

---

**La sicurezza dei DOACS.**

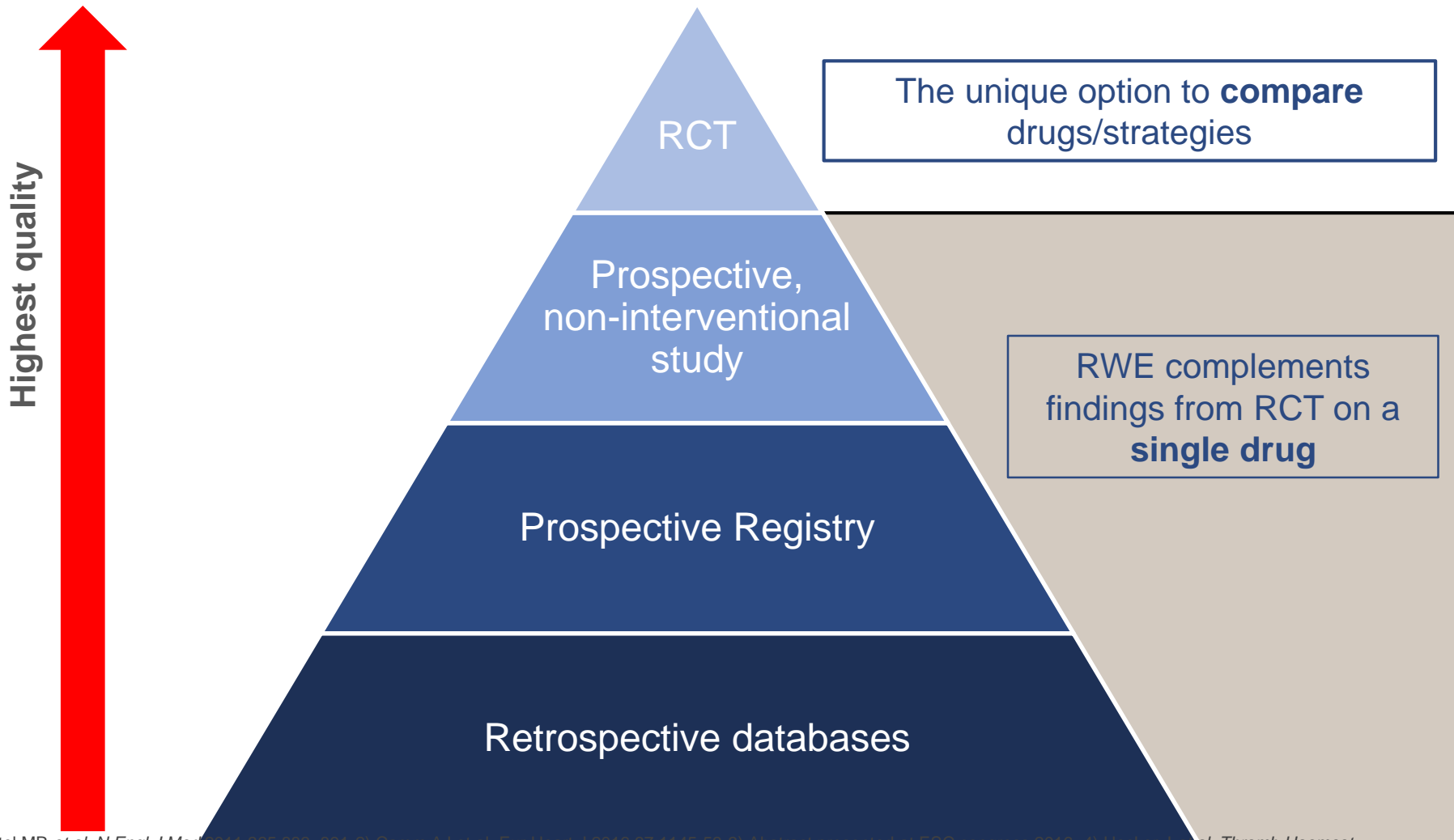
**I dati italiani di Real Life**

Massimo Uguccioni

AO San Camillo-Forlanini

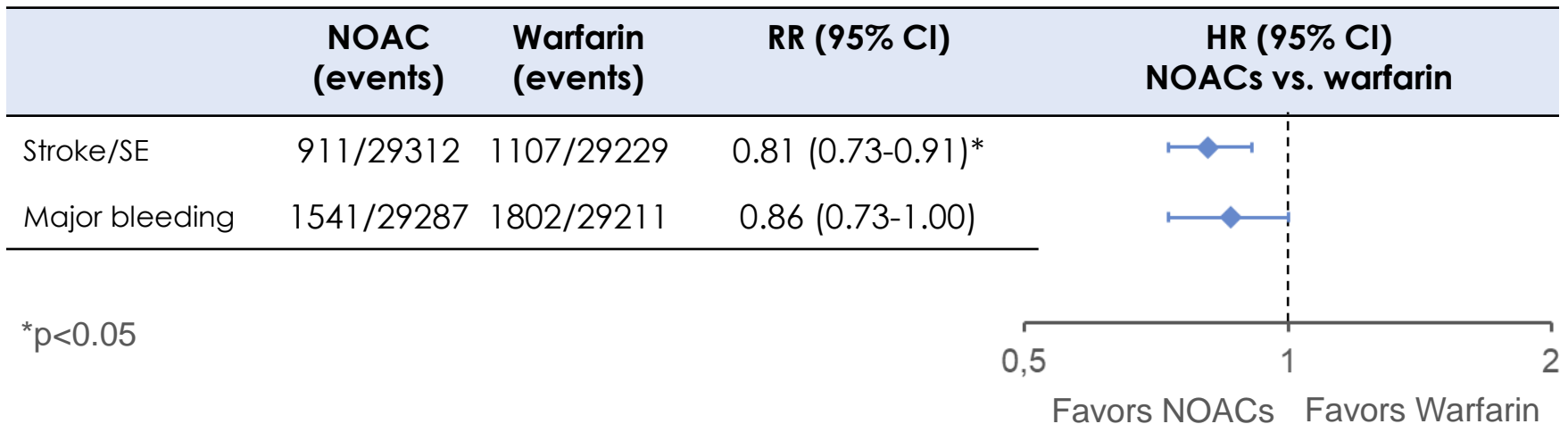
Roma

# RCTs Provide the Most Important Evidence Base and RWE Adds Valuable Supporting Information



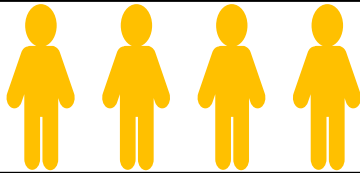
# Comparison of the Efficacy and Safety of NOACs With VKA in Patients with AF Evidence from RCTs

Allocation to a NOAC significantly reduced the composite of stroke or systemic embolic events by 19% compared with warfarin and a 14% non significant reduction in major bleeding

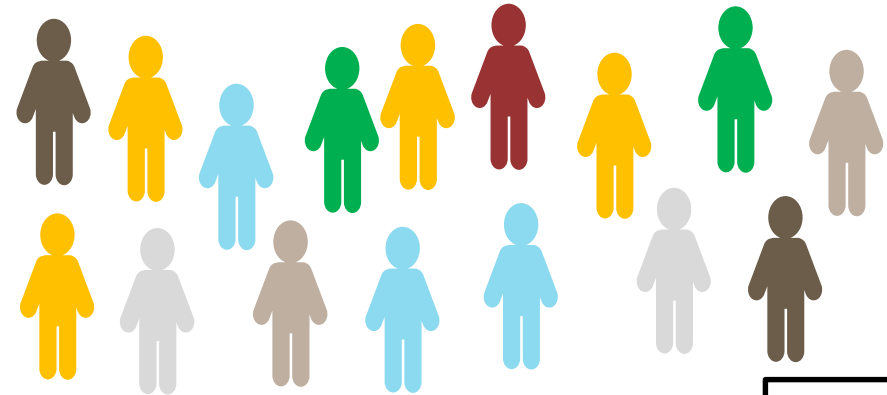


# Real-World Evidence Is Essential to Evaluate the Safety and Effectiveness of Drugs in Routine Clinical Practice

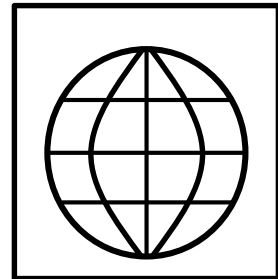
RCTs: controlled patient population



Approval



Post-approval use includes more varied medical settings and more diverse patient populations



## Differences Between Clinical Trials and Real-Life Settings

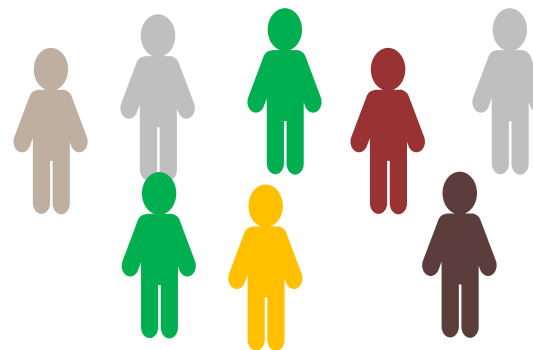


### Clinical trial

- ◆ Strict inclusion and exclusion criteria
- ◆ Strict study protocol
- ◆ Objectively adjudicated event rates

### Real life

- ◆ Unselected patient population
- ◆ Dose recommendations only
- ◆ Over- and under-reporting of events



**RWE clarifies whether results observed under RCTs are also observed in everyday clinical practice**

# Why is Post-Marketing Surveillance Important?

---

- ◆ Phase III trial results do not always **“translate” well**
- ◆ The following drugs appeared to be **“game changers” in phase III** but showed problems in the real world:



Mibefradil  
(Posicor)

Calcium channel blocker



Rofecoxib  
(Vioxx)

COX-2 inhibitor



Rosiglitazone  
(Avandia)

Thiazolidinedione



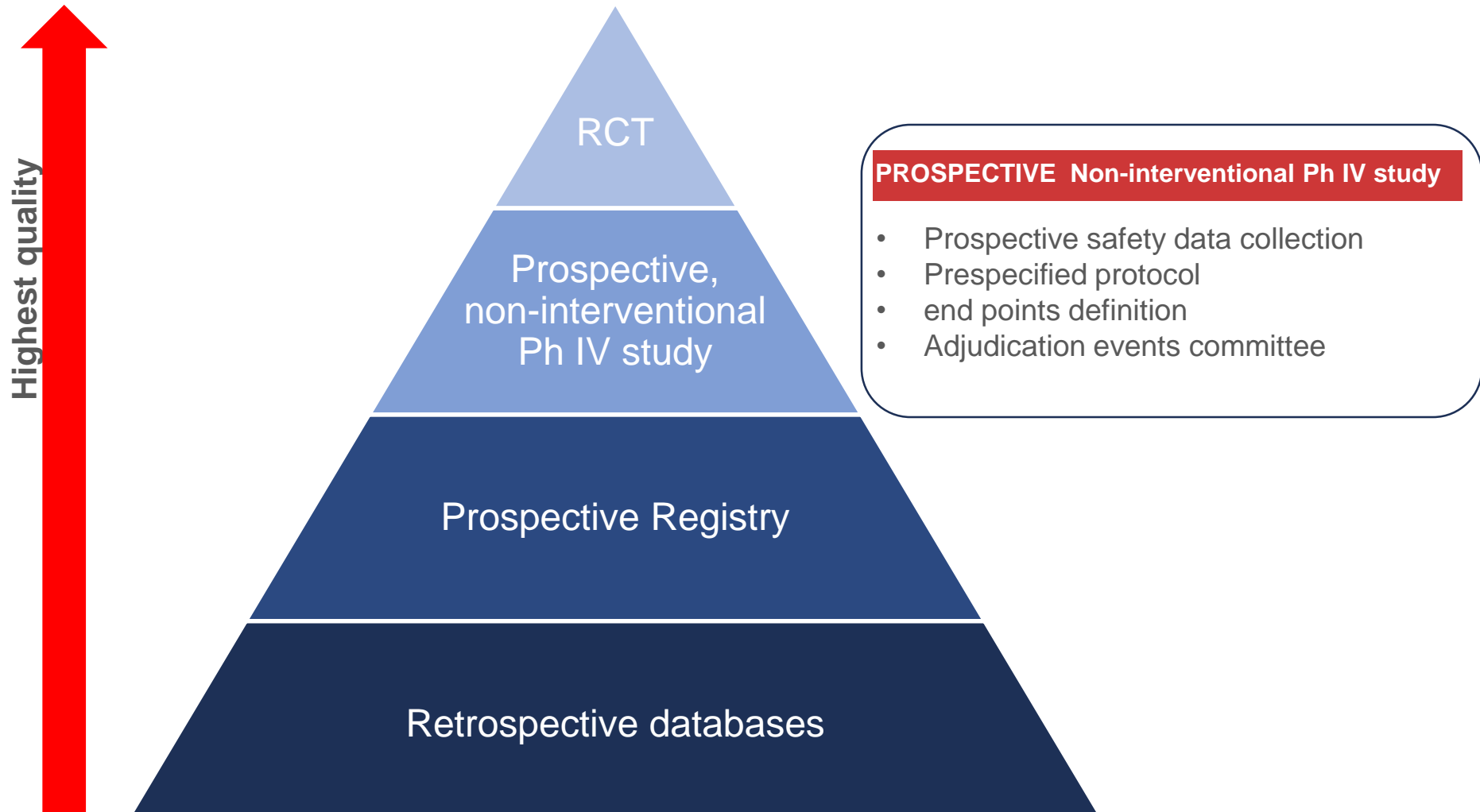
Ximelagatran  
(Exanta)

Direct thrombin inhibitor

- ◆ **After initial approval by agencies like the FDA and EMA, all were either withdrawn from the market or substantially limited in their use**

How well do the NOACs translate?

# Consistent Results from Different Data Sources Help to Provide a Complete Efficacy and Safety Picture of a Drug

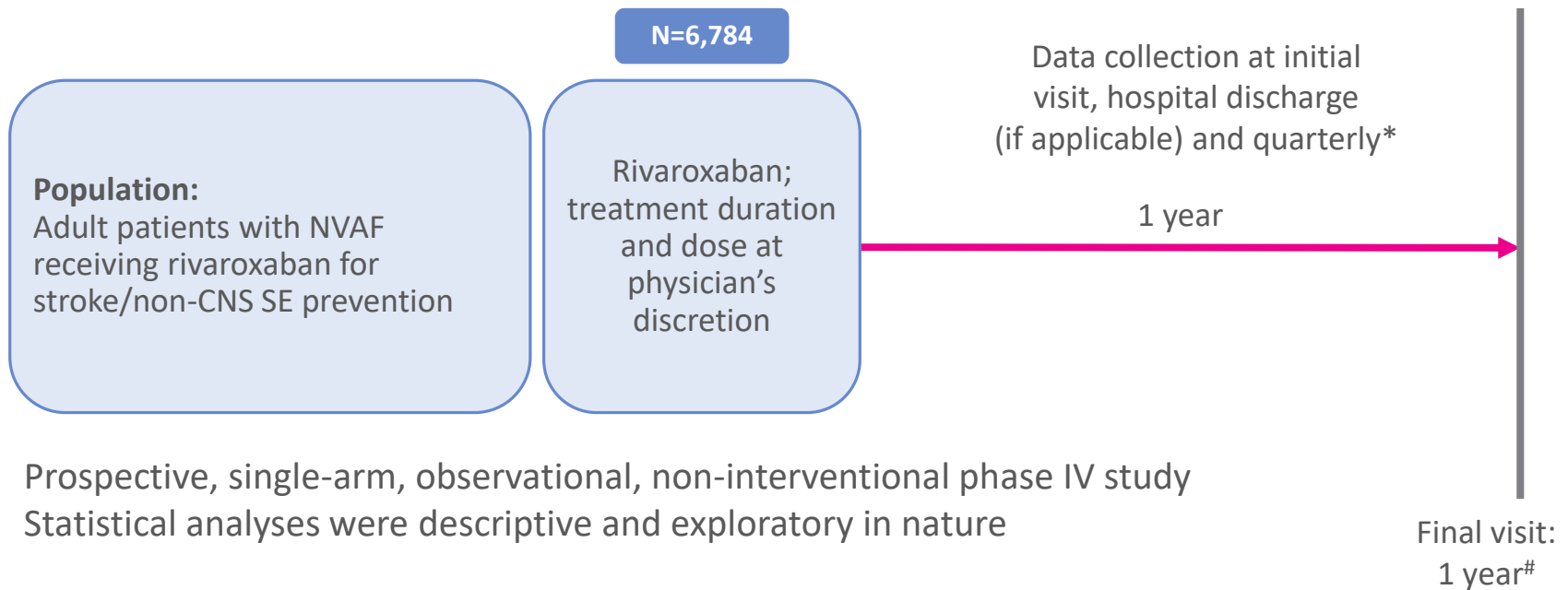


# XANTUS: Study Objective and Design

**Objective:** to collect real world data on adverse events in patients with NVAF treated with rivaroxaban to determine the safety profile of rivaroxaban across the broad range of patient risk profiles encountered in routine clinical practice

## Primary outcomes:

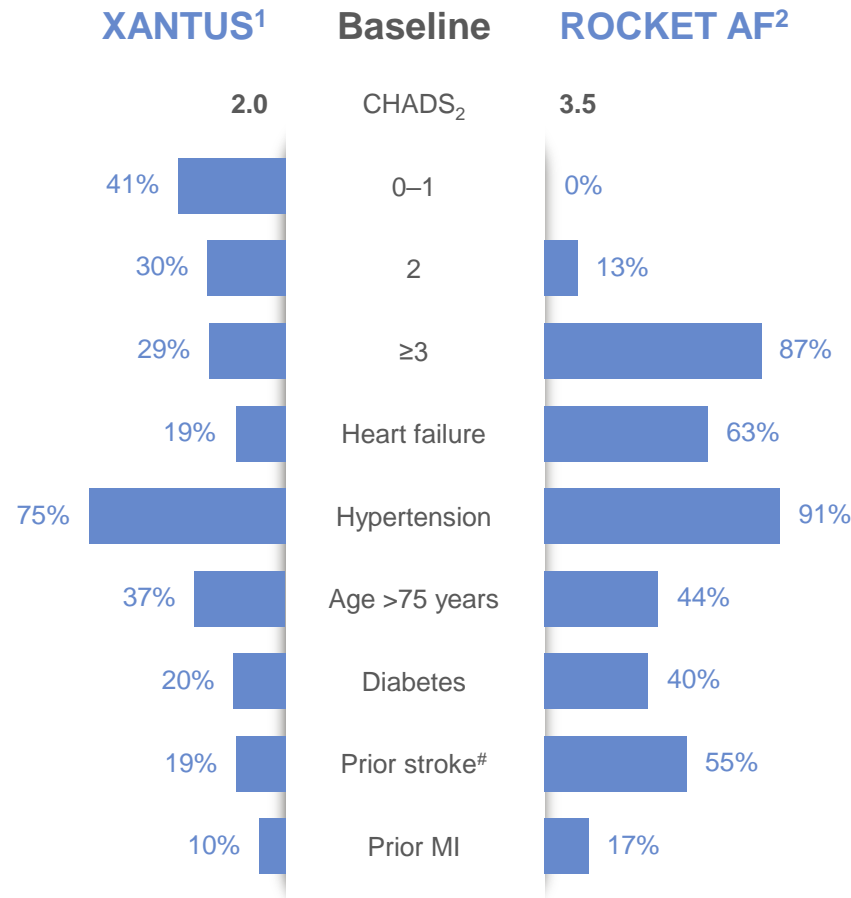
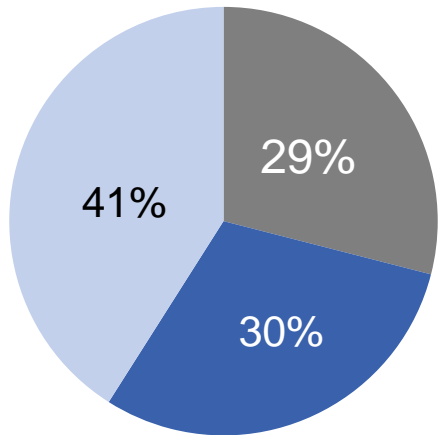
major bleeding (ISTH definition), all-cause mortality, any other adverse events



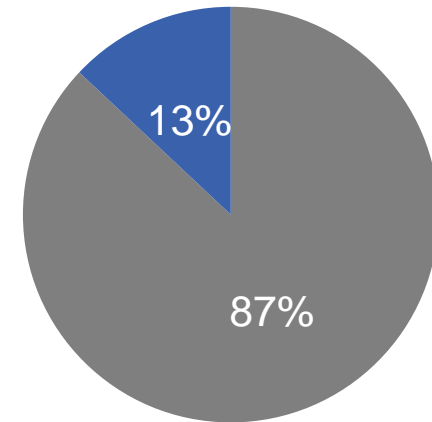
Prospective, single-arm, observational, non-interventional phase IV study  
Statistical analyses were descriptive and exploratory in nature

# Rivaroxaban tested in different populations in Randomized Clinical Trial and the Real World

**XANTUS**  
Rivaroxaban<sup>1</sup>



**ROCKET AF**  
Rivaroxaban<sup>2</sup>



Results are not intended for direct comparison

CHADS<sub>2</sub> score    ■ ≤1    ■ 2    ■ 3-6

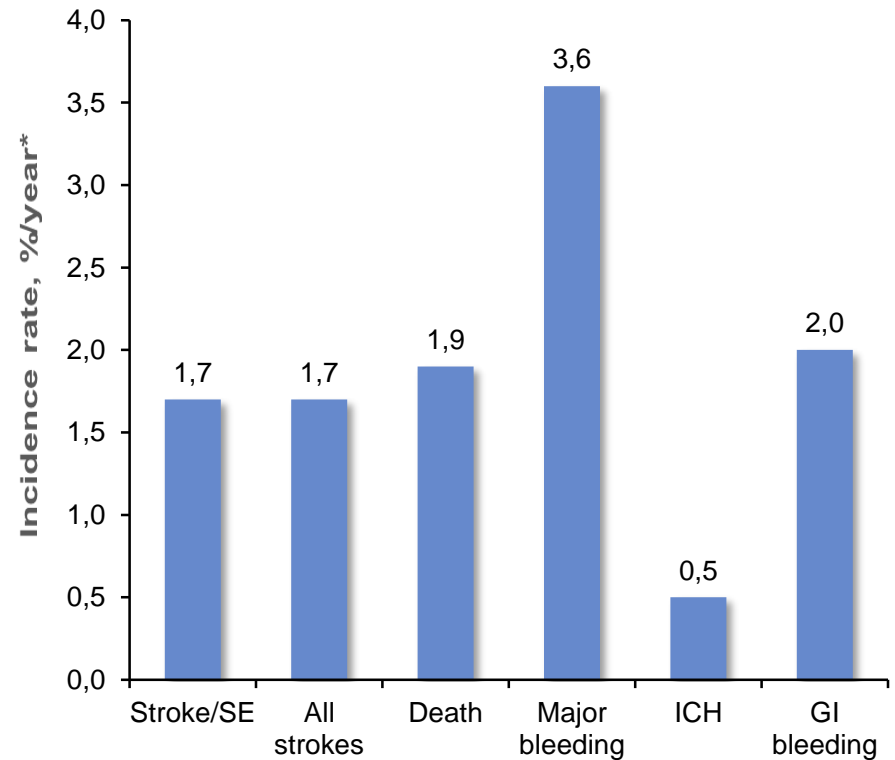
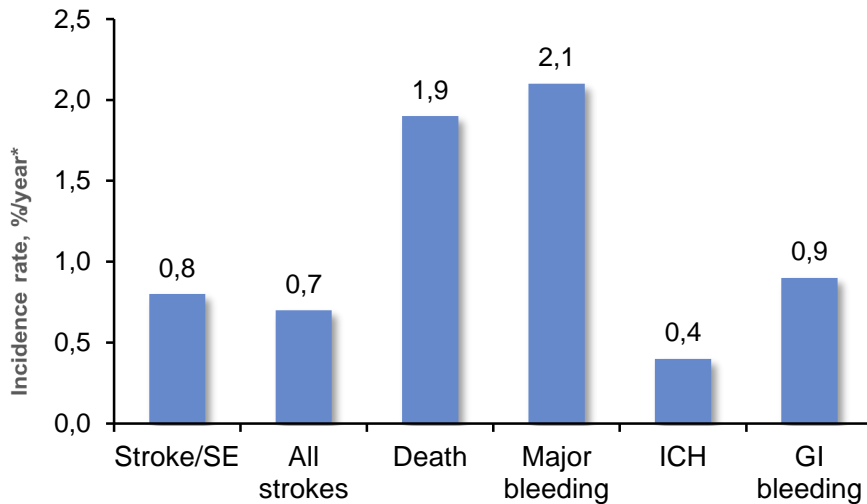


# XANTUS versus ROCKET AF

	CHADS <sub>2</sub>	Prior stroke <sup>#</sup>
ROCKET AF <sup>2</sup>	3.5	55%
XANTUS <sup>1</sup>	2.0	19%

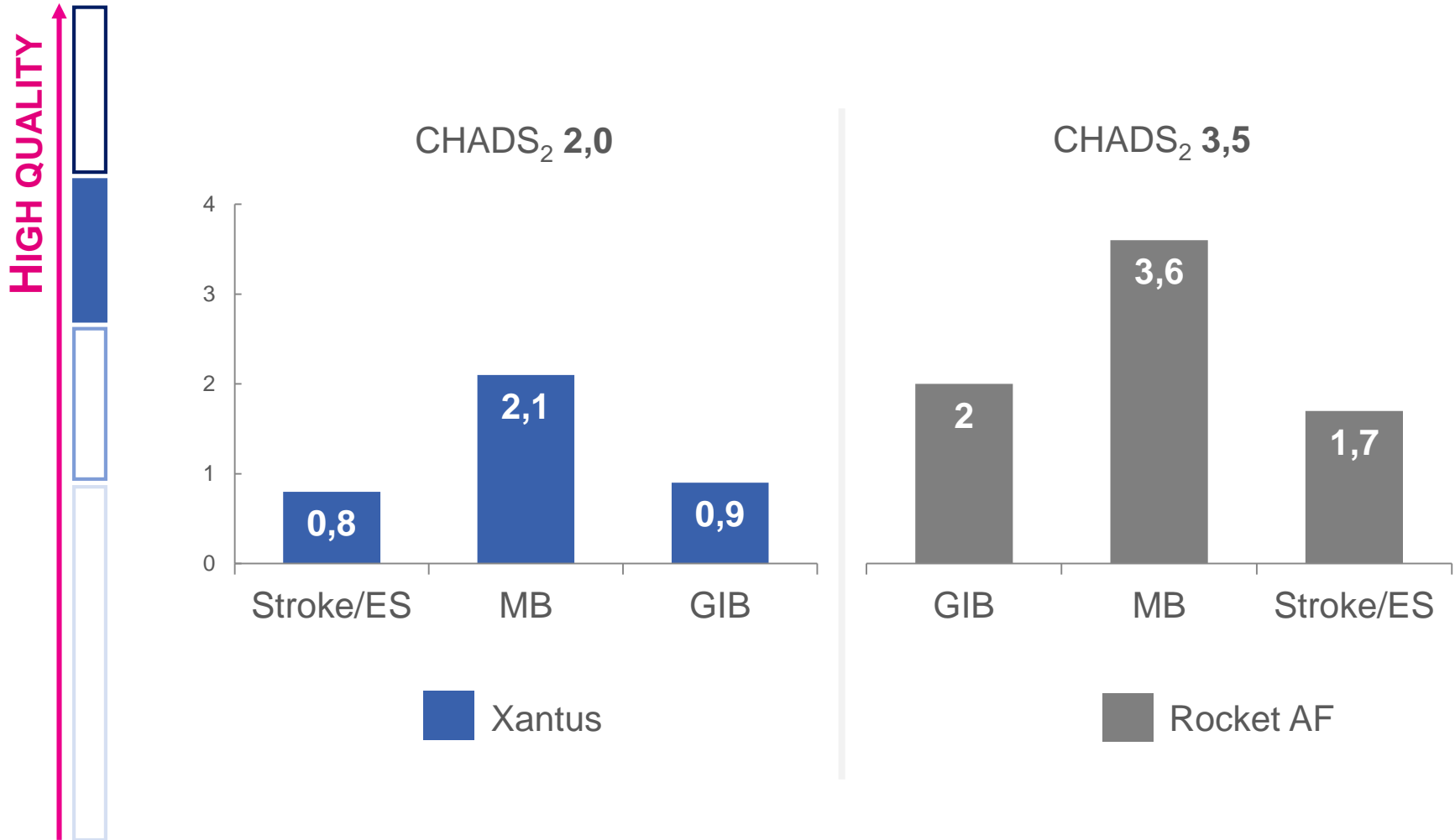
**ROCKET AF**  
Rivaroxaban<sup>2</sup>

**XANTUS**  
Rivaroxaban<sup>1</sup>

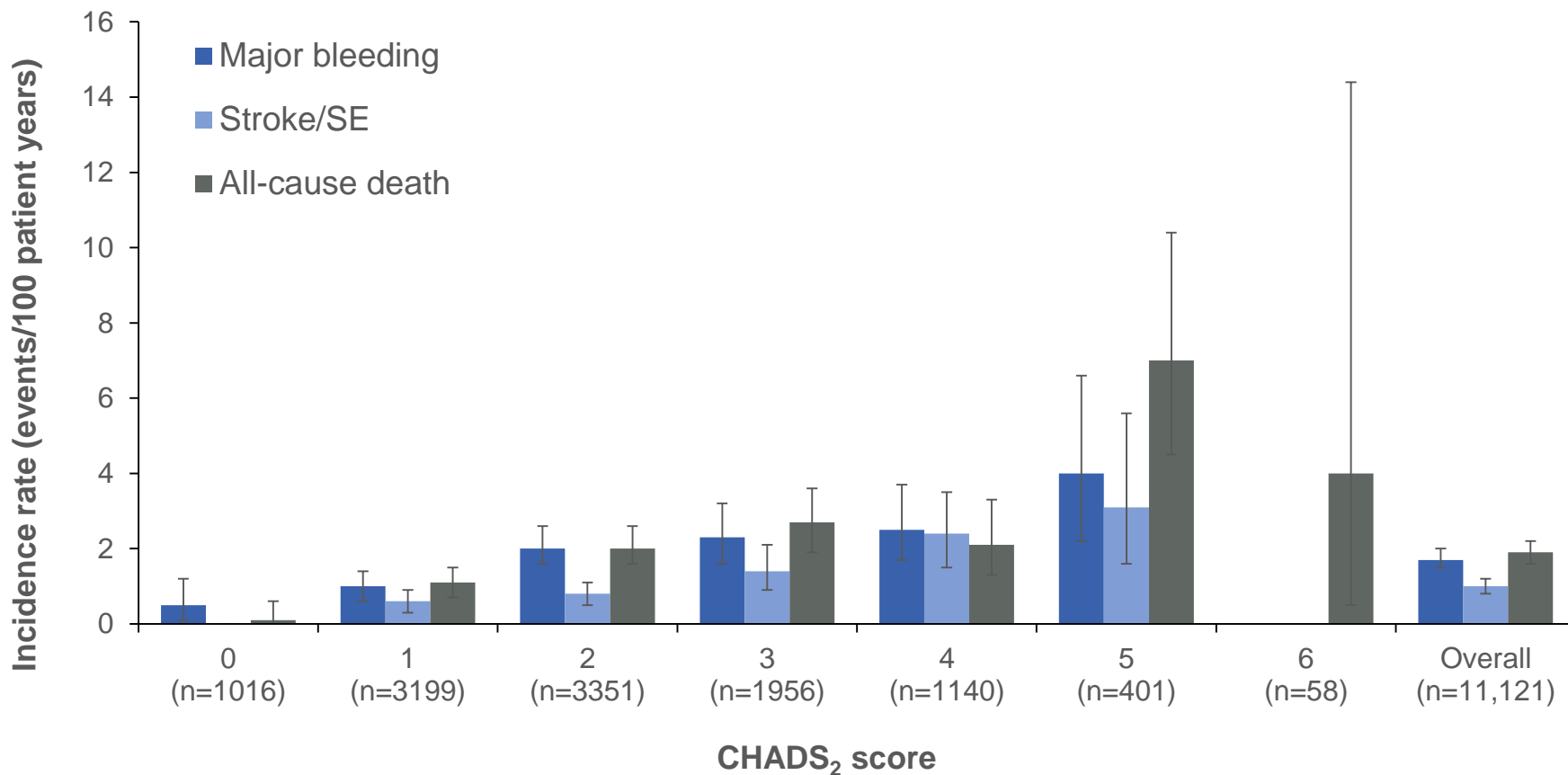


Results are not intended for direct comparison

# Rivaroxaban tested in Real World AF populations



# COERENZA DEGLI OUTCOME IN BASE AL PROFILO DI RISCHIO DEL PAZIENTE



INCIDENZA DI EVENTI AUMENTA CON L'AUMENTARE DEL CHADS<sub>2</sub>

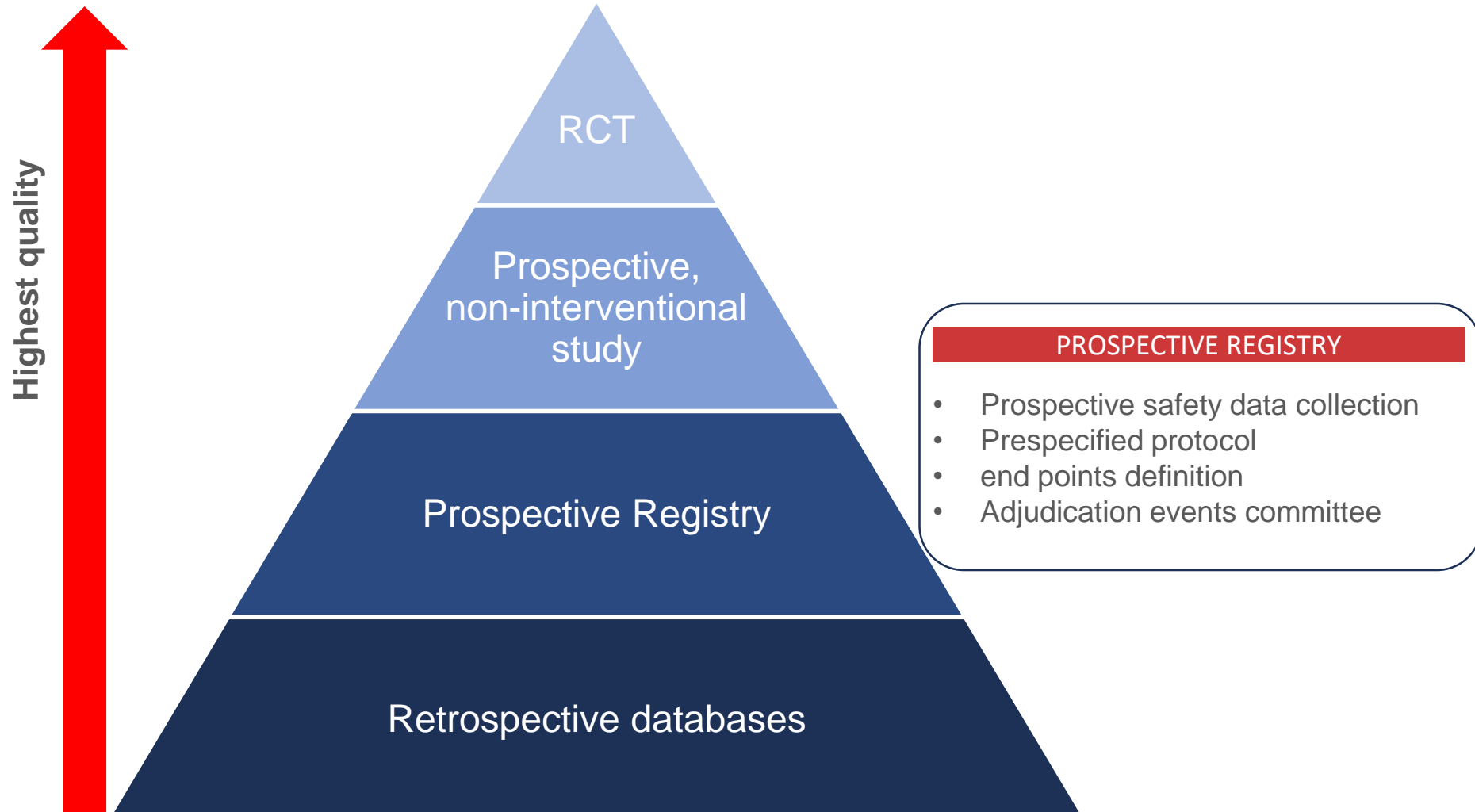
# Summary of Product Characteristics

In confirmation of the weight of phase IV results, the summary of product characteristics has been recently updated:

In addition to the phase III ROCKET AF study, a prospective, single-arm, post-authorization, non-interventional, open-label cohort study (XANTUS) with central outcome adjudication including thromboembolic events and major bleeding has been conducted. 6,785 patients with non-valvular atrial fibrillation were enrolled for prevention of stroke and non-central nervous system (CNS) systemic embolism in clinical practice. The mean CHADS<sub>2</sub> and HAS-BLED scores were both 2.0 in XANTUS, compared to a mean CHADS<sub>2</sub> and HAS-BLED score of 3.5 and 2.8 in ROCKET AF, respectively. Major bleeding occurred in 2.1 per 100 patient years. Fatal haemorrhage was reported in 0.2 per 100 patient years and intracranial haemorrhage in 0.4 per 100 patient years. Stroke or non-CNS systemic embolism was recorded in 0.8 per 100 patient years.

These observations in clinical practice are consistent with the established safety profile in this indication.

# RCTs Provide the Most Important Evidence Base and RWE Adds Valuable Supporting Information



# Key NOACs in AF Registries

**NOAC Register**<sup>1</sup>

Prospektives Register zur Markteinführung von neuen oralen Antikoagulantien

**Garfield**<sup>2</sup>  
AF  
global anticoagulant registry in the field

**GLORIA**<sup>3</sup>  
AF  
Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation

**ORBIT AF**<sup>4</sup>

**ORBIT AF II**<sup>5</sup>

**PREFER IN AF**<sup>6</sup>

# Evaluating the Prospective RWE Registries....the Rules

## Prospective registries have benefits<sup>1,2</sup>...

- Can have a large population size
- Increase disease management knowledge
- Contrasts practice-specific findings with larger, more representative database
- May help to understand patient perspectives
- Opportunity for exploratory research

## But also limitations<sup>1,2</sup>...

- Highly variable populations, subject to treatment selection bias
- Hypothesis-generating rather than hypothesis-testing

## Prospective registry data:

- Might detect inappropriate use of anticoagulants in daily clinical practice<sup>3</sup>
- Indicates the increasing use of NOACs in patients with AF<sup>4</sup>

# Dresden NOAC Registry

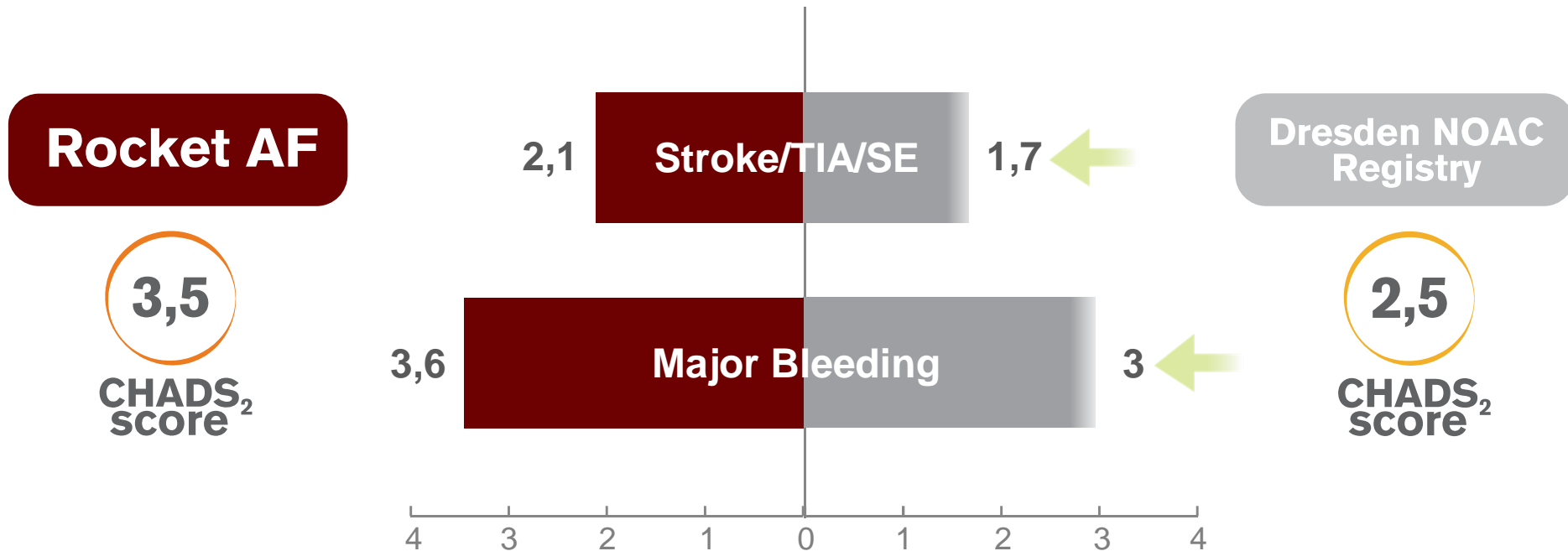
- ◆ Patient profiles and proportion of patients receiving reduced dose are different between NOACs<sup>1,2,3</sup>
  - Suggestive of selection bias

Baseline	Dabigatran <sup>1</sup> (N=341)	Rivaroxaban <sup>2</sup> (N=1204)	Apixaban <sup>3</sup> (N=514)
Male, n (%)	176 (51.6)	631 (52.4)	307 (59.7)
Age, years, median (IQR)	75 (9)	75 (70–81)	76 (70–81)
Prior stroke/SE/TIA, n (%)	89 (26.1)	181 (15.0)	42 (8.2)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2, n (%)	303 (88.9)	1115 (92.6)	465 (90.5)
HAS-BLED score ≥2, n (%)	219 (62.4)	750 (62.3)	252 (49.0)
'Standard' dose/reduced dose (%/%)	46.3/53.7	68.1/31.9	78.6/21.4



# Dresden NOAC Registry

## Effectiveness and Safety of Rivaroxaban for AF

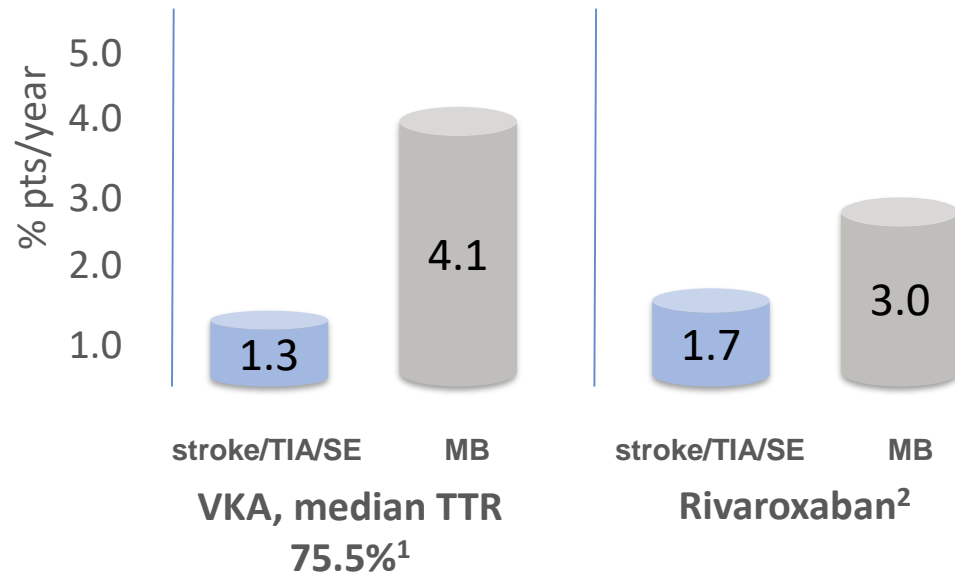


Major bleeding events during rivaroxaban therapy occurred **LESS FREQUENTLY** than in the ROCKET AF trial.

1. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891
2. Adapted from Hecker J *et al*, *Thromb Haemost* 2016;115:939-49

# Outcome of VKA treated patients with AF not switched to NOACs-Dresden NOAC Registry

**Objective:** to assess the selection, management, and outcome of VKA patients with atrial fibrillation (AF) who are not switched to novel oral anticoagulants in current practice.



Despite patients at low risk of bleeding are selected to continue VKA therapy, whereas patients at risk of bleeding are switched to, or newly started on, NOAC therapy, adequate INR control does not protect sufficiently from severe VKA-related major bleeding.

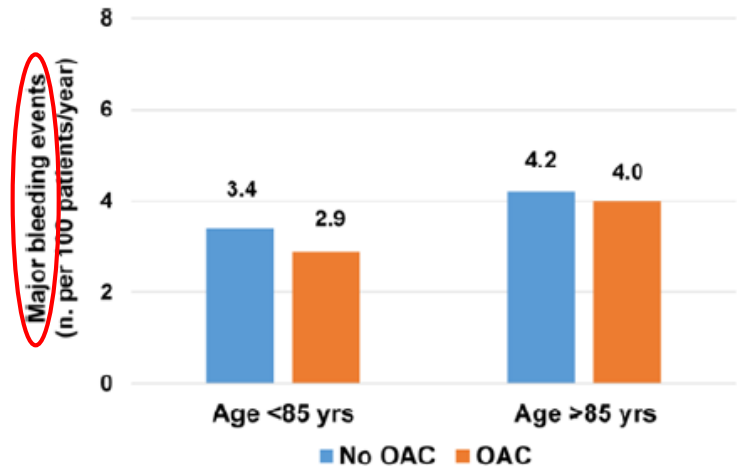
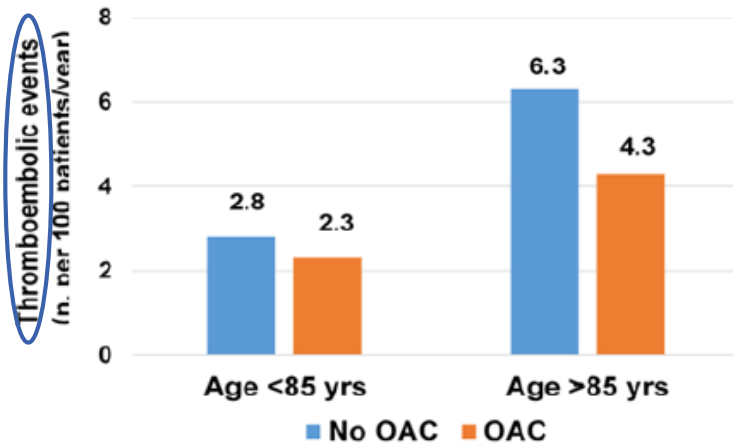
1. Adapted from Michalski *et al*, *Thromb Haemost* 2015;114:1076-84.

2. Adapted from Hecker J *et al*, *Thromb Haemost* 2016;115:939-49

# Il Beneficio Assoluto della terapia Anticoagulante Orale è Più Elevato nei Pazienti Più Anziani (età $\geq 85$ anni) con FANV

Risultati da PREFER in AF: Incidenza di eventi tromboembolici (ictus/attacco ischemico transitorio/embolia sistemica) e di sanguinamenti maggiori in pazienti in trattamento o non con anticoagulanti orali

OAC (AVK/NAO): n=4346; No OAC (terapia antiplastrinica/nessun trattamento): n=712



La protezione ischemica sovrasta il rischio di sanguinamento, traducendosi in un beneficio clinico netto della terapia anticoagulante tanto maggiore quanto più elevata è l'età del paziente

---

Patti G et al. *Am J Med.* 2019; doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.036

## Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation

**OBIETTIVO**

Valutare il Beneficio Clinico Netto dei **NAO vs AVK** nel Paziente Anziano (età  $\geq 75$  anni) con FANV in Pratica Clinica



**Registri PREFER in AF + PREFER in AF PROLONGATION**

# Disegno dello Studio

---

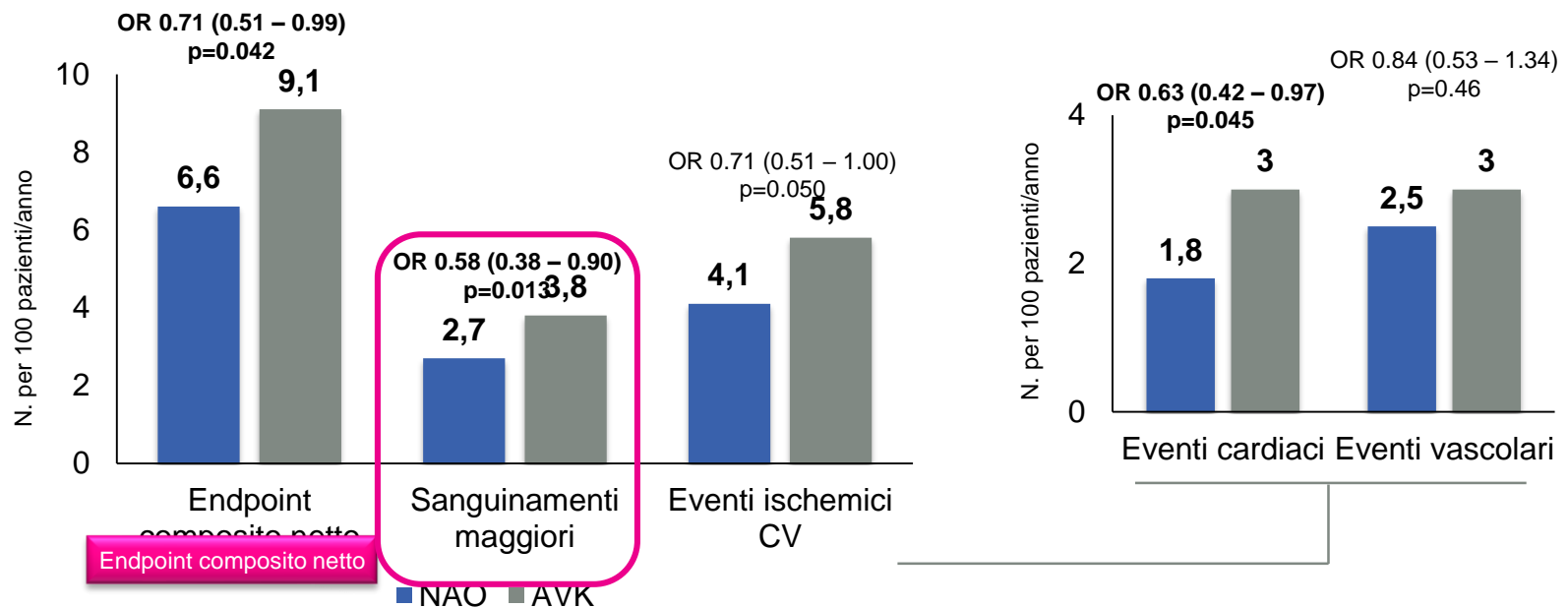
- ◆ 3825 pazienti anziani (età  $\geq 75$  anni):  
**1556 pz trattati con NAO vs 2269 pz trattati con AVK**
- ◆ Follow-up medio:  $12 \pm 2$  mesi

## Endpoint Primario

**Endpoint composito netto: sanguinamenti maggiori + eventi ischemici cardiovascolari (SCA, rivascolarizzazione coronarica, ictus, TIA, embolia sistemica)**

# Miglior Beneficio Clinico Netto dei NAO vs AVK nei Pazienti Anziani con FANV

Incidenza dell'endpoint composito netto e delle sue componenti individuali

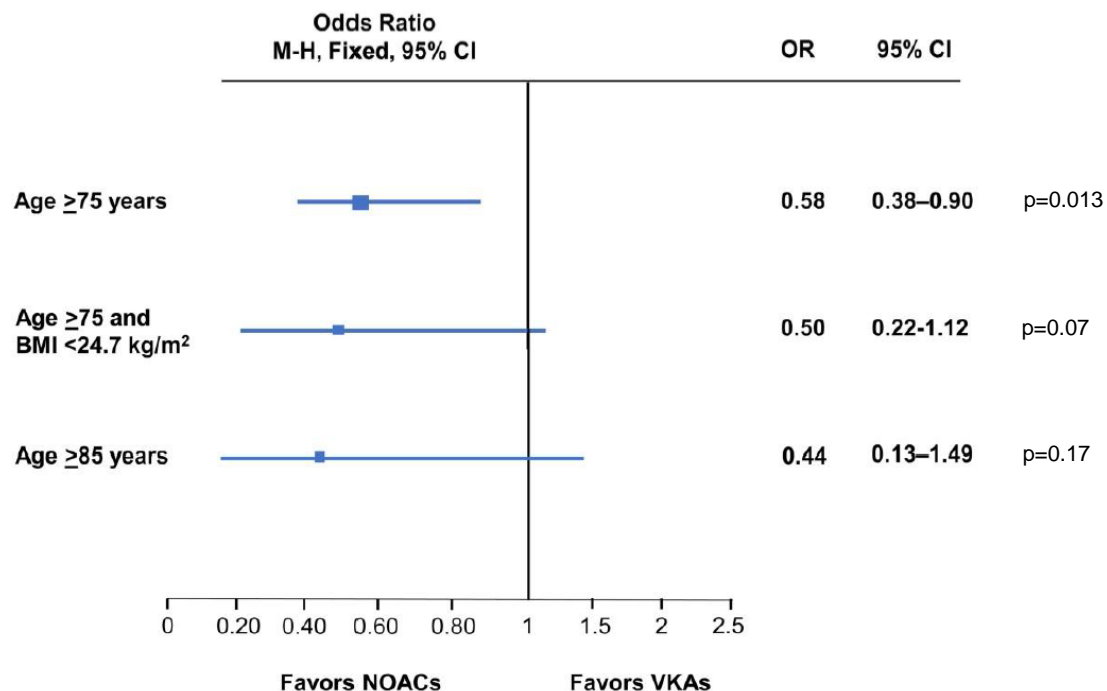


Risultato principalmente dovuto ad una **riduzione significativa del 42% dei sanguinamenti maggiori** e ad un tasso nominalmente più basso di eventi CV ischemici, soprattutto quelli cardiaci (SCA, rivascolarizzazione coronarica)

## Il Trend di Riduzione dei Sanguinamenti Maggiori con i NAO è mantenuto anche nei pazienti **Anziani con basso BMI** o con **Età ≥85 anni**

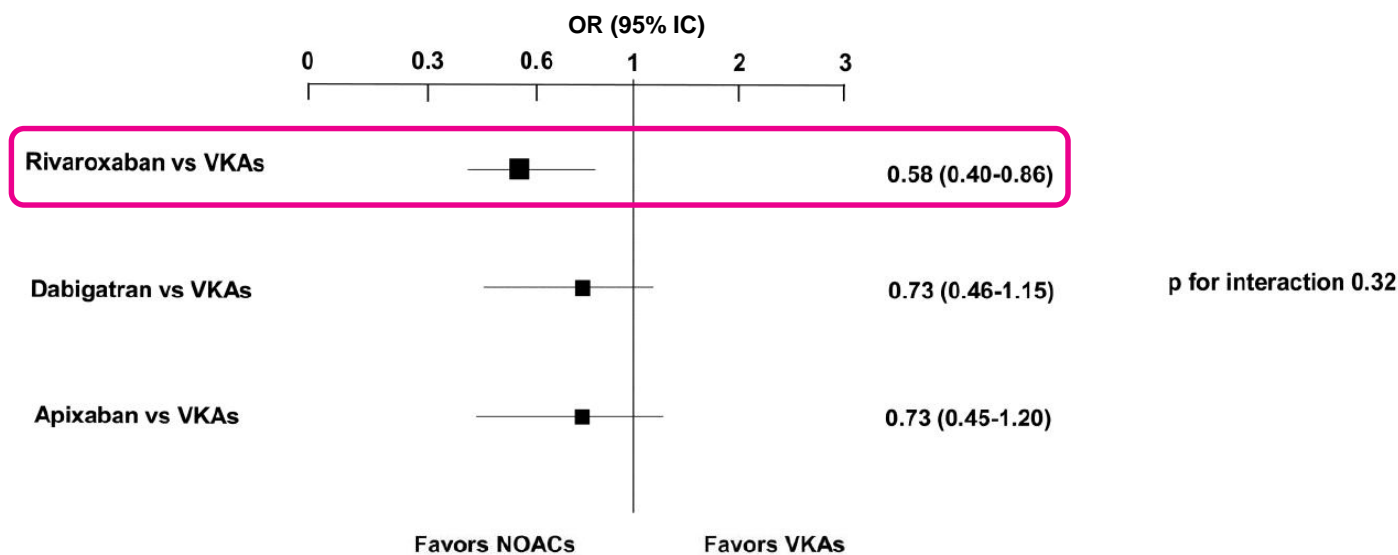
Odds Ratio per i **sanguinamenti maggiori** in:

Pazienti anziani: età ≥75 anni, n=3825; Pazienti anziani con BMI <24.7 kg/m<sup>2</sup>, n=1103; Pazienti più anziani: età ≥85 anni, n=658



# Valutazione dell'Endpoint Composito Netto in base al Tipo di NAO vs AVK nei Pazienti Anziani con FANV

Rivaroxaban: n=772 (50%); Dabigatran: n=428 (27%); Apixaban: n=356 (23%)



L'uso di **Rivaroxaban** è associato ad una **riduzione significativa del 42%** dell'endpoint composito netto che include **sanguinamenti maggiori + eventi ischemici cardiovascolari** vs AVK



---

Cerdá M et al. *J Comp Eff Res*. 2019; 8(3):165-178

Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population

**OBIETTIVO**

Indagare l'Efficacia e la Sicurezza dei **4 NAO**  
nei Pazienti con FANV in Pratica Clinica



**Registro Spagnolo INDIPENDENTE**  
Hospital Vall d'Hebron, Barcellona

# Disegno dello Studio

---

- ◆ 1443 pazienti con FANV, con o senza precedente ictus, in trattamento con NAO (arruolati tra Gen 2015 e Set 2017)
- ◆ Follow-up medio: **1,7±1,1 anni**
  - Follow-up ogni 3 mesi per il primo anno, poi ogni 6 mesi (o 3 mesi per il paziente più complesso)
    - Rivaroxaban n=663 (46.0%); FU 1.6 ± 1.0 anni
    - Apixaban n=325 (22.5%); FU 1.3 ± 0.7 anni
    - Dabigatran n=352 (24.4%); FU 2.5 ± 1.4 anni
    - Edoxaban n=103 (7.1%); FU 0.8 ± 0.4 anni

## Outcomes

**Ictus ischemico ed eventi di sanguinamento (sanguinamento maggiore o emorragia intracranica)**

# Caratteristiche Cliniche dei Pazienti in base al Tipo di NAO

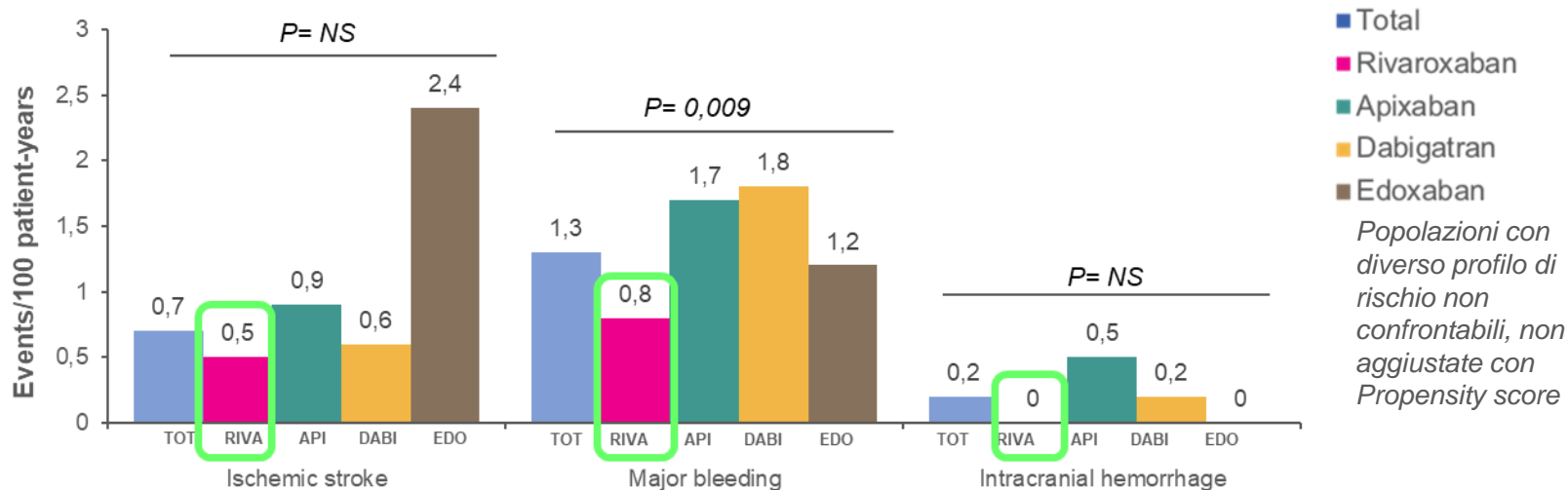
Variabile	Totale (n=1443)	Rivaroxaban (n=663)	Apixaban (n=325)	Dabigatran (n=352)	Edoxaban (n=103)	P <sub>NAO</sub>
Età (anni)	77.2 ± 9.7	77.8 ± 9.7	78.9 ± 8.7	73.1 ± 15.2	78.7 ± 7.0	<0.001
Sesso femminile, n (%)	762 (52.8)	364 (54.9)	157 (48.3)	193 (54.8)	48 (46.6)	NS
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	4.1 ± 1.5	4.0 ± 1.4	4.4 ± 1.5	3.9 ± 1.5	4.2 ± 1.5	<0.001
Diabete, n (%)	431 (29.9)	173 (26.1)	129 (39.7)	90 (25.6)	39 (37.9)	<0.001
CrCl <50 ml/min, n (%)	497 (34.4)	229 (34.5)	177 (54.5)	66 (18.8)	25 (24.3)	<0.001
Scompenso cardiaco	264 (18.3)	99 (14.9)	95 (29.2)	38 (10.8)	32 (31.1)	<0.001
Precedente ictus/TIA, n (%)	289 (20.0)	123 (18.6)	81 (24.9)	68 (19.3)	17 (16.5)	NS

NS: non significativo, TIA: attacco ischemico transitorio

- ◆ Pazienti in trattamento con apixaban: più alto rischio tromboembolico e più anziani, con più comorbidità (soprattutto maggiore insufficienza renale cronica) vs altri NAO
- ◆ Pazienti in trattamento con dabigatran: meno rischio tromboembolico e più giovani, con meno comorbidità vs altri NAO

*Popolazioni con diverso profilo di rischio non confrontabili, non aggiustate con Propensity score*

# Risultati: Eventi Ischemici ed Emorragici in base al Tipo di NAO



- ◆ **I tassi di sanguinamento maggiore sono più alti nei pazienti trattati con apixaban e dabigatran e più bassi in quelli trattati con rivaroxaban**
  - Origine del sanguinamento maggiore: gastrointestinale (60%), tratto urinario (20%) e tessuti molli (20%)

**Eventi ischemici ed emorragici in linea con i diversi profili di rischio dei pazienti trattati con i 4 NAO**

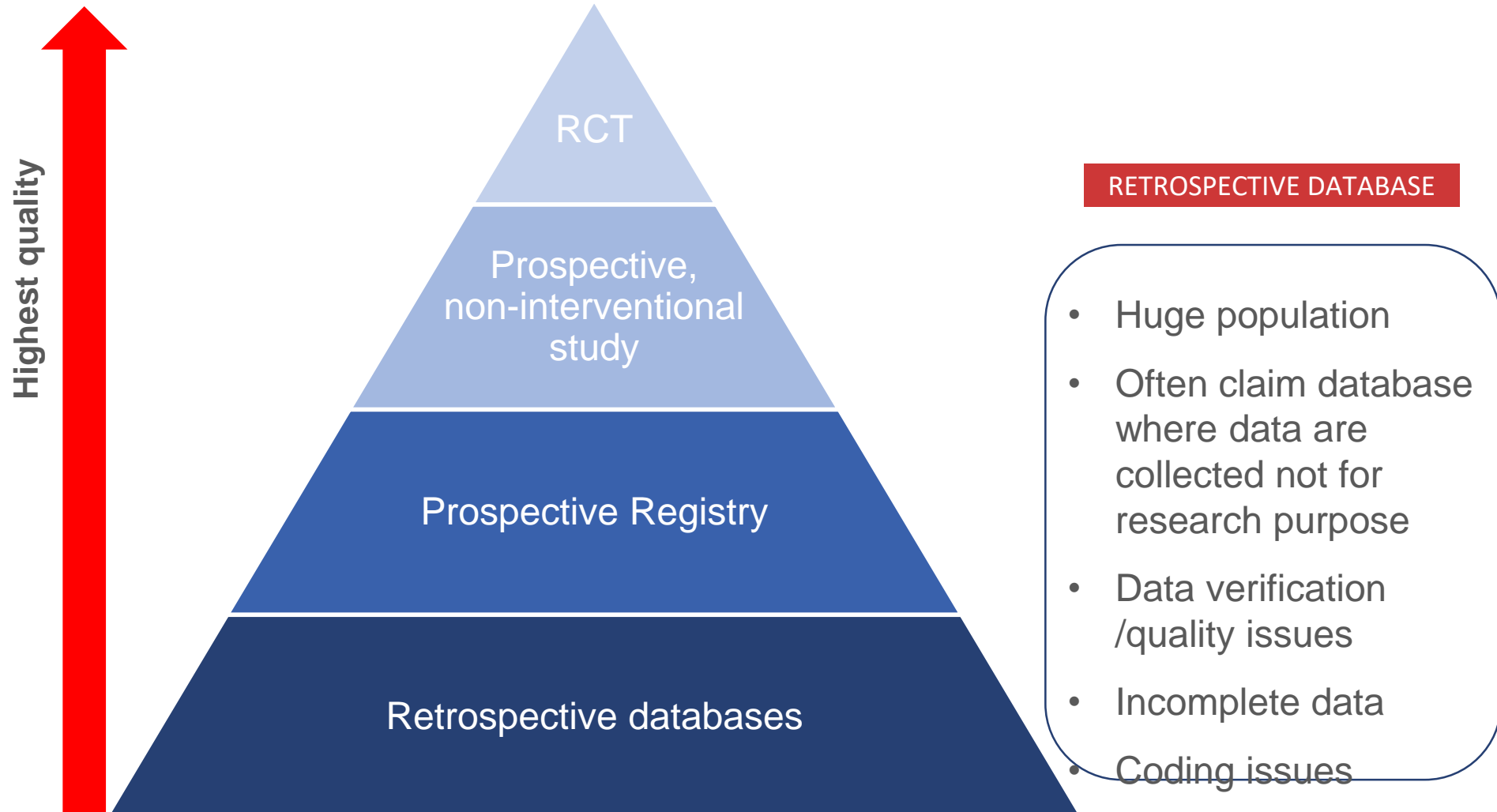
# Risultati:

## Eventi Ischemici ed Emorragici in base al Dosaggio di NAO

	Rivaroxaban 20 mg (n = 498; 75.1%)	Rivaroxaban 15 mg (n = 165; 24.9%)	P <sub>Rivaroxaban</sub>	Apixaban 5 mg (n = 160; 49.2%)	Apixaban 2.5 mg (n = 165; 50.8%)	P <sub>Apixaban</sub>	Dabigatran 150 mg (n = 63; 17.9%)	Dabigatran 110 mg (n = 289; 82.1%)	P <sub>Dabigatran</sub>	Edoxaban 60 mg (83; 80.6%)	Edoxaban 30 mg (n = 20; 19.4%)	P <sub>Edoxaban</sub>
Ischemic stroke												
n (%)	4 (0.8)	1 (0.6)	NS	1 (0.6)	3 (1.8)	NS	1 (1.6)	4 (1.4)	NS	0	2 (10.0)	0.02
Events/100 patient-years	0.5	0.4		0.5	1.4		0.6	0.6		0	12.5	
Major bleeding												
n (%)	7 (1.4)	2 (1.2)	NS	2 (1.2)	5 (3.0)	NS	1 (1.6)	15 (5.2)	NS	1 (1.2)	0	NS
Events/100 patient-years	0.9	0.8		1.0	2.3		0.6	2.1		1.5	0	
Intracranial hemorrhage												
n (%)	0	0	NS	0	2 (1.2)	NS	0	2 (0.7)	NS	0	0	NS
Events/100 patient-years	0	0		0	0.9		0	0.3		0	0	

- ◆ Non ci sono differenze significative all'interno delle 4 coorti di pazienti in base al dosaggio utilizzato (standard vs dosaggio ridotto)
- ◆ I tassi di ictus ischemico nei pazienti trattati con edoxaban sono più alti con il basso dosaggio rispetto al dosaggio standard, considerando però la non comparazione per questa coorte a causa del ridotto numero di pazienti e follow-up

# RCTs Provide the Most Important Evidence Base and RWE Adds Valuable Supporting Information



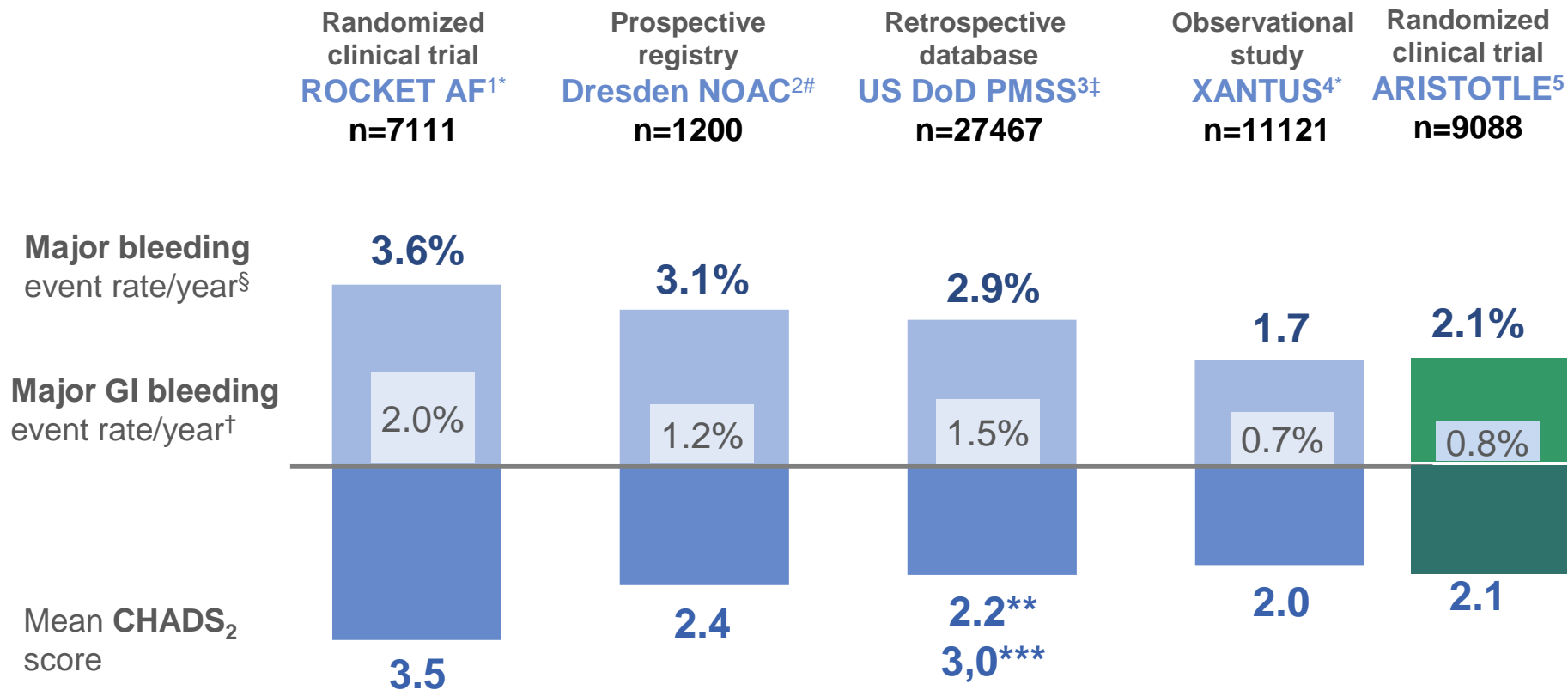
# Claims and Claims Databases

---

- ◆ Claims data are collected by payers to track and assure reimbursement for healthcare services provided
- ◆ Some claims databases are:
  - Medicare database<sup>1</sup>
  - Department of Defense databases<sup>2</sup>
  - National healthcare databases (e.g. Danish Nationwide Databases)<sup>3–5</sup>
  - Truven MarketScan<sup>6</sup>
  - Optum Insight<sup>7</sup>
- ◆ **Regardless of database type, rarely was this data originally collected for research purposes!**

1. Medicare. <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare.html> [accessed Dec 2016]; 2. Tamayo S *et al*, *Clin Cardiol* 2015;38:63–68; 3. Lyng E *et al*, *Scand J Public Health* 2011;39:30–33; 4. Kildemoes HW *et al*, *Scand J Public Health* 2011;39:38–41; 5. Pedersen CB *et al*, *Scand J Public Health* 2011;39:22–25; 6. Hansen L, The MarketScan® Databases for Life Sciences Researchers. White Paper May 2016; 7. Optum Labs-Partners, Data and Design. [https://www.optum.com/content/dam/optum/Landing%20Page/Is/OptumDay2015/1\\_OptumLabs\\_P.Wallace.pdf](https://www.optum.com/content/dam/optum/Landing%20Page/Is/OptumDay2015/1_OptumLabs_P.Wallace.pdf) [accessed Dec 2016]

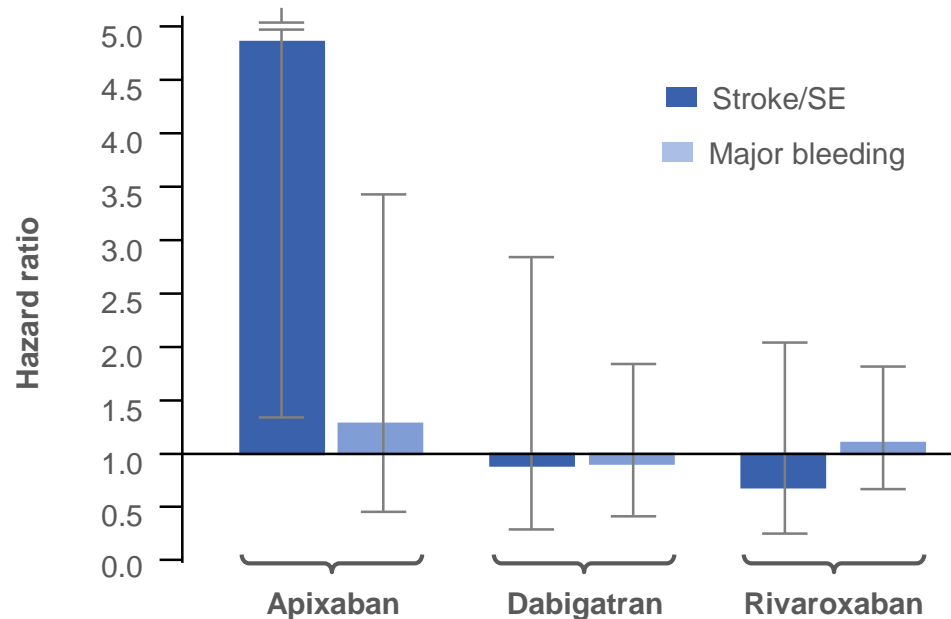
# LA COERENZA DI RIVAROXABAN NEI PAZIENTI CON DIVERSI PROFILI DI RISCHIO



1. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2. Hecker J *et al*, *Thromb Haemost* 2016 Jan 21;115(5) ]; 3. Tamayo S *et al*, *Clin Cardiol* 2015;38:63–68; 4 Kirchhof, P. *et al*. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141–53 5. Lopes RD *et al*. *Lancet* 2012;380:1749–1758;



# Rivaroxaban – Robust Safety & Efficacy Across the Doses from RCT to RWE



**Under-dosing is** associated with a higher risk of stroke/SE in apixaban-treated patients.  
In rivaroxaban, it is consistently associated with safety and effectiveness<sup>#</sup>

**These data are reflective of real world practice of clinicians – please consult your local prescribing information for regulatory approved dosing and necessary adjustment in your country for each NOAC**

<sup>#</sup>Analyses based on 14,865 patients with AF who initiated apixaban, dabigatran, or rivaroxaban between Oct 2010 and Sept 2015; US database.

Yao X et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2779–2790.



ESC

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2018) 00, 1–64  
doi:10.1093/eurheartj/ehy136

SPECIAL ARTICLE

## The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

The use of NOAC doses inconsistent with drug labelling has been associated with worse outcome; for example, underdosing of apixaban in patients with normal or only mildly reduced renal function has been associated with less effectiveness (i.e. higher stroke rates) and no additional safety benefit in a large 'real-world' AF cohort.<sup>202</sup>

# Analisi dei dati relativi alle reazioni avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (ADR)

---

Organo Ufficiale di  
Italian Federation of Cardiology



Società Italiana di Chirurgia Cardiaca



GIORNALE  
ITALIANO  
DI CARDIOLOGIA

## Valutazione delle reazioni avverse agli anticoagulanti orali diretti registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza mediante uno specifico indice di rischio

Massimo Uguccione<sup>1</sup>, Antonio Terranova<sup>1</sup>, Luca Di Lullo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*U.O.C. Cardiologia 1, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma*

<sup>2</sup>*U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Leopoldo Parodi Delfino", Colferro (RM)*

# Analisi dei dati relativi alle reazioni avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (ADR)

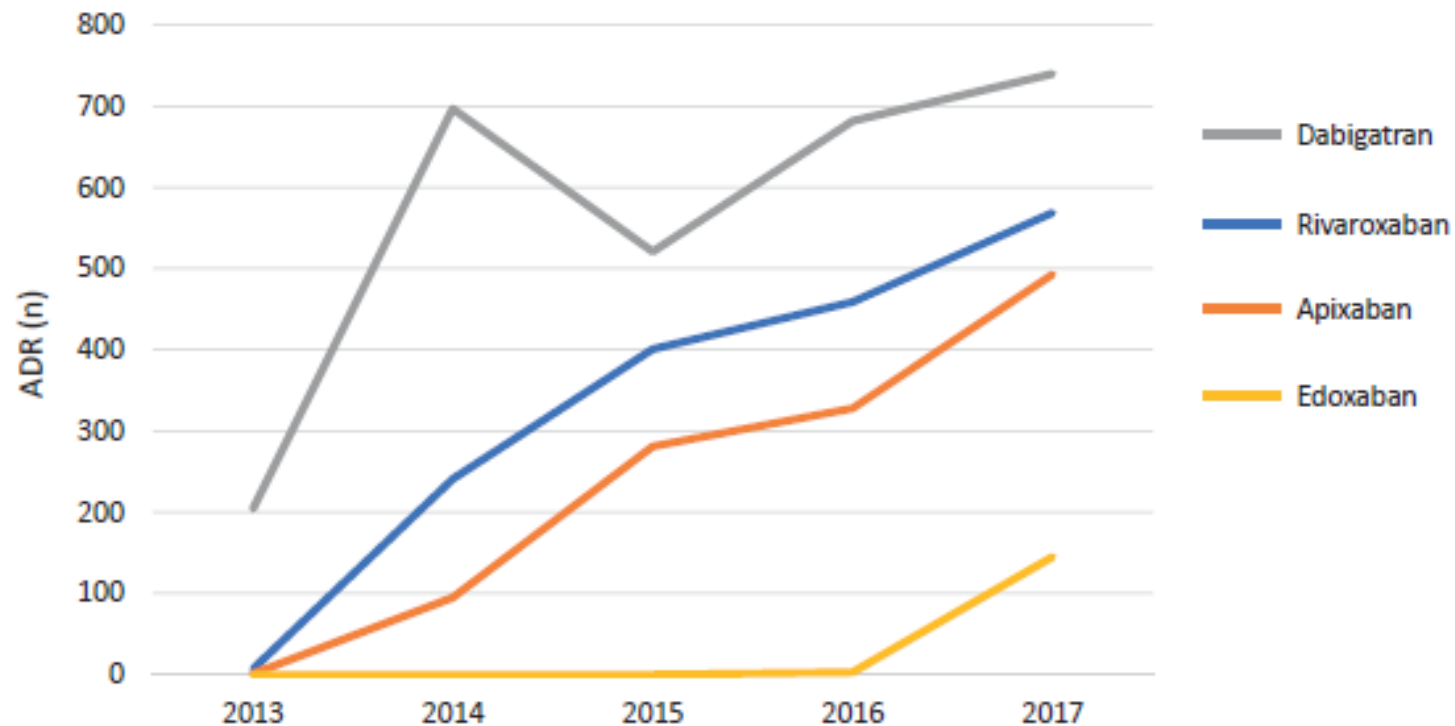
---

Sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) della Rete Nazionale di Farmacovigilanza:

1. Per reazione avversa si intende un effetto nocivo e non voluto conseguente non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni autorizzate, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale.
2. **Per reazione avversa grave si intende:**
  - a. una reazione fatale,
  - b. una reazione che ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione,
  - c. una reazione che ha messo in pericolo la vita del paziente,
  - d. una reazione che ha provocato invalidità grave e permanente del paziente,
  - e. una reazione che ha provocato anomalie congenite e/o difetti alla nascita
  - f. una reazione che è inclusa nella lista europea IME (Important Medical Event).

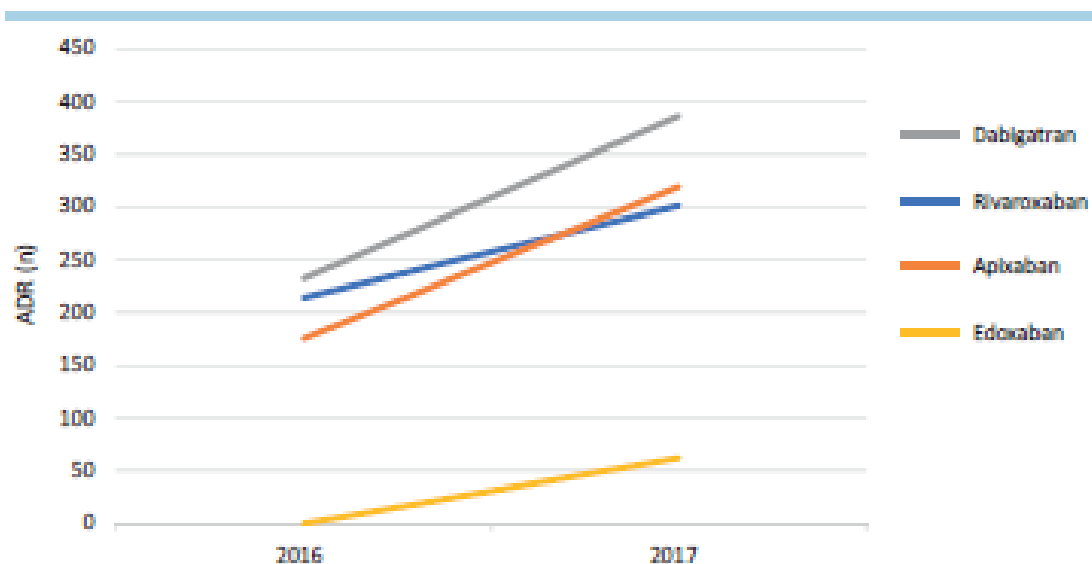
L'operatore sanitario può comunque definire grave la reazione anche se non sono presenti le condizioni sopra descritte sulla base della rilevanza clinica dell'evento. Tutte le altre situazioni (non comprese tra quelle sopra elencate) sono da considerarsi come non gravi.

# Analisi dei dati relativi alle reazioni avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (ADR)



L'analisi delle rilevazioni di sospette ADR registrate nella RNF per ciascuno dei DOAC, per tutte le indicazioni per le quali sono approvati, (periodo compreso tra gli anni 2013-2017).

# Analisi dei dati relativi alle reazioni avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (ADR)



DOAC	Variazione
Rivaroxaban	+40.7%
Apixaban	+82.3%
Dabigatran	+66.4%
Edoxaban	+100%

Variazioni percentuali del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci gravi per i quattro anticoagulanti orali diretti (DOAC) tra il 2017 e il 2016.

# Analisi dei dati relativi alle reazioni avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (ADR)

DOAC	N. ADR gravi	
	2017	2016
Rivaroxaban	301 (28.18%)	215 (34.6%)
Apixaban	319 (29.86%)	175 (28.1%)
Dabigatran	386 (36.15%)	232 (37.3%)
Edoxaban	62 (5.80%)	0 (0.0%)
<b>Totale</b>	<b>1068 (100%)</b>	<b>622 (100%)</b>

Fonte: dati ADR AIFA 2016-2017.

Percentuali di reazioni avverse (ADR) gravi agli anticoagulanti orali diretti (DOAC), calcolate sul totale delle segnalazioni. Anno 2017 vs 2016.

DOAC	N. dosi giornaliere normalizzate impiegate	
	2017	2016
Rivaroxaban	72 499 357 (37.5%)	55 875 780 (41.1%)
Apixaban	62 957 146 (32.6%)	42 845 780 (31.5%)
Dabigatran	46 616 935 (24.1%)	36 824 196 (27.1%)
Edoxaban	11 270 941 (5.8%)	327 256 (0.2%)
<b>Totale</b>	<b>193 344 379 (100%)</b>	<b>135 872 310 (100%)</b>

Fonte: IQVIA, 2016-2017.

Dosi giornaliere normalizzate di anticoagulanti orali diretti (DOAC). Anni 2017 vs 2016.

# Analisi dei dati relativi alle reazioni avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (ADR)

---

Disponendo dei tassi di ADR segnalate per ciascun principio attivo e dei tassi di impiego di ciascun principio attivo, è stato possibile determinare un **indice di rischio (IR)**, ottenuto dal rapporto tra il tasso di ADR gravi e il tasso di impiego relativo del DOAC secondo la seguente formula:

$$\text{IR (del Principio Attivo)} = \frac{\text{Tasso di ADR gravi del PA}}{\text{Tasso di impiego del PA}}$$

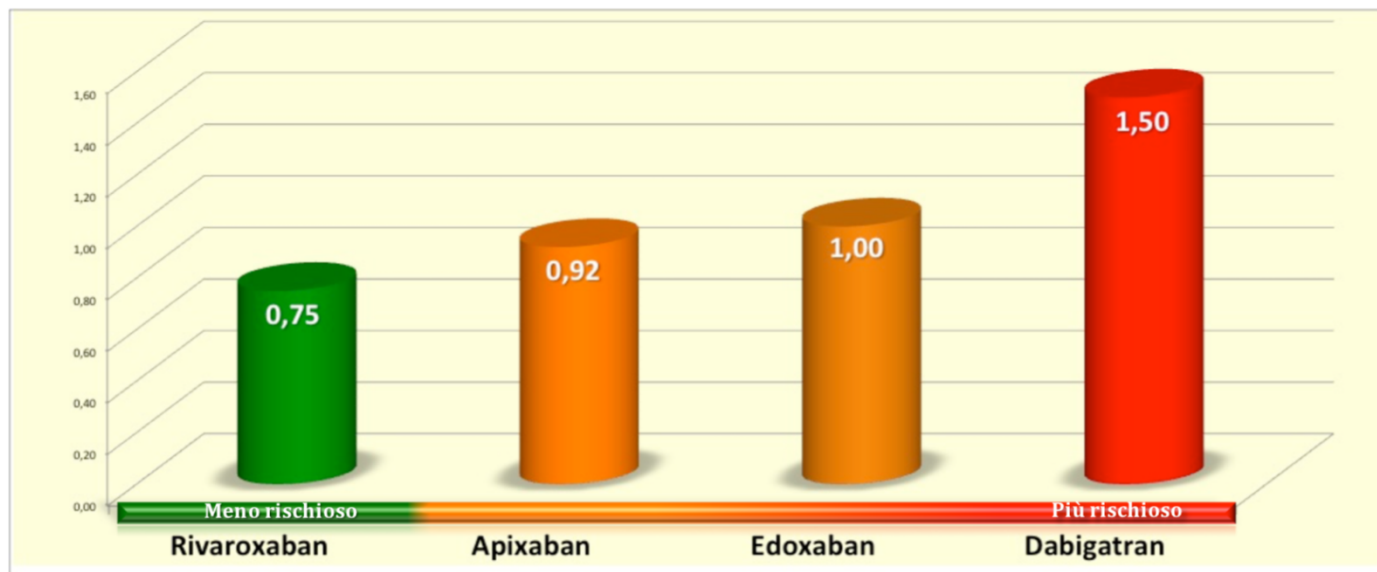
Un IR più vicino allo zero indica un minor rischio di ADR gravi.



# Analisi dei dati relativi alle reazioni avverse da farmaci rilevate dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (ADR)

## Indice di rischio (2017)

	% Sospette ADR gravi	% Impiego farmaco	INDICE
<b>Rivaroxaban</b>	28,2%	37,5%	<b>0,75</b>
<b>Apixaban</b>	29,9%	32,6%	<b>0,92</b>
<b>Dabigatran</b>	36,1%	24,1%	<b>1,50</b>
<b>Edoxaban</b>	5,8%	5,8%	<b>1,00</b>



Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) - AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

# INDICE DI RISCHIO **ADR GRAVI**

DOAC	Indice di Rischio		Variazione 2016 vs 2017
	2016	2017	
RIVAROXABAN	0,84	<b>0,75</b>	<b>- 10,6 %</b>
APIXABAN	0,89	<b>0,92</b>	<b>2,6 %</b>
DABIGATRAN	1,38	<b>1,50</b>	<b>9,0 %</b>
EDOXABAN	0,00	<b>1,00</b>	-

**INDICE DI RISCHIO** **ADR GRAVI** e **NON gravi** (anno 2017)  
 raggruppate per Apparato o Organo interessato (dicitura AIFA)

Patologie Gastrointestinali		DOAC	Patologie Sistema Nervoso	
n. totale	INDICE DI RISCHIO		INDICE DI RISCHIO	n. totale
n. 167	0,6	APIXABAN	1,2	n. 120
n. 208	0,6	RIVAROXABAN	0,9	n. 103
n. 465	2,1	DABIGATRAN	1,0	n. 79
n. 53	1,0	EDOXABAN	0,8	n. 14

# ADR Gravi 2018 AIFA DOACs

- **Indice di Rischio (IR ) per ADR Gravi**
- **Indice di Rischio Gastrointestinale (IR Gastr)**  
legato a Reazioni avverse descritte come  
Apparato o Organo interessato (SOC)

DOACs	IR Indice di Rischio ADR Gravi	IR Gastrointestinale Reazioni avverse descritte come Apparato o Organo interessato (SOC)
Dabigatran	<b>1,63</b>	<b>1,98</b>
Edoxaban	1,09	1,19
Apixaban	0,86	0,67
Rivaroxaban	0,69	0,63

# Risultati delle ADR

---

L'analisi dei risultati ha mostrato che, tra i DOAC disponibili in Italia, Rivaroxaban ha il più basso Indice di Rischio.

Pur con le dovute limitazioni dello studio, riteniamo che l'Indice di Rischio costituisca un utile strumento aggiuntivo per facilitare il clinico nelle sue scelte durante la sua attività quotidiana.