

Principio attivo (nome commerciale)	Apixaban (Eliquis)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>ELIQUIS 2,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM CONFEZIONE DA 10, 20 E 60 CPR</p> <p>La dose raccomandata di ELIQUIS è 2,5 mg due volte al giorno per via orale. La dose iniziale deve essere assunta da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico.</p> <p>Per i pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, la durata raccomandata del trattamento è da 32 a 38 giorni.</p> <p>Per i pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione del ginocchio, la durata raccomandata del trattamento è da 10 a 14 giorni.</p> <p>Prezzo ex factory: confezione da 60 cpr: 99,09 euro confezione da 20 cpr: 33,03 euro confezione da 10 cpr: 16,52 euro</p>	
Indicazione terapeutica	Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.	
Classificazione:	<p>Innovazione tipo A ("assoluta") Innovazione tipo B ("me-too"): X Non-innovativo</p>	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Per l' intervento di sostituzione d'anca, il costo per il trattamento di un paziente (calcolato considerando la somministrazione per 38 giorni) è di 126 Euro circa, mentre per l'intervento di a sostituzione di ginocchio, la spesa per paziente (calcolata considerando una durata di somministrazione di 14 giorni) è di circa 46 Euro circa.	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non stimabile
	Ipotesi di spesa annua	Non stimabile
<u>Informazioni principali</u>		
Comparator	Eparine a basso peso molecolare, dabigatran e rivaroxaban.	

<p>"Place in therapy" secondo lo Scottish Medical Consortium</p>	<p>Prevention of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery.</p> <p>In two large phase III double-blind comparative studies, in patients undergoing elective hip or knee replacement surgery, apixaban was superior to a low molecular weight heparin for the incidence of VTE and all cause death whilst incidence of major bleeding events was similar between groups.<sup>1</sup></p>
<p>Sicurezza</p>	<p>In due studi controllati randomizzati,<sup>2,3</sup> gli endpoint primari per la sicurezza erano i sanguinamenti, osservati durante il periodo di trattamento, definiti come maggiori, minori (ma clinicamente rilevanti) e un end-point composto di sanguinamenti sia maggiori che minori.</p> <p>In entrambi gli studi non sono state rilevate differenze statisticamente significative in termini di sanguinamenti maggiori o minori, come di seguito riportato.</p> <p>Nello studio ADVANCE 2,<sup>3</sup> la percentuale di sanguinamenti maggiori è stata dello 0.6% (9/1501) e dello 0.9% (14/1508) nei pazienti del gruppo trattato con apixaban e di quello trattato con enoxaparina, rispettivamente (risk difference assoluta -0.33%, 95% CI -0.95 to 0.29).</p> <p>Nell'ADVANCE 3,<sup>2</sup> i sanguinamenti maggiori sono stati osservati nello 0.8% (22/2673) e nello 0.7% (18/2659) dei pazienti del gruppo trattato con apixaban e di quelli del gruppo che aveva ricevuto enoxaparina, rispettivamente (absolute risk difference 0.1%, 95% CI -0.3 to 0.6).</p> <p>L'aumento dei livelli delle transaminasi (&gt;3 volte rispetto ai limiti normali) e della bilirubina (&gt;2 volte rispetto ai limiti normali) sono stati infrequenti in entrambi i gruppi.</p> <p>In entrambi gli studi, eventi di trombocitopenia si sono verificati in quattro pazienti del gruppo trattato con apixaban vs sei pazienti del gruppo trattato con enoxaparina e tre casi di stroke vs cinque.<sup>1</sup></p>



Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato (RR)	Autore (anno)
Trombosi venosa profonda nella sostituzione d'anca	Apixaban 2,5 mg (1949)	Enoxaparin 40 mg/daily (1917)	Composito di trombosi venosa profonda, embolismo polmonare non fatale e/o mortalità per tutte le cause.	0,36 (95%CI:0,23-0,56)	Lassen 2010a <sup>2</sup>
Trombosi venosa profonda nella sostituzione di ginocchio	Apixaban 2,5 mg (976)	Enoxaparina 40 mg/die (997)	Composito di trombosi venosa profonda, embolismo polmonare non fatale e/o mortalità per tutte le cause.	0,62 95%CI:0,51-0,74)	Lassen 2010b <sup>3</sup>

Confronti indiretti

Indicazione	Testa a testa indiretto con	End-point	Risultato (RR)	Autore (anno)	Trattamento del gruppo di controllo in comune
Trombosi venosa	Dabigatran	Composito di trombosi venosa	0.50	Maratea 2011 <sup>4</sup>	Enoxaparina 40 mg/die



profonda	150 mg/die	profonda, embolismo polmonare non fatale e/o mortalità per tutte le cause	(95%CI:0,40-0,62)		
Trombosi venosa profonda	Dabigatran 220 mg/die	Composito di trombosi venosa profonda, embolismo polmonare non fatale e/o mortalità per tutte le cause	0,60 (95%CI:0,48-0,75)	Maratea 2011 <sup>4</sup>	Enoxaparina 40 mg/die
Trombosi venosa profonda	Rivaroxaban	Composito di trombosi venosa profonda, embolismo polmonare non fatale e/o mortalità per tutte le cause	1,43 (95%CI:1,11-1,89)	Maratea 2011 <sup>4</sup>	Enoxaparina 40 mg/die



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

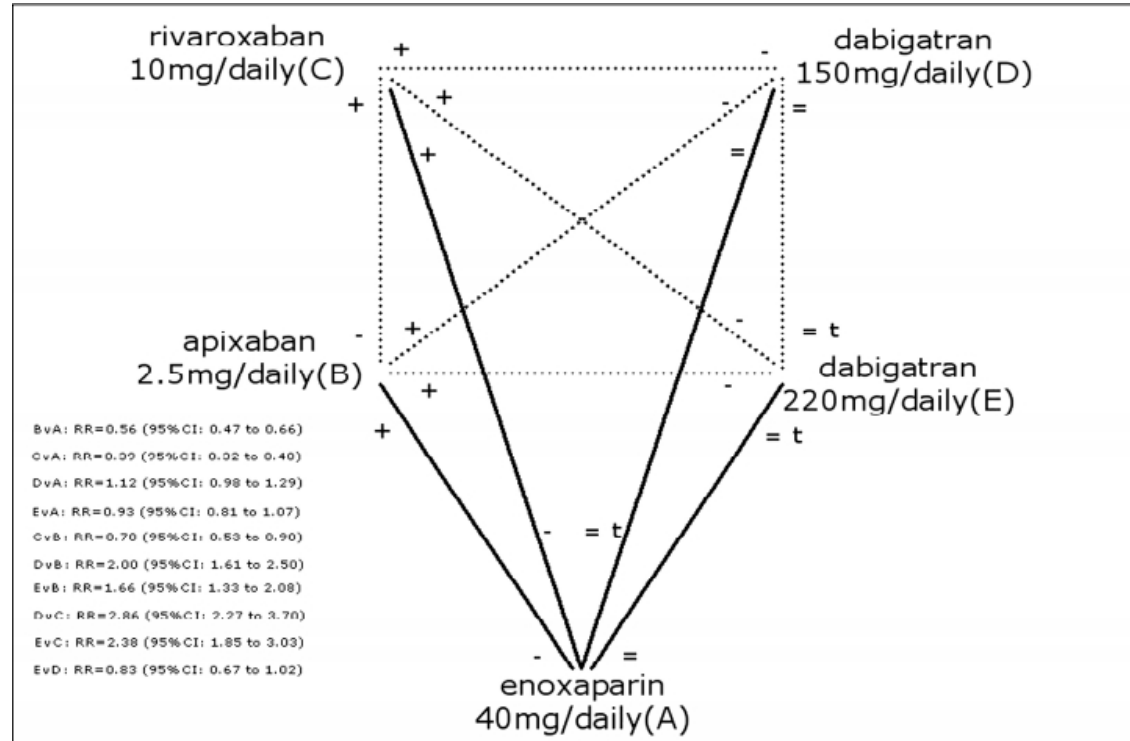


Figura 1. Network meta-analysis: comparisons of standard enoxaparin treatment with the new oral anticoagulants. The graph shows four direct comparisons (solid lines) and six indirect comparisons (dotted lines). Superiority is found in the two direct comparisons versus standard treatment as well as in the head-to-head comparisons of rivaroxaban vs apixaban, rivaroxaban vs dabigatran (two dosages), and apixaban vs dabigatran (two dosages). Statistical calculations for indirect comparisons were carried out using the ITC software ; the REVMAN software was used for estimating the meta-analytic values of RR for all direct comparisons according to the fixed effect model.



Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (IVA esclusa)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Eliquis (Apixaban)	60cpr da 2,5 mg	99,09	Intervento di sostituzione d'anca: 2 cpr/die per 38 giorni	126 Euro	Nuovo prodotto
Eliquis (Apixaban)	20cpr da 2,5 mg	33,03			
Eliquis (Apixaban)	10cpr da 2,5 mg	16,52	Intervento di sostituzione di ginocchio: 2 cpr/die per 14 giorni	46 Euro	

Spesa per paziente (posologia/durata) delle alternative terapeutiche disponibili in Area Vasta

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ESTAV centro (Euro)	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (IVA esclusa)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Dabigatran Etexilato	30 cps da 110 mg	39	Intervento di sostituzione d'anca: 2 cps da 110mg/die per 38 giorni	91 Euro	377/11



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

Mesilato (PRADAXA)	30 cps da 75 mg		Intervento di sostituzione di ginocchio: 2 cps/die per 10 giorni	26 Euro	
Rivaroxaban (XARELTO)	10cpr da 10 mg	20	Intervento di sostituzione d'anca: 1 cpr/die per 35 giorni	70 Euro	377/11
			Intervento di sostituzione di ginocchio: 1 cpr/die per 14 giorni	28 Euro	
Enoxaparina (CLEXANE)	4.000 UI 6 sir.	16,36	Intervento di sostituzione d'anca: 1 iniezione da 4.000 UI per 36 giorni	98,16 Euro	718/11
			Intervento di sostituzione di ginocchio: 1 iniezione da 4.000 UI per 15 giorni	40,9 Euro	
Fondaparinux (ARIXTRA)	2,5 mg/0,5 ml 10 sir.	17,10	Intervento di sostituzione d'anca: 1 iniezione da 1,5 ml per 24 giorni	41,04 Euro	715P/10
			Intervento di sostituzione di ginocchio: 1 iniezione da 1,5 ml per 9 giorni	15,39 Euro	



Dalteparina (FRAGMIN)	2.500 UI/ 0,2ml 6sir.	1,71	Intervento di sostituzione d'anca: 5000 UI la sera prima dell'intervento e 5000 UI le sere successive per 5 settimane	17,85 Euro	718/11
	5.000 UI/ 0,2ml 6sir.	3,06	Intervento di sostituzione di ginocchio: 5000 UI la sera prima dell'intervento e 5000 UI le sere successive per 7 giorni	3,57 Euro	
Nadroparina calcica (SELEPARINA)	2.850 UI 6SIR 0,3ML	8,35	Intervento di sostituzione d'anca: 2 iniezioni da 3800 UI il giorno dell'intervento e una/die il giorno 2 e 3. Una iniezione/die da 5.700 UI dal giorno 4 al giorno 36	140 Euro	718/11
	3.800 UI 6SIR 0,4ML	11,25	Intervento di sostituzione di ginocchio: 2 iniezioni da 3800 UI il giorno dell'intervento e 1/die il giorno 2 e 3. Una iniezione/die da 5.700 UI dal giorno 4 al giorno 10	36,50 Euro	
	5.700 UI 10SI 0,6ML	24,85			
Reviparina (CLIVARINA)	SC 10SIR 4200UI	26	Intervento di sostituzione d'anca: 12 ore prima dell'intervento poi 1 iniezione/die per 35 giorni	93,6 Euro	718/11
			Intervento di sostituzione di ginocchio: 12 ore prima	28,6 Euro	





			dell'intervento poi 1 iniezione/die per 10 giorni		
Parnaparina (FLUXUM)	6 SIR.0,4 ML 4250UI	11,22	Intervento di sostituzione d'anca: 2 iniezioni da 4250 UI il giorno dell'intervento poi 1/die per 35 giorni	65,45 Euro	ECO-02/13
			Intervento di sostituzione di ginocchio: 2 iniezioni da 4250 UI il giorno dell'intervento poi 1/die per 10 giorni	21 Euro	



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● direzione@estav-centro.toscana.it

Rapporto costo- efficacia	<p>Nel report di valutazione di apixaban del NICE<sup>5</sup> e dello Scottish Medical Consortium,<sup>6</sup> la ditta ha presentato un'analisi di costo efficacia che ha confrontato apixaban verso enoxaparina, dabigatran e rivaroxaban. E' stato usato un modello di Markov in cui si valutavano gli effetti dei vari trattamenti fino a 90 giorni dall'operazione e un secondo modello dove gli stessi parametri venivano proiettati per un tempo pari a 35 anni. Nell'analisi presentata dalla ditta, nella chirurgia di sostituzione del ginocchio, apixaban risulta dominante (più efficace e meno costoso) rispetto a dabigatran ed enoxaparina mentre rivaroxaban è dominante rispetto ad apixaban.</p> <p>Nell'intervento di sostituzione dell'anca apixaban è dominante rispetto ad enoxaparina e dabigatran, mentre il rapporto di costo-efficacia nel confronto tra apixaban e rivaroxaban è di 22.731 sterline per QALY guadagnato.</p> <p>Tali dati sono stati calcolati considerando che il costo per un ciclo di trattamento per la sostituzione del ginocchio è di 48,48€, 52,97€, 33,60€ e 41.16€ per enoxaparin, rivaroxaban, dabigatran ed apixaban, rispettivamente. Per la sostituzione totale di anca il costo per ciclo è invece di 137,36€, 145,68€, 134,40€ and 116,62€ per enoxaparin, rivaroxaban, dabigatran ed apixaban, rispettivamente.</p> <table border="1" data-bbox="379 925 1490 1352"> <thead> <tr> <th></th> <th>Quality adjusted life years (QALYs)</th> <th>Cost</th> <th>Difference in QALYs</th> <th>Difference in Cost</th> <th>Conclusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>TKR</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Apixaban</td> <td>8.5581</td> <td>£355.80</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rivaroxaban</td> <td>8.5724</td> <td>£328.77</td> <td>-0.0143</td> <td>£27.03</td> <td>Rivaroxaban dominant</td> </tr> <tr> <td>Dabigatran</td> <td>8.5133</td> <td>£493.97</td> <td>0.0448</td> <td>-£138.17</td> <td>Apixaban dominant</td> </tr> <tr> <td>Enoxaparin</td> <td>8.5088</td> <td>£626.50</td> <td>0.0493</td> <td>-£270.70</td> <td>Apixaban dominant</td> </tr> <tr> <td><b>THR</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Apixaban</td> <td>8.9954</td> <td>£196.31</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rivaroxaban</td> <td>8.9967</td> <td>£225.86</td> <td>-0.0013</td> <td>-£29.55</td> <td>£22,731/QALY vs apixaban</td> </tr> <tr> <td>Dabigatran</td> <td>8.9839</td> <td>£208.90</td> <td>0.0115</td> <td>-£12.59</td> <td>Apixaban dominant</td> </tr> <tr> <td>Enoxaparin</td> <td>8.9814</td> <td>£434.41</td> <td>0.014</td> <td>-£238.10</td> <td>Apixaban dominant</td> </tr> </tbody> </table>		Quality adjusted life years (QALYs)	Cost	Difference in QALYs	Difference in Cost	Conclusion	<b>TKR</b>						Apixaban	8.5581	£355.80				Rivaroxaban	8.5724	£328.77	-0.0143	£27.03	Rivaroxaban dominant	Dabigatran	8.5133	£493.97	0.0448	-£138.17	Apixaban dominant	Enoxaparin	8.5088	£626.50	0.0493	-£270.70	Apixaban dominant	<b>THR</b>						Apixaban	8.9954	£196.31				Rivaroxaban	8.9967	£225.86	-0.0013	-£29.55	£22,731/QALY vs apixaban	Dabigatran	8.9839	£208.90	0.0115	-£12.59	Apixaban dominant	Enoxaparin	8.9814	£434.41	0.014	-£238.10	Apixaban dominant
	Quality adjusted life years (QALYs)	Cost	Difference in QALYs	Difference in Cost	Conclusion																																																														
<b>TKR</b>																																																																			
Apixaban	8.5581	£355.80																																																																	
Rivaroxaban	8.5724	£328.77	-0.0143	£27.03	Rivaroxaban dominant																																																														
Dabigatran	8.5133	£493.97	0.0448	-£138.17	Apixaban dominant																																																														
Enoxaparin	8.5088	£626.50	0.0493	-£270.70	Apixaban dominant																																																														
<b>THR</b>																																																																			
Apixaban	8.9954	£196.31																																																																	
Rivaroxaban	8.9967	£225.86	-0.0013	-£29.55	£22,731/QALY vs apixaban																																																														
Dabigatran	8.9839	£208.90	0.0115	-£12.59	Apixaban dominant																																																														
Enoxaparin	8.9814	£434.41	0.014	-£238.10	Apixaban dominant																																																														
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Nessuna																																																																		
Data di redazione della scheda	14/11/2012																																																																		
Commenti dell'estensore della scheda:	<p>Da un punto di vista clinico, apixaban risulta più efficace dell'enoxaparina (confronto diretto) e del dabigatran (confronto indiretto), mentre risulta meno efficace del rivaroxaban.<sup>2-6</sup></p> <p>Dal punto di vista economico, apixaban ha un costo di trattamento, considerando i prezzi dell'Area Vasta centro, superiore rispetto a quello di enoxaparina, di rivaroxaban e di dabigatran.</p>																																																																		
Deliberazione del																																																																			



collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	
---	--

Richiesta Portale numero:	5927
---------------------------	------



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● direzione@estav-centro.toscana.it

## BIBLIOGRAFIA

1. Scottish Medicine Consortium. Apixaban 2.5mg film-coated tablet (Eliquis®). November 2011. Available at: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban\\_Eliquis\\_FINAL\\_November\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_November_2011_for_website.pdf) Last accessed: 23/10/2012
2. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2487-98.
3. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. 2010 Mar 6;375(9717):807-15
4. Maratea D, Fadda V, Messori A, Trippoli S. Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: indirect comparison between three new oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2011 Jun 28. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.
5. Scottish Medical Consortium. Apixaban 2,5 mg assessment report. Available at: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/741\\_11\\_apixaban\\_Eliquis/apixaban\\_Eliquis](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/741_11_apixaban_Eliquis/apixaban_Eliquis) Last accessed: 14/11/2012
6. National Institute for Clinical Excellence. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. January 2012. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA245> Last accessed: 14/11/2012

