	83	7.19	0.83	0.59 - 1.14	15	1.30	1.02	0.44 - 2.35
6 period (Jan 15 - Mar 15)	AVKs	3794	93	12.02	1.00	-	11	1.42	1.00	-
	NOACs	3794	122	8.10	0.89	0.67 - 1.17	18	1.20	1.03	0.47 - 2.28
7 period (Apr 15 - Jun 15)	AVKs	4399	103	11.26	1.00	-	13	1.42	1.00	-
	NOACs	4399	163	8.46	1.03	0.80 - 1.33	26	1.35	1.27	0.63 - 2.55
8 period (Jul 15 - Sep 15)	AVKs	4852	111	10.70	1.00	-	15	0.39	1.00	-
	NOACs	4852	178	7.50	1.01	0.78 - 1.29	34	1.44	1.36	0.72 - 2.57
9 period (Oct 15 - Dec 15)	AVKs	5371	122	10.61	1.00	-	15	1.31	1.00	-
	NOACs	5371	207	7.30	1.03	0.81 - 1.29	35	1.24	1.39	0.74 - 2.64

Analisi sequenziale - cinque periodi di monitoraggio

Mortalità cardiovascolare, IMA e Ictus ischemico

GRACE TIME: 30 gg	patients matched	Cardiovascular mortality				AMI				Ischemic Stroke				
		Events	IR/100 py	HR	95%CI	Events	IR/100 py	HR	95%CI	Events	IR/100 py	HR	95%CI	
1 period (July 13 - Dec 13)	AVKs	825	9	6.73	1.00	-	3	2.25	1.00	-	4	2.99	1.00	-
	NOACs	825	2	1.34	0.19	0.04 - 0.90	2	1.34	0.59	0.09 - 3.55	2	1.34	0.50	0.09 - 2.75
2 period (Jan 14 - Mar 14)	AVKs	1456	19	7.58	1.00	-	7	2.80	1.00	-	8	3.19	1.00	-
	NOACs	1456	14	4.11	0.59	0.29 - 1.18	9	2.64	1.03	0.38 - 2.82	8	2.35	0.86	0.31 - 2.33
3 period (Apr 14 - Jun 14)	AVKs	2022	28	7.37	1.00	-	15	3.95	1.00	-	10	2.63	1.00	-
	NOACs	2022	27	4.60	0.72	0.42 - 1.24	15	2.56	0.77	0.37 - 1.60	13	2.21	0.97	0.41 - 2.28
4 period (Jul 14 - Sep 14)	AVKs	2534	34	6.66	1.00	-	18	3.53	1.00	-	13	2.55	1.00	-
	NOACs	2534	32	3.75	0.71	0.43 - 1.17	16	1.88	0.69	0.34 - 1.37	16	1.88	0.90	0.42 - 1.90
5 period (Oct 14 - Dec 14)	AVKs	3127	41	6.42	1.00	-	22	3.45	1.00	-	14	2.44	1.00	-
	NOACs	3127	40	3.46	0.71	0.45 - 1.10	20	1.74	0.64	0.34 - 1.19	19	1.75	1.01	0.49 - 2.05

Mortalità totale - Analisi dei sottogruppi per genere ed età

<i>GRACE TIME: 30 DAYS</i>		patients matched	Total mortality			
			Events	IR/100 py	HR	95%CI
WOMEN	AVKs	2883	74	12.49	1.00	-
	NOACs	2883	104	7.11	0.86	0.63 - 1.18
MEN	AVKs	2883	63	10.16	1.00	-
	NOACs	2883	114	7.34	1.12	0.81 - 1.55
AGE<=70	AVKs	1496	11	3.24	1.00	-
	NOACs	1496	19	1.89	0.71	0.31 - 1.65
70<AGE<=77	AVKs	1407	18	5.92	1.00	-
	NOACs	1407	34	4.09	1.04	0.57 - 1.90
77<AGE<=83	AVKs	1451	37	12.58	1.00	-
	NOACs	1451	59	8.90	0.88	0.57 - 1.37
AGE>83	AVKs	1272	61	25.96	1.00	-
	NOACs	1272	98	21.30	1.15	0.82 - 1.60