



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**

Data dell'inserimento dei commenti: 19 novembre 2012

**MODULO PER L'INVIO DI COMMENTI ALL'AIFA CONCEPT PAPER "I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo arterioso in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare"**

da inviare a [ConsultazioneNuoviAnticoagulantiOrali@aifa.gov.it](mailto:ConsultazioneNuoviAnticoagulantiOrali@aifa.gov.it)

Riferimenti di chi inserisce i commenti:

**Profilo del partecipante alla Public Consultation**

Nome: Francesco	Cognome: Marongiu	Età: 62	M	<input type="checkbox"/>
			F	<input type="checkbox"/>
Paziente	<input type="checkbox"/>			
Medico	MMG	<input type="checkbox"/>	PLS	<input type="checkbox"/>
	Specialista	<input type="checkbox"/>	Specificare	
	Altro	<input checked="" type="checkbox"/>	Specificare Direttore UOC di Medicina Interna e Emocoagulopatie Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari	
Farmacista	Ospedaliero	<input type="checkbox"/>	Territoriale	<input type="checkbox"/>
	Altro	<input type="checkbox"/>	Specificare	
Infermiere	Specificare			
Via/P.zza Firenze 33	CAP: 09126	Città: Cagliari		
Prov. Cagliari	Regione: Sardegna			
Tel. 0706754188	Fax 07051096201	E-mail: marongiu@medicina.unica.it		
<b>Nome dell'organizzazione</b>				
Associazione pazienti	<input type="checkbox"/>	Specificare:		
Associazione consumatori	<input type="checkbox"/>	Specificare:		

## Profilo del partecipante alla Public Consultation

Società Scientifica <input checked="" type="checkbox"/>	Specificare: <b>FCSA (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Anti-trombotiche)</b>	
Azienda Farmaceutica <input type="checkbox"/>	Specificare:	
Altro <input type="checkbox"/>	Specificare:	
Via/P.zza Pace 9	CAP: 20122	Città: Milano
Prov. Milano	Regione: Lombardia	
Tel. 025450989	Fax:0250320723	E-mail: fcsa@fcsa.it

### Informativa art. 13 D.lgs. 196/2003

Desideriamo informare gli utenti della Public Consultation che il D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali") prevede la tutela delle persone fisiche rispetto al trattamento dei dati personali. Secondo la normativa indicata, tale trattamento sarà improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. n.196/2003, pertanto, Le forniamo le seguenti informazioni:

1. I dati da Lei forniti verranno trattati per la raccolta, analisi e valutazione dei commenti ricevuti, e per essere eventualmente contattato.
2. Il trattamento sarà effettuato in modalità informatizzata.
3. Il conferimento dei dati personali richiesti nel Modulo è obbligatorio al fine di inviare commenti al *Concept Paper* "I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo arterioso nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare". Il mancato inserimento dei dati richiesti non consentirà la validazione dei commenti e suggerimenti inviati.
4. I dati non saranno comunicati ad altri soggetti, né saranno oggetto di diffusione.
5. Il Titolare del trattamento è l'Agenzia Italiana del Farmaco, con sede in Via del Tritone n.181, 00187 Roma, in persona del Direttore generale p.t. quale legale rappresentante. Responsabile del suddetto trattamento, ai sensi dell'art. 29 del d. lgs. n. 196/2003, e della determina del Direttore generale dell'Aifa n. 196/DG del 16 novembre 2010, è la Dott. Monica Di Marcotullio Dirigente della Segreteria Tecnica della Direzione Generale, che effettua il trattamento dei dati nelle forme di cui all'art. 4, comma 1, lett. a), D. Lgs. n. 196/2003.
6. In ogni momento potrà esercitare i Suoi diritti nei confronti del titolare del trattamento, ai sensi dell'art. 7 del D.lgs.196/2003.

Con l'invio del presente modulo dichiaro di aver preso visione della suddetta informativa resa ai sensi dell'art.13 D. lgs. n. 196/2003 e di prestare il mio consenso al trattamento dei miei dati personali per le finalità indicate nella suddetta informativa. Dichiaro inoltre di essere a conoscenza dei diritti di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

## 1. Commenti generali

Commenti Generali (se applicabili)	Feedback AIFA (se applicabile) (da compilare a cura dell'AIFA)
<p>Il <i>concept paper</i> di AIFA prende in esame diversi aspetti riguardanti i nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, rivaroxaban e apixaban).</p> <p>Vorremmo che AIFA prendesse in considerazione i seguenti punti:</p> <p>1</p> <p>Il <i>concept paper</i> non prende in esame il pericolo dovuto alla scarsa aderenza nel tempo alle nuove terapie anti-trombotiche non avendo più la possibilità di misurare l'attività anticoagulante mediante un test di laboratorio. I Centri Trombosi italiani (molti aderenti a FCSA), insieme alle figure professionali individuate per la prescrizione, dovrebbero essere coinvolti nel monitoraggio clinico periodico utilizzando appositi registri. Dovrebbe essere compito dei prescrittori dei NOA registrare eventuali eventi avversi e controllare l'aderenza dei pazienti. Infatti, il documento emesso dalla Conferenza permanente Stato-Regioni il 29 aprile 2010 prevede che ai Centri Trombosi siano attribuite funzioni sia di sorveglianza epidemiologica delle terapie anti-trombotiche sia di monitoraggio dei nuovi farmaci anticoagulanti attraverso studi di fase IV. FCSA ha chiesto che le figure professionali autorizzate alla prescrizione dei NOA siano obbligati a registrare i possibili eventi avversi durante un <i>follow-up</i> periodico, pure questo obbligatorio. Esiste già un registro attivo (START) dedicato sia agli anti-Vitamina K ed eparine sia ai NOA.</p> <p>2</p> <p>Un controllo di laboratorio attraverso tests dedicati alle due classi di farmaci (inibitori della trombina e del Xa) dovrebbe essere</p>	

## Commenti Generali

*(se applicabili)*

## Feedback AIFA (se applicabile)

*(da compilare a cura dell'AIFA)*

obbligatoriamente previsto in condizioni di alto rischio come il sanguinamento maggiore, interventi chirurgici e manovre invasive anche considerando che per questi farmaci non è attualmente disponibile un antidoto. Dal momento che i Centri Trombosi sono normalmente e obbligatoriamente dotati di un laboratorio (proprio o associato nella stessa Azienda), essi sono idonei ad implementare i tests che meglio avranno dimostrato sensibilità ed accuratezza per la misurazione dell'attività anticoagulante dei nuovi farmaci. D'altra parte recentemente è stata pubblicata una *consensus* che ha visto coinvolte, insieme ad FCSA, le principali società scientifiche nazionali di laboratorio (SIMel, SIBioc e CISMEL) (1) circa la scelta dei test maggiormente idonei alla misurazione dell'attività anticoagulante dei NOA. In altre parole i Centri possono offrire delle buone garanzie di sicurezza ai pazienti, rappresentando la sede adatta sia per il controllo clinico periodico sia per la valutazione del rischio emorragico anche attraverso il laboratorio.

3

Il trattamento degli eventi avversi (complicanze emorragiche e trombotiche) che potranno verificarsi utilizzando i NOA richiede una specifica competenza. In tali evenienze, infatti, i medici che operano nei Centri Trombosi, potranno essere chiamati come consulenti nei PS o nei diversi reparti di degenza.

Questo potrà avvenire anche nel caso in cui un paziente debba essere sottoposto ad intervento chirurgico o a manovre invasive. I medici dei Centri Trombosi potranno gestire sia la necessità valutativa urgente o semplicemente contingente prima dell'intervento chirurgico, utilizzando i tests di laboratorio che il proprio Centro avrà a disposizione sia quella dedicata alla ripresa dell'anticoagulante nel periodo post-operatorio. FCSA ha già lavorato a fondo sui nuovi farmaci anticoagulanti gettando

## Commenti Generali

*(se applicabili)*

## Feedback AIFA (se applicabile)

*(da compilare a cura dell'AIFA)*

le basi per una standardizzazione sia della selezione dei pazienti da avviare al nuovo trattamento anti-trombotico sia alla loro gestione nella pratica di tutti i giorni (2, 3).

4

Un piano terapeutico per l'utilizzo di dabigatran e rivaroxaban dovrebbe essere previsto da AIFA. FCSA ha già inviato, come richiesto da AIFA nella persona del DG Prof L. Pani, in data 4 agosto 2012, un documento condiviso con altre Società scientifiche nazionali ed Organizzazioni sanitarie (SISSET, SIMI, SNO, SIPAV, FIMMG, SNAMI, SIC, FIC, ANMCO, Feder AIPA, Comitato Tecnico delle Regioni e PP.AA. Reg. Lombardia, Reg. Piemonte) al riguardo, individuando sia la tipologia dei pazienti da avviare ai NOA sia i tempi da prevedere per il follow-up clinico e di laboratorio (funzionalità renale).

5

Si raccomanda di considerare con attenzione il valore del TTR nella selezione dei pazienti da avviare ai NOA dal momento che il vantaggio derivante dal loro utilizzo può non essere significativo se il TTR è elevato. E' quindi necessario implementare un sistema di valutazione del TTR, nell'ambito di una organizzazione atta a valutare la qualità della terapia anticoagulante con anti-vitamina K. I Centri Trombosi aderenti ad FCSA eseguono periodicamente e regolarmente questo tipo di controllo. L'ultima verifica del controllo della qualità della terapia anticoagulante condotta nei Centri Trombosi italiani ha messo in evidenza un valore del TTR superiore al 70 %.

Bibliografia

Commenti Generali

*(se applicabili)*

Feedback AIFA (se applicabile)

*(da compilare a cura dell'AIFA)*

1 Tripodi A, Di Iorio G, Lippi G, Testa S, Manotti C. Position paper on laboratory testing for patients taking new oral anticoagulants. Consensus document of FCSCA, SIMeL, SIBioC and CISMEL. Clin Chem Lab Med. 2012 Jul 11.

doi:pii: /j/cclm.ahead-of-print.

2 Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Manotti C; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSCA). Thromb Haemost. 2011 ;106:868-76.

3 Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Siragusa S, Manotti C. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. J Thromb Haemost. 2012;10:1979-1987.

**I successivi commenti specifici alò testo sono stati condivisi con Siset (Società Italiana per lo studio dell'Emostasi e della Trombosi)**

## 2. Commenti specifici al testo

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
<b>In corsivo il testo del <i>concept paper</i></b> <b>Pag 2, riga 11</b>	<i>"particolare riferimento alle LG della Società Europea d Cardiologia, essendo quelle più pertinenti alla realtà italiana"..</i>	Sarebbe stato opportuno indicare anche che tali LG hanno una gestione dei conflitti di interesse non ottimale	
<b>Pag 2, riga 20</b>	<i>"il documento non analizza i dati sull'altro anticoagulante orale, apixaban":</i>	dopo questa premessa risulta difficile comprendere la ragione dell'inserimento delle Figure 2 e 3 a pag 19.	
<b>Pag 2, riga 27</b>	<i>"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</i>	". 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.	
<b>Pag 3, riga 48</b>		<i>"FANV al posto dei VKA".</i>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
<b>Pag 3, riga 65</b>	<i>“con rischio emorragico associato complessivamente basso, &gt;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”.</i>	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 Lancet 1996; 348: 423–28).	
<b>Pag 4, riga 83</b>	<i>“il mantenimento dei valori di INR entro l’intervallo raccomandato è ottenuto in poco più della metà dei casi”.</i>	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(4):293-8), sia con self-monitoring da parte del paziente con strumenti point-of-care (Heneghan C et al. Lancet 2006 ;367 ( 9508 ): 404 – 411) .	

<p>Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i></p>	<p>Commento e relativo razionale</p>	<p>Proposta di modifica</p>	<p>Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i></p>
<p><b>Pag 10, riga 244</b></p>	<p><i>“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)”.</i></p>	<p>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.</p>	
<p><b>Pag 10, riga 256 ss:</b></p>	<p><i>“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 antiipertensiva. Sembra evidente, quindi, l’importanza della selezione dei pazienti in base ai criteri di eleggibilità clinici appropriati”.</i></p>	<p>L’accenno alla terapia antiipertensiva 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</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>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. This article was published at www.annals.org on 28 August 2012) .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;1028-1036).</p>	
<b>Pag 11, riga 269</b>	<i>"ora, con l'introduzione dei NOACs diventa importante l'applicazione di questo criterio"</i>	<p>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.</p>	

<p>Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i></p>	<p>Commento e relativo razionale</p>	<p>Proposta di modifica</p>	<p>Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i></p>
<p>Pag 12, riga 306</p>	<p><i>“Altre prove dimostrano che la prevenzione di ictus con un VKA è efficace laddove l'individuo esegui la terapia migliore per il maggior tempo terapeutico (TTR), ad esempio maggiore del 70%”.</i></p>	<p>Appare più corretta un'affermazione più attenuata, quale ad esempio: recenti lavori hanno dimostrato che l'efficacia clinica è ottimale per valori di TTR &gt;70% e accettabile per valori di TTR fra 61 e 70% [Gallagher AM et al. <i>Thromb Haemost.</i> 2011;106:968-77].</p>	
<p>Pag 15, riga 369 e pag 398, riga 398</p>		<p>l'analisi degli studi registrativi RE-LY e ROCKET merita un commento più approfondito sulla loro trasferibilità, ovvero sulla loro validità esterna.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>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.</p> <p>Infatti, la quota di pazienti a più elevato rischio embolico, corrispondenti ad un punteggio CHADS2 &gt;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.</p>	

<p>Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i></p>	<p>Commento e relativo razionale</p>	<p>Proposta di modifica</p>	<p>Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i></p>
<p><b>Pag 16, riga 393</b></p>	<p><i>“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”</i></p>	<p>Manca la voce bibliografica 75, che forse si riferisce al lavoro di Adam SS et al. This article was published at <a href="http://www.annals.org">www.annals.org</a> on 28 August 2012).</p>	
<p><b>pag 16, riga 418:</b></p>	<p><i>“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></p>	<p>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.</p>	
<p><b>pag 17, riga 443 e ss</b></p>		<p>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</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>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.</p>	
<p><b>pag 20, riga 489 e ss</b></p>		<p>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. A questo proposito va anche 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 15). 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</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>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).</p> <p>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.</p> <p>Sugeriamo 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.</p>	
pag 26, riga 645 e ss.		<p>Le affermazioni contenute in questo punto non appaiono coerenti con le raccomandazioni delle principali LG. Infatti Le LG dell' American College of Chest Physicians (<i>You JJ et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice</i></p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p><i>Guidelines. Chest 2012; 141(2):531S–e575S</i>) utilizzano lo score CHADS<sub>2</sub> per la stratificazione del rischio tromboembolico, ed indicano come cut-off per il trattamento anticoagulante un punteggio di CHADS<sub>2</sub> ≥ 1.</p> <p>Le LG dell'European Society of Cardiology (<i>Camm AJ et al. Eur Heart J. 2012 Aug 24. Epub ahead of print</i>) usano lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per individuare i pazienti da trattare con farmaci anticoagulanti, e in particolare indicano come cut-off per il trattamento un punteggio di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2.</p> <p>La valutazione del rischio embolico dei pazienti inclusi nei trial dei NAO è stata fatta utilizzando lo score CHADS<sub>2</sub>, 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 CHADS<sub>2</sub> o di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc al di sopra del quale indicare Dabigatran o Rivaroxaban non appare pertinente ed adeguatamente supportata da dati di letteratura.</p> <p>Per quanto riguarda l'indicazione a preferire lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rispetto al CHADS<sub>2</sub> per la stratificazione del rischio trombotico, si segnala che alcuni recenti</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>lavori suggeriscono di impiegare in prima battuta il CHADS<sub>2</sub> di più agevole compilazione, utilizzando il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per una più precisa definizione dei pazienti che pur avendo un punteggio CHADS<sub>2</sub> = 1 hanno un rischio embolico molto basso (corrispondente ad un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1) e quindi non richiedono terapia anticoagulante (Coppens M et al. European Heart Journal Advance Access published September 27, 2012).</p>	
<p><b>pag 26, riga 653 e ss</b></p>		<p>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 NAO 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 NAO 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 a carico degli inibitori del fattore II, rilevato dalla già citata</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		metanalisi di Adam.	
pag 26, riga 659 e ss		<p>Un'analisi dello studio RELY 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 &gt; 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 &lt;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 &lt;57%, ed uguale in quelli con valori di TTR superiori.</p> <p>Non sono disponibili studi analoghi con Rivaroxaban e Apixaban, per cui appare non corretto indicare una specifica, e diversa, soglia di TTR per questi farmaci.</p> <p>L'importanza della qualità del controllo terapeutico con i VKA è tale da meritare qualche commento in più.</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>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 – 239] 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.</p>	
<p><b>pag 27, riga 667</b></p>		<p>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</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>fortemente in base agli assetti organizzativi locali e pertanto devono esser stabiliti in modo esplicito dalle singole strutture sanitarie coinvolte.</p>	
<p><b>pag 27, riga 670</b></p>		<p>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.</p>	
<p><b>pag 27, riga 676</b></p>		<p>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 del Dabigatran 110.</p>	

<p>Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i></p>	<p>Commento e relativo razionale</p>	<p>Proposta di modifica</p>	<p>Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i></p>
<p><b>pag 27, riga 680</b></p>		<p>Non concordiamo 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.</p>	
<p><b>pag 27, riga 684</b></p>		<p>Concordiamo con tale invito alla cautela nelle popolazioni non studiate nei trial regolatori, per le quali andrebbe formulata il nostro parere una più forte indicazione a preferire i VKA rispetto ai NOACs, purché il paziente possa avere un adeguato controllo dell'INR.</p>	
<p><b>pag 278, riga 701</b></p>		<p>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</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		<p>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.</p>	
<p><b>pag 278, riga 707</b></p>		<p>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 come visto 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.</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
<p>pag 278, riga 715</p>		<p>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 studio registrativi non mostrano differenza sostanziali fra pazienti già in terapia con VKA o naive, ma gli stesi studi hanno mostrato che il vantaggio dei NOACs si perde a fronte di un buon controllo della terapia con VKA. Pertanto è opinione di chi scrive che sia opportuno proporre a tutti i pazienti naive un periodo di terapia di 9 mesi con VKA, dopo il quale passare ai NOACs se la qualità della terapia dovesse risultare insoddisfacente. Questo periodo iniziale avrebbe anche il vantaggio di permettere al paziente di prendere confidenza con la terapia anticoagulante sotto un più stretto controllo e monitoraggio da parte di personale specializzato.</p> <p>Del pari non condivisibile è 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</p>	

Numero della riga nel testo <i>(es. Righe 20-23)</i>	Commento e relativo razionale	Proposta di modifica	Feedback AIFA (se applicabile) <i>(da compilare a cura dell'AIFA)</i>
		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.	