STRUMENTI DI SOSTENIBILITA':
L'ESEMPIO DEL DISEASE MANAGEMENT OPTIMIZATION NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE
NAPOLI, 2.10.2015

I costi della Fibrillazione Atriale

Anna Maria Ferriero
Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Igiene
UCSC Roma

QUADERNI dell' ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

QIJPH - 2013, Volume 2, Number 7

Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA

AUTHORS' AFFILIATIONS

Walter Ricciardi, Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Roberto Falvo, Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano, Silvio Capizzi, Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Agostino Mancuso, Maria Luisa Di Pietro
Per il Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie,
Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Giuseppe La Torre
Per il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Raffaele Landolfi
Per il Dipartimento di Scienze Mediche, Policlinico Agostino Gemelli, Roma

Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA

QIPH - 2013, Volume 2, Number 7
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH
QUADERNI

Indice

INTRODUZIONE
INTRODUZIONE AL REPORT HTA DI RIVAROXABAN
Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi 1

1 CAPITOLO 1
VALUTAZIONE DEL BURDEN OF DISEASE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E DELL'ICTUS IN ITALIA E NEL MONDO
Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Walter Ricciardi 3

2 CAPITOLO 2
DEFINIZIONE DELLO SCENARIO CLINICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE: DESCRIZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI ATTUALI RELATIVE ALLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE E DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DEI DIVERSI TRATTAMENTI
Chiara Cadeddu, Francesco Di Nardo, Roberto Falvo, Gianluigi Quaranta, Chiara de Waure, Andrea Poscia, Walter Ricciardi 20

3 CAPITOLO 3
RIVAROXABAN: ASPETTI BIOTECNOLOGICI (FARMACODINAMICA/ FARMACOCINETICA), DI EFFICACIA E SICUREZZA
Raffaele Landolfi 49

4 CAPITOLO 4
VALUTAZIONE ECONOMICA RIVAROXABAN
Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano 59

5 CAPITOLO 5
LA GESTIONE DELLA TAO CON I NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI: UNA NUOVA FRONTIERA
Silvio Capizzi, Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Chiara Cadeddu, Flavia Kheiraoui, Agostino Mancuso, Chiara De Waure, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi 80

6 CAPITOLO 6
HTA DI XARELTO (RIVAROXABAN): CONSIDERAZIONI ETICHE
Maria Luisa Di Pietro 105

7 CAPITOLO 7
ELEMENTI CHIAVE PER I DECISORI
Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi 112

APPENDICE A
IMPATTO SUL BUDGET - ANALISI REGIONALE
Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano 116

APPENDICE B
CONFRONTI INDIRETTI
Valter Torri, Michela Cinquini 120

Epidemiologia FA: dati nazionali

- La Fibrillazione Atriale (FA) rappresenta la **più diffusa forma di aritmia cardiaca**
- La **prevalenza** della FANV nella popolazione generale è di circa l'1-2% e si stima che in Italia ne siano affette circa 900.000 persone (la prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età).
- L'**incidenza** varia da 120.000 a 197.000 nuovi casi l'anno.

Il rischio di decesso per tutte le cause è significativamente superiore nei soggetti con FA.

Fibrillazione Atriale e Ictus

Le evidenze dimostrano chiaramente come la FA sia un **fattore di rischio rilevante per l'ictus ischemico.**

L'ictus associato alla FA, rispetto all'ictus non associato alla FA, è caratterizzato da:

- → maggiore gravità,
- → più alta mortalità,
- → maggiore durata di degenza ospedaliera,
- → aumento di disabilità,
- → maggiore rischio di ricorrenza.

FA e Ictus: dati nazionali

→ In Italia, l'ictus costituisce la terza causa di decesso, colpendo **circa 200.000 nuovi soggetti all'anno**

- mortalità a 28 giorni del 27% circa negli uomini e del 35% nelle donne

Velardi, et al. 2011

→ **L'incidenza annuale** è dello **0,16%** (IC95% 0,14-0,19%), superiore nei maschi rispetto alle femmine (0,20% vs 0,13%)

Manobianca G, et al. Stroke 2008

→ **Il rischio di ictus nei pazienti con FA aumenta con l'età**, passando da 1,5% nei pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni al 23,5% nei pazienti con età compresa tra 80 e 89 anni

Raviele A, et al. G Ital Cardiol 2011

In Italia , il costo medio annuo per paziente a carico del SSN risulta essere pari a €20.000

- Il costo complessivo di un ricovero per ictus (DRG 14) risulta essere pari **a € 3.391** che, disaggregato per gravità, corrisponderebbe a:
  - €2.850 se lieve,
  - €3.500 se moderato o
  - €4.000 se grave
- Considerando il recupero ed il trattamento del paziente dalla dimissione alla fine di un trimestre i costi salirebbero a:
  - **€ 6.500** (lieve)
  - **€ 11.000** (moderato)
  - **€ 23.500** (grave)

Accanto **ai costi dell'ictus a carico del SSN** occorre inoltre considerare **i costi diretti a carico della famiglia e i costi indiretti a carico della collettività**.

Lucioni C, Mazzi S, Micieli G, Sacchetti ML, Toni D. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2010;12(2):91-103.

I costi dell'ictus

Costi diretti sanitari (1)

- Costo del ricovero:

  da € 2.850 (ictus lieve) a € 4.000 (ictus grave)

- Costo del recupero e trattamento del paziente dalla dimissione alla fine del 1° trimestre:

  da € 6.500 (ictus lieve) a € 23.500 (ictus grave)

- Costo assistenza per trimestre:

  da € 250 (per assist domiciliare) a € 1.250 (assist. istituzionale)

Costi diretti a carico della famiglia (2)

Costo medio annuo per paziente:
€ 6.371

(Assistenza, riabilitazione, farmaci, analisi, visite, ausili meccanici)

Costi indiretti (2) a carico della collettività

Costo medio annuo per paziente:
€ 23.740

(mancato reddito da lavoro del paziente e del caregiver)

Costo medio annuo per paziente
a carico del SSN: € 20.000
da € 10.100 (ictus lieve)
a € 30.000 (ictus grave)

Costo medio annuo per paziente
a carico della famiglia e della collettività:
€ 30.110

1) Lucioni C. et al. PharmacoEconomics - Italian Res Art 2010; 12(2):91-103
2) Indagine ALICe Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010 – Quaderno del Sole 24 ore, 32-33, sett. 2011

E' presente un importante sotto-trattamento dei pazienti con FA rispetto a quanto indicato dalle linee guida internazionali

La revisione sistematica internazionale di Ogilvie et al. del 2011 **sull'utilizzo degli AO nei pazienti con FA ha evidenziato un importante sotto-trattamento di questi pazienti rispetto a quanto indicato dalle Linee Guida internazionali.**

In particolare:

- **tra i pazienti a rischio tromboembolico basso**: *il 34% non riceve alcun trattamento, il 29% è in terapia antiaggregante piastrinica e il 37% e in terapia con VKA*
- **tra i pazienti a rischio tromboembolico moderato**: *il 24% non riceve alcun trattamento, il 31% è in terapia antiaggregante piastrinica e il 45% è in terapia con VKA*
- **tra i pazienti a rischio tromboembolico alto**: il 13% non riceve alcun trattamento, il 30% è in terapia antiaggregante piastrinica e il 58% è in terapia con VKA.

Sotto-trattamento dei pazienti con FA in Italia

Una survey del 2010 (Mazzaglia et al.) sul management della FA con farmaci antitrombotici ha confermato un rilevante **sotto-trattamento** anche nel nostro paese.

- **l'uso di farmaci antiaggreganti presenta un incremento significativo nelle fasce più a rischio di ictus** *(da 21% circa in pazienti con score 0 a 39% in pazienti con score 4+);*
- **non si registra un analogo incremento relativamente all'uso di anticoagulanti orali,** *che invece appaiono meno utilizzati proprio nella fascia di pazienti a più alto rischio di ictus*
- **nel complesso, al 37 % dei pazienti non è stato prescritto alcun farmaco antitrombotico, al 31% è stato prescritto un antiaggregante, solo al 26,6% un anticoagulante orale.** *Il 5.5% dei pazienti sono in trattamento con entrambe i farmaci.*

Prevalenza d'uso (%) di **farmaci anticoagulanti orali*** nei pazienti con fibrillazione atriale, stratificati in base a diversi livelli di rischio per ictus, confronto per Regione: anni 2008-2004

*** Prevalenza d'uso = numero di pazienti in trattamento con VKA sul totale dei soggetti con diagnosi di FA**

	Fibrillazione atriale e livelli di rischio per Ictus					
	Basso* [N=1086]		Moderato° [N=5640]		Alto# [N=9204]	
	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04	%	Δ % 08-04
Piemonte/Val d'Aosta	14,5	-6,3	32,2	-3,8	35,2	-4,8
Lombardia	20,0	+2,8	30,9	+1,4	43,1	+3,3
Liguria	25,9	+8,0	31,4	-0,4	34,9	-1,0
Bolzano/Trento/Friuli VG	24,4	+5,9	35,8	+1,2	39,6	-2,8
Veneto	16,1	-8,5	38,3	-0,7	41,3	+0,2
Emilia Romagna	20,0	-4,2	38,9	+0,8	43,5	+0,4
NORD	19,3	-1,2	34,3	-0,3	40,9	+0,1
Toscana	7,9	-9,8	37,9	+1,1	43,1	+2,9
Marche/Umbria	12,5	-8,1	31,4	+0,2	40,5	+2,0
Lazio	20,2	+11,2	23,0	+0,8	30,4	+6,7
CENTRO	13,9	+0,3	31,0	+0,4	38,2	+3,2
Abruzzo/Molise	7,3	-14,8	26,9	-2,0	35,0	-0,2
Puglia	11,1	-2,9	28,6	+2,5	33,5	+1,2
Campania	9,1	+0,7	28,4	+6,5	28,9	+5,7
Basilicata/Calabria	10,0	+1,2	32,0	+7,9	40,9	+16,6
Sicilia/Sardegna	8,5	-12,1	28,4	+0,6	28,8	-0,7
SUD E ISOLE	9,2	-6,5	28,6	+2,7	31,9	+2,8
ITALIA	**15,0**	**-2,4**	**32,0**	**+0,5**	**38,0**	**+1,2**

N: si riferisce al numero di soggetti con un determinato rischio di ictus, rilevato entro la fine dell'anno 2007 dalla popolazione del database HSD.

** Basso: età <minore 65 anni senza rischio moderato o alto.*

° Moderato: almeno uno dei seguenti criteri: 1) età> 65 anni, in assenza di patologie ischemiche cerebrali e/o malattie valvolari; 2) età <75 anni con ipertensione, diabete o malattie vascolari.

 # Alto: almeno uno dei seguenti criteri: 1) Patologie ischemiche cerebrali e/o tromboembolismo venoso/embolia polmonare; 2) Età >75 con ipertensione, diabete o malattie vascolari periferiche; 3) malattie valvolari o scompenso cardiaco.

- **nei pazienti a rischio di ictus moderato la prevalenza d'uso dei farmaci anticoagulanti orali si attesta al 32%;**
- **nei pazienti a rischio di ictus alto la prevalenza d'uso dei farmaci anticoagulanti si attesta al 38%**

Fonte: AIFA - Rapporto nazionale OSMED – anno 2008 OSMED –Rapporto nazionale anno 2008

Gli **anticoagulanti orali tradizionali** sono farmaci efficaci, ma con **importanti limiti** che rendono la **gestione del paziente**, nella reale pratica clinica, particolarmente **delicata e complicata**

La terapia con antagonisti della vitamina K presenta diversi limiti che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica

- Risposta non prevedibile
- Finestra di trattamento stretta (INR range 2-3)
- Monitoraggio routinario della coagulazione (INR)
- Lenta insorgenza/termine d'azione
- Frequenti aggiustamenti della dose
- Numerose interazioni alimentari
- Numerose interazioni con altri farmaci
- Resistenza al Warfarin

Gli **anticoagulanti orali tradizionali** hanno una stretta finestra terapeutica

DOSE INIZIALE DI WARFARIN: GIORNO 1	
CONDIZIONI DEL PAZIENTE	DOSE INIZIALE
Non sono presenti condizioni di alto rischio	5-10 mg
Presenza di condizioni di alto rischio	
Età >60 anni	≤5 mg
Stato nutrizionale compromesso o basso BMI	
Scompenso cardiaco congestizio	
Epatopatia (Child-Pough grado B/C)	
Assunzione concomitante di farmaci che incrementano l'attività del warfarin o il rischio di sanguinamento	
Recenti interventi chirurgici maggiori o alto rischio di sanguinamento	

DOSE DI WARFARIN GIORNI 2-7		
GIORNO DI TERAPIA	INR	DOSE DI WARFARIN (TARGET INR= 2.0-3.0)
2	----	continuare dose iniziale
3	<1.5	1-1.5 * dose iniziale
	1.5-1.9	continuare dose iniziale
	2.0-2.5	0.5-1 * dose iniziale
	2.6-3.0	0.5 * dose iniziale
	>3.0	non assumere la dose
4	<1.5	1.5-2 * dose iniziale
	1.5-1.9	1-1.5 * dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	0.75* dose iniziale
	3.0-3.5	non assumere la dose
	>3.5	non assumere la dose
5	<1.5	2* dose iniziale
	1.5-1.9	1.5-2* dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	0.75* dose iniziale
	3.0-3.5	non assumere la dose
	>3.5	non assumere la dose
6	<1.5	2* dose iniziale
	1.5-1.9	1.5-2* dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	continuare l'ultima dose
	3.0-3.5	0.75* dose iniziale
	>3.5	non assumere la dose
7	<2.0	2* dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	continuare l'ultima dose
	3.0-3.5	0.8-0.9*dose iniziale
	>3.5	0.8*dose iniziale

….e quindi **l'intensità della loro anticoagulazione deve essere periodicamente controllata** e mantenuta entro un determinato range terapeutico **attraverso un costante monitoraggio clinico e laboratoristico**

La frequenza del monitoraggio è molto variabile e può **differire in modo significativo non solo nei diversi pazienti ma anche nella stessa persona**

Tratto da: The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine. Department of Medicine Division of General Medicine & Clinical Epidemiology. Adult warfarin dosing protocol. Disponibile online al sito: http://www.med.unc.edu

Il controllo dell'INR

I pz in terapia con VKA devono eseguire periodicamente un prelievo di sangue per la determinazione dell'INR.

da almeno 2 volte/sett, nelle prime 2 sett di trattamento,
a 1 volta/mese in pz stabilizzati all'interno del range terapeutico.

Controlli ad intervalli più lunghi di 4 settimane possono associarsi a variazioni non trascurabili del TTR.

Samsa GP,Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ,Witter DM, et al. Quality of Anticoagulation Management Among Patients With Atrial Fibrillation: Results of a Review of Medical Records From 2 Communities. Arch Intern Med. 2000 April 10, 2000;160(7):967-73.

	USA	Canada	Francia	Italia	Spagna
Intervallo medio del test INR (giorni)	21	20	21	21	32

*Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (**ISAM**). J Thromb Thrombolysis. 2007;23(2):83-91*

L'azione dei VKA può essere influenzata dall'interazioni farmacologiche

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CLINICAMENTE RILEVANTI					
ANTIBIOTICI	CARDIOVASCOLARI	ANALGESICI	SNC	GI	VARI
POTENZIANO LA TAO					
Cotrimossazolo	ASA	Piroxicam		Cimetidina	Tamoxifene
Cyprofloxacina	Amiodarone	Fenilbutazione		Omeprazolo	Danazolo
Eritromicina	Quinidina				
Fluconazolo	Fibrati				
Isoniazide	Propafenone				
Metronidazolo	Propanololo				
Miconazolo	Simvastatina				
Tetracicline	Ticlopidina				
INIBISCONO LA TAO					
Rifampicina			Carbamazepina	Sucralfato	Vitamina K
Nafcillina	Colestiramina		Fenobarbital		
			Fenitoina		

TAO: Terapia Anticoagulante Orale; SNC: Sistema Nervoso Centrale; GI: Gastrointestinale; ASA: Acido Acetilsalicilico

Warfarin - molteplici interazioni farmacologiche

Molti farmaci possono interagire potenzialmente con il warfarin*

acetaminofene
alcol
allopurinolo
amiodarone HCl
argatroban
acido acetilsalicilico
atorvastatina
azitromicina
bivalirudin
cefamandolo
cefazolina
cefoperazone
cefoxitina
ceftriaxone
celecoxib
chenodiol
cloramfenicolo
cloralio idrato
colestiramina
cimetidina
ciprofloxacina
claritromicina
clofibrato
danazolo
destrano
destrotiroxina
diclofenac
dicumarolo
diflunisal
doxiciclina
eritromicina
esomeprazolo
ezetimibe
fenofibrato
fenoprofene
fluconazolo
fluoxetina
flutamide
fluvastatina
gefitinib
gemfibrozil
glucagone
eparina
ibuprofene
ifosfamide
vaccino antiinfluenzale
itraconazolo
ketoprofene
lansoprazolo
lepirudina
levamisolo
levotiroxina
liotironina
lovastatina
metimazolo
metildopa
metilfenidato
metronidazolo
acido nalidixico
naproxene
norfloxacina
ofloxacina
olsalazina
oxandrolone
oxaprozina
oxymetolone
pantoprazolo
paroxetina
penicillina G, ev
fenitoina
piperacillina
pravastatina
prednisone
propafenone
propranololo
propiltiouracile
chinidina
rabeprazolo
ranitidina
rofecoxib
simvastatina
stanozololo
streptokinasi
sulfametoxazolo
sulfinpirazone
sulfisoxazolo
tamoxifene
tetraciclina
tiroide
ticlopidina
plasminogeno tissutale
attivatore (t-PA)
tolbutamide
tramadolo
urokinasi
valdecoxib
vitamina E
zafirlukast

Fonte dati: RCP Warfarin

*** Lista non completa**

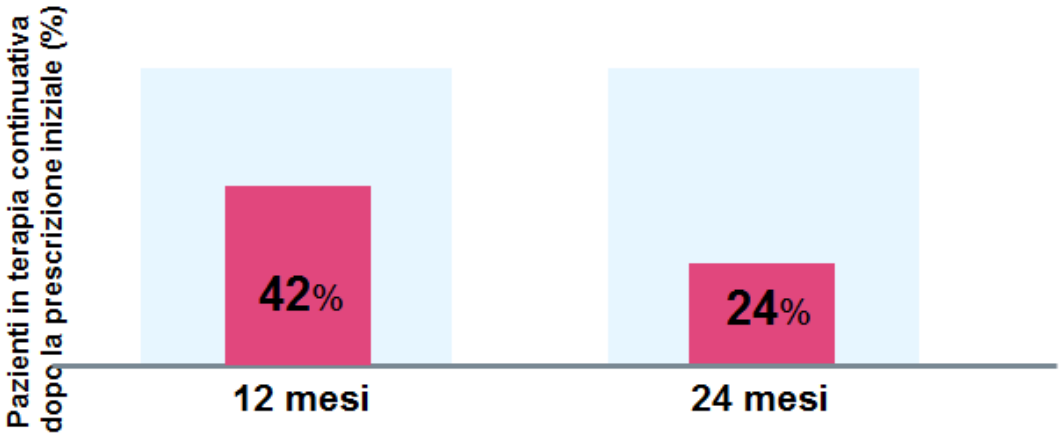
L'azione dei VKA può essere influenzata dalla dieta qualora vengono assunte eccessive o limitate quantità di vitamina K attraverso gli alimenti

POTENZIALI INTERAZIONI DEGLI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K CON ALTRI FARMACI O CIBI. ADATTATA DA HOLBROOK AM		
	INTERAZIONE CON POTENZIAMENTO (AUMENTO DELL'ATTIVITÀ ANTICOAGULANTE DEL WARFARIN)	INTERAZIONE CON INIBIZIONE (RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ ANTICOAGULANTE DEL WARFARIN)
Antibiotici, antimicotici	Ciprofloxacina, cotrimossazolo, eritromicina, fluconazolo, isoniazide, miconazolo, metronidazolo	Griseofulvina, nafcillina, ribavirina, rifampicina
Farmaci per il sistema cardiovascolare	Amiodarone, clofibrato, diltiazem, fenofibrato, propafenone, proprafenolo, sulfinpirazone	Colestiramina
Analgesici, antinfiammatori, farmaci per il sistema immunitario	Fenilbutazone, piroxicam	Mesalazina
Farmaci con azione sul Sistema Nervoso Centrale	Alcol (se in presenza di epatopatie), citalopram, entacapone, sertralina	Barbiturici, carbamazepina
Farmaci con azione sul sistema gastrointestinale, alimenti	Cimetidina, omeprazolo, mango	Nutrizione parenterale, Cibi ad elevato contenuto di vit. K (prezzemolo, lattuga, spinaci, cavolo, etc), avocado (in elevate quantità)
Integratori	Olio di pesce	Ginseng
Altri		Mercaptopurina

Le ragioni del mancato avvio della terapia con VKA

- **Medico**: *«percezione di un rischio emorragico potenzialmente elevato».*
- **Paziente**: *«motivi di natura pratica, legati alla necessità di controlli clinici e di laboratorio particolarmente ravvicinati ed onerosi»*

Persistenza della terapia con AVK dopo la prescrizione iniziale



Health Search/Thales Database

L'obiettivo di una TAO ben condotta è **mantenere il paziente in range per almeno il 70% dell'arco del trattamento**

Anche attuando frequenti monitoraggi ed aggiustamenti della dose, i pazienti in trattamento con VKA risultano **per oltre un terzo del loro tempo al di fuori del target terapeutico**, cosi come diversi studi sia italiani che internazionali hanno evidenziato:

Lo studio di coorte condotto nel **2011 da Degli Esposti et** al. su 10.833 appartenenti a tre ASL del Centro Nord ha evidenziato percentuali medie di determinazioni dell'INR in range **del 56,3% e del 47,9%, rispettivamente nel caso di pazienti già da tempo in trattamento e di pazienti neo trattati**.
Inoltre anche nei pazienti a più alta compliance, la % di INR in range è del 60%.

La metanalisi di Baker et al pubblicata nel 2009 ha restituito una percentuale di **TTR, del 55%.**

Inoltre, tra pazienti seguiti presso i Centri di Sorveglianza la % di TTR è risultata del 63%, mentre è pari al 51% nel caso di pazienti seguiti nella pratica clinica di comunità

I problemi della TAO sono legati anche a numerose difficoltà logistiche che ne determinano un sottoutilizzo

Appare pertanto evidente che nella pratica quotidiana **la TAO con VKA è ancora gravata da numerose e irrisolte criticità**:

- → la scarsa disponibilità di laboratori e Centri di Sorveglianza
- → la difficolta di gestione e di comunicazione fra laboratorio, medico e paziente
- → la paura dei medici che la ritengono una terapia pericolosa
- → i numerosi adempimenti burocratici che complicano il percorso di cura

Tutto ciò, associato al **notevole carico di lavoro per i pazienti e i familiari** incide **negativamente sull'aderenza alla terapia** e ne giustifica l'alto rischio di complicanza che porta spesso i medici a non prescrivere questi farmaci.

A causa quindi dei **limiti oggettivi clinici e gestionali**, il **numero di pazienti con maggior bisogno clinico non soddisfatto in questa patologia è ancora elevato**

- **Un'elevata percentuale di pazienti (circa il 50%),** soprattutto tra quelli più anziani, nonostante una chiara indicazione all'anticoagulazione, **non riceve alcun trattamento** oppure è in terapia con farmaci antiaggreganti la cui efficacia nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV è limitata.

- Inoltre, a questi si devono aggiungere **i pazienti attualmente in TAO** che, in una proporzione che varia da **circa la metà a un terzo**, **ha valori di INR al di fuori del range terapeutico desiderato nonostante frequenti monitoraggi e aggiustamenti della dose**.

I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

La disponibilità dei **NAO** consente di rispondere ad un bisogno clinico ancora oggi insoddisfatto permettendo anche di:

- → **trattare in modo appropriato** i **pazienti con FANV oggi esclusi dall'anticoagulazione** per i problemi gestionali e i **pazienti in terapia con warfarin ma non ben controllati**
- → ottenere un **importante risparmio di risorse economiche**

Inibitori del fattore Xa

Apixaban, rivaroxaban

Inibitori diretti della trombina

Dabigatran etexilato

I vantaggi dei NAO rispetto agli antagonisti della vitamina K

Tra **i vantaggi dei NAO rispetto agli antagonisti della vitamina K** vi sono:

- la rapidità di azione;
- la breve emivita;
- la prevedibilità dell'efficacia anticoagulante;
- una dose fissa e predefinita, eventualmente anche specifica per alcune tipologie di pazienti (come nel caso di rivaroxaban per i pazienti con insufficienza renale moderata);
- le limitate interazioni con il cibo;
- le limitate interazioni farmacologiche;
- l'assenza di necessità di monitoraggio per valutare l'attività anticoagulante.

Gli svantaggi dei NAO rispetto agli antagonisti della vitamina K

Tra **gli svantaggi dei NAO rispetto agli antagonisti della vitamina K** si riscontrano:

- **la duplice frequenza di assunzione giornaliera** (*dabigatran etexilato* e *apixaban*)
- l'assenza di una precisa **correlazione tra la concentrazione** rilevabile del **farmaco e** l'effettivo **rischio di trombosi e sanguinamento**
- la maggiore escrezione renale rispetto al warfarin che varia da molecola a molecola
  - Dabigatran 85%
  - Rivaroxaban 33%
  - Apixaban 25 %

→ **l'assenza di un antidoto specifico** (tutti i NAO si avvantaggiano di una breve emivita, del possibile utilizzo del PCC, e di futuri antidoti attualmente in sviluppo, sia per gli inibitori del Xa che del IIa)

L'impiego dei NAO consentirà un **importante risparmio di risorse economiche**

La disponibilità dei **NAO** consente di rispondere ad un bisogno clinico ancora oggi insoddisfatto permettendo anche di:

→ **trattare in modo appropriato** sia i **pazienti con FANV oggi esclusi dall'anticoagulazione** per i problemi gestionali sia i **pazienti in terapia con warfarin ma non ben controllati**

→ **ottenere un importante risparmio di risorse economiche legato a:**

- *inutilità del monitoraggio periodico della TAO con VKA*
- *riduzione delle emorragie intracraniche, così come evidenziato dai trials clinici di confronto tra i nuovi anticoagulanti orali e il warfarin*
- *migliore prevenzione degli eventi cerebrovascolari e delle sequele invalidanti associate.*

La valutazione economica di rivaroxaban[1]

Si propone di analizzare il **profilo costo/efficacia di rivaroxaban, nella reale pratica clinica italiana, e il relativo impatto economico nei pazienti affetti da FA**

È stato valutato quanto la nuova tecnologia è in grado di influenzare il numero di eventi, complicanze e costi in un orizzonte temporale di tre anni.

Caso base: pazienti con FANV con rischio di ictus moderato/alto.

Nell'ambito del caso base le **alternative terapeutiche** prese in esame sono:

- Rivaroxaban 20 mg, una volta al giorno
- Warfarin 5 mg, una volta al giorno

1) Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA. QIJPH- Year 2013, Volume 2, Number7

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA: **obiettivo e metodologia**

Ulteriori tre analisi economiche sono state condotte per tre differenti sottogruppi di interesse per la pratica clinica italiana, in quanto caratterizzate da bisogno clinico non soddisfatto, dove rivaroxaban è stato confrontato:

- → **vs warfarin nel gruppo di soggetti con scarso controllo dell'INR** e dunque di difficile gestione che comportano pertanto un elevato impiego di risorse
- → **vs ASA** in sottogruppi di pazienti con **trattamento potenzialmente inappropriato**
- → **vs nessun trattamento** nel gruppo di pazienti che **non presentano una adeguata protezione dal rischio di ictus.**

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA: **dettagli**

DETTAGLI VALUTAZIONE ECONOMICA	
PRINCIPALI VOCI	**DETTAGLI**
Obiettivo	Valutare il rapporto costo-efficacia di rivaroxaban per il trattamento della FANV, nell'ambito della prevenzione dell'ictus
Popolazione	Pazienti affetti da FA di età pari a 73 anni
Comparators	Warfarin Acido acetilsalicilico-ASA; no trattamento
Prospettiva	SSN
Paese	Italia
Costi	Costi diretti sanitari
Orizzonte temporale	30 anni (lifetime)
Voci di costo	Costi diretti (associati alla terapia farmacologica; costi di monitoraggio; costi associati agli eventi maggiori e minori
Valuta e anno	Euro 2013
Outcome	QALY
Risultati	ICER: costi incrementali per QALY
Tasso di sconto	3% (costi e outcome)
Analisi di sensibilità	Analisi di sensibilità univariata per i principali parametri di interesse e PSA

Analisi di costo-efficacia: **Risultati**

I risultati dell'analisi costo-efficacia per rivaroxaban, espressi in termini di costo per **QALY** guadagnato e sintetizzati tramite Incremental Cost-Effectiveness Ratio **(ICER**) dimostrano che:

- → rivaroxaban è **una terapia altamente costo-efficace** nell'ambito del caso base (circa € 7.300/QALY)
- → rivaroxaban è una **terapia dominante** (**contemporaneamente più efficace e meno costosa**) in tutti i sottogruppi di pazienti analizzati.

RISULTATI ANALISI COSTO-EFFICACIA				
	CASO BASE RIVAROXABAN VS VKA NELLA POPOLAZIONE DEL ROCKET	ANALISI SOTTOGRUPPO 1 RIVAROXABAN VS VKA IN PAZIENTI CON INR INSTABILE	ANALISI SOTTOGRUPPO 2 RIVAROXABAN VS ASA	ANALISI SOTTOGRUPPO 3 RIVAROXABAN VS NESSUN TRATTAMENTO
Costo incrementale	**€1.014**	**€-4.342**	**€-3.997**	**€-937**
Terapia farmacologica	€4.444	€4.444	€4.723	€5.031
Monitoraggio	-€3.085	-€8.441	-€1.507	-€1.501
Eventi	-€345	-€345	€-7.213	-€4.467
Utilità incrementale	**0,1398**	**0,1398**	**0,6181**	**0,6593**
ICER	**€7.257**	**DOMINANTE**	**DOMINANTE**	**DOMINANTE**

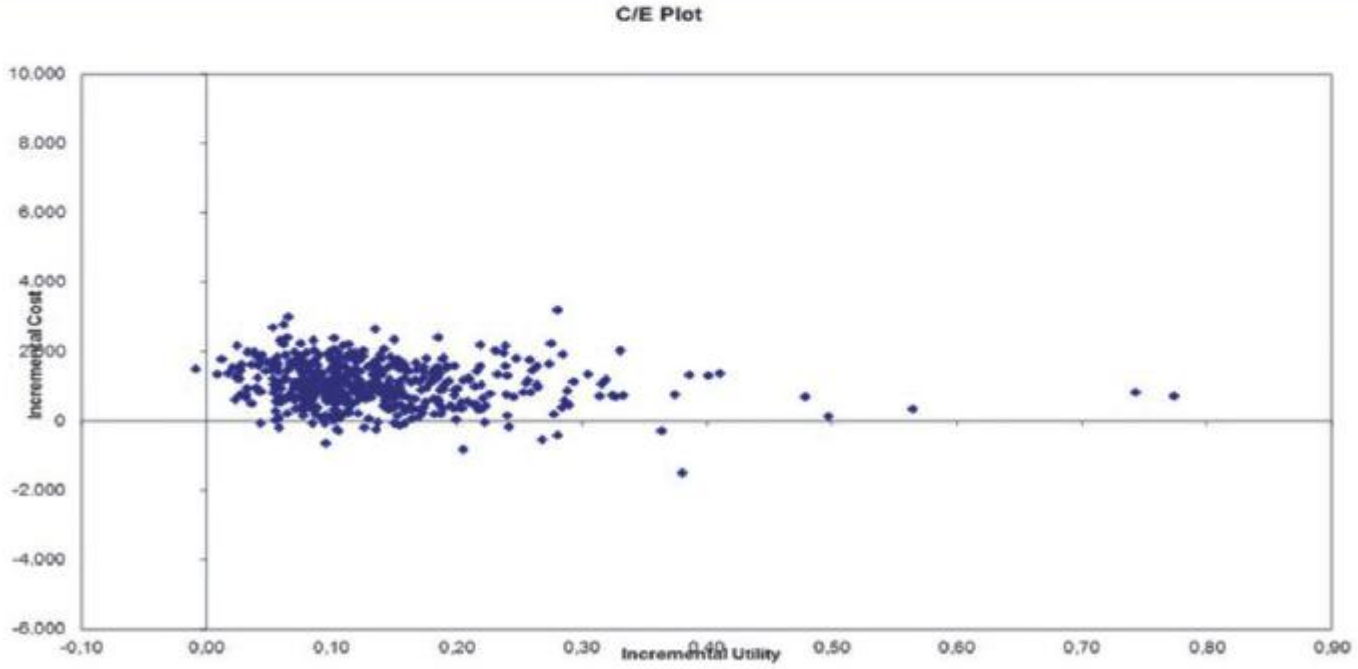
NB. Questi risultati sono stati ottenuti sovrastimando il prezzo di rivaroxaban in quanto al momento dell'analisi non era noto lo sconto al SSN previsto per questo prodotto.

Caso base: analisi di sensibilità

RISULTATI PSA (RIVAROXABAN VS WARFARIN)				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	4,0%	95,8%	0,0%	0,2%

FIGURA 3

SCATTERPLOT



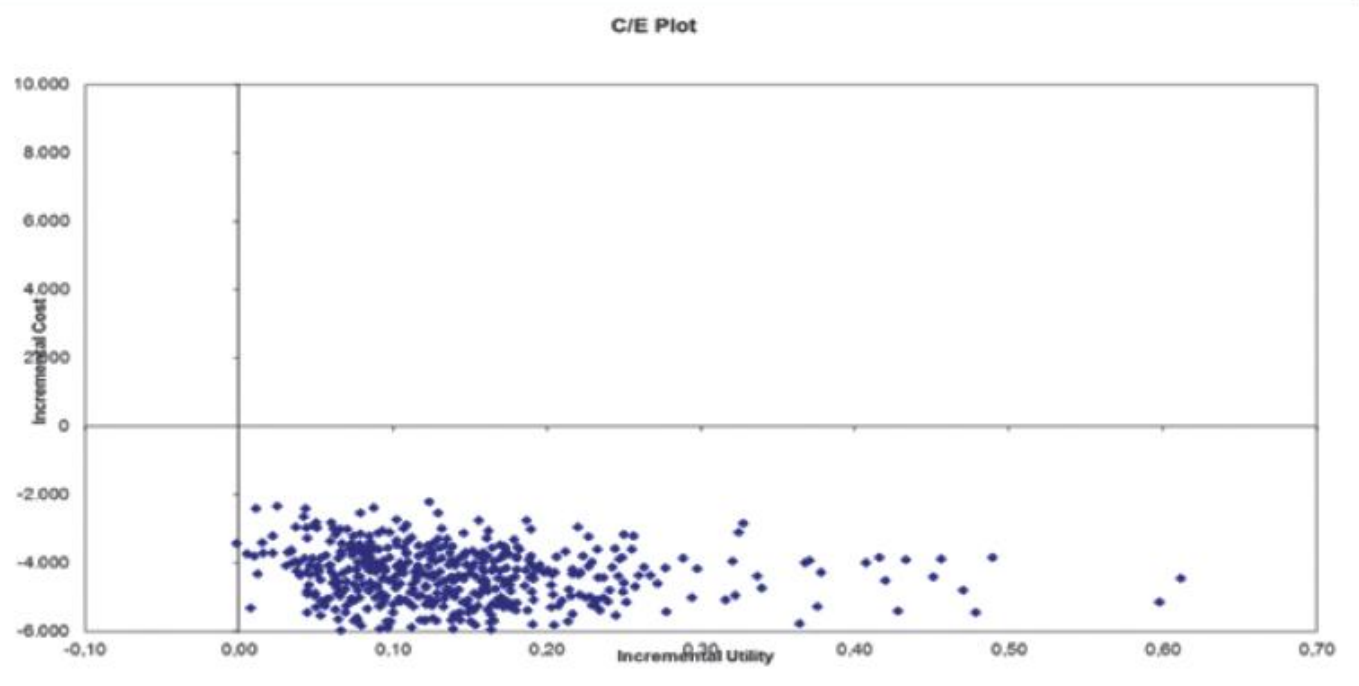
Rivaroxaban risulta essere **COSTO-EFFICACE nel 95,8% delle simulazioni**

Le analisi condotte nei sottogruppi di interesse confermano la robustezza dei risultati del caso base:

rivaroxaban vs warfarin in pazienti con INR instabile

RISULTATI PSA				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	99,8%	0,0%	0,2%	0,0%

SCATTERPLOT

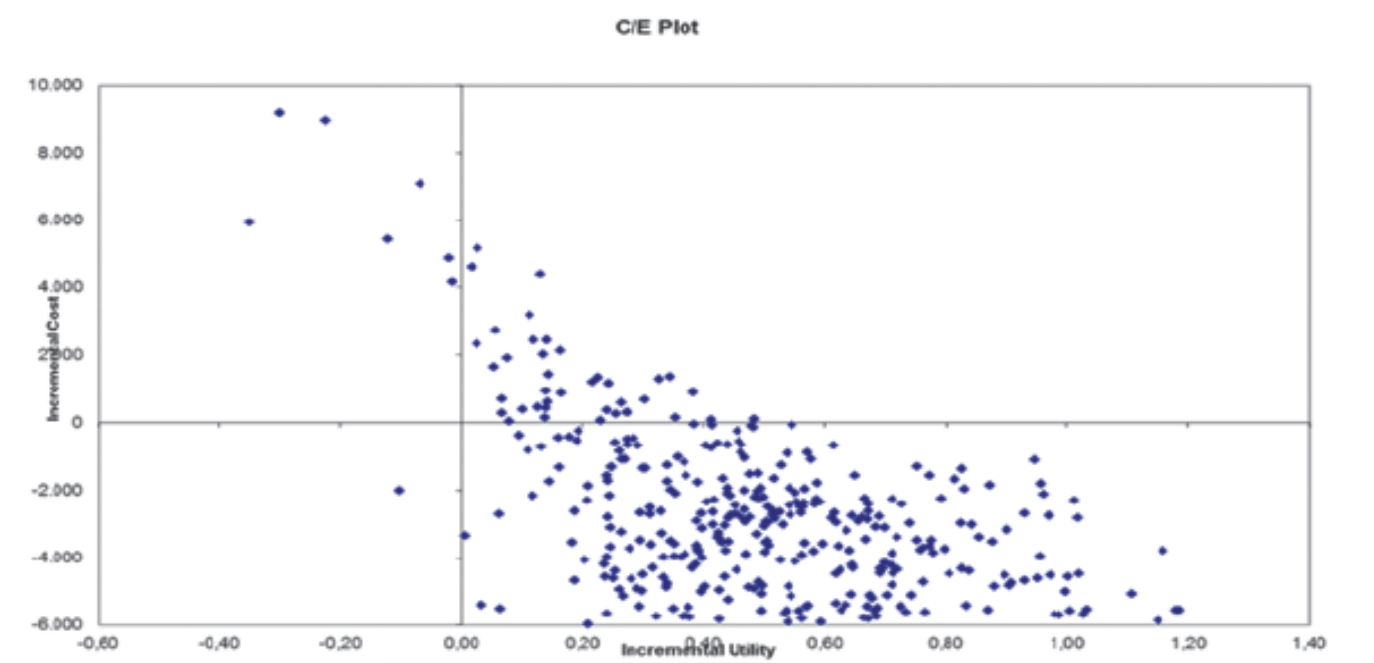


Rivaroxaban risulta essere **DOMINANTE nel 99,8% delle simulazioni**

Le analisi condotte nei sottogruppi di interesse confermano la robustezza dei risultati del caso base: **rivaroxaban vs ASA**

RISULTATI PSA				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	89.8%	8%	0.2%	2%

SCATTERPLOT



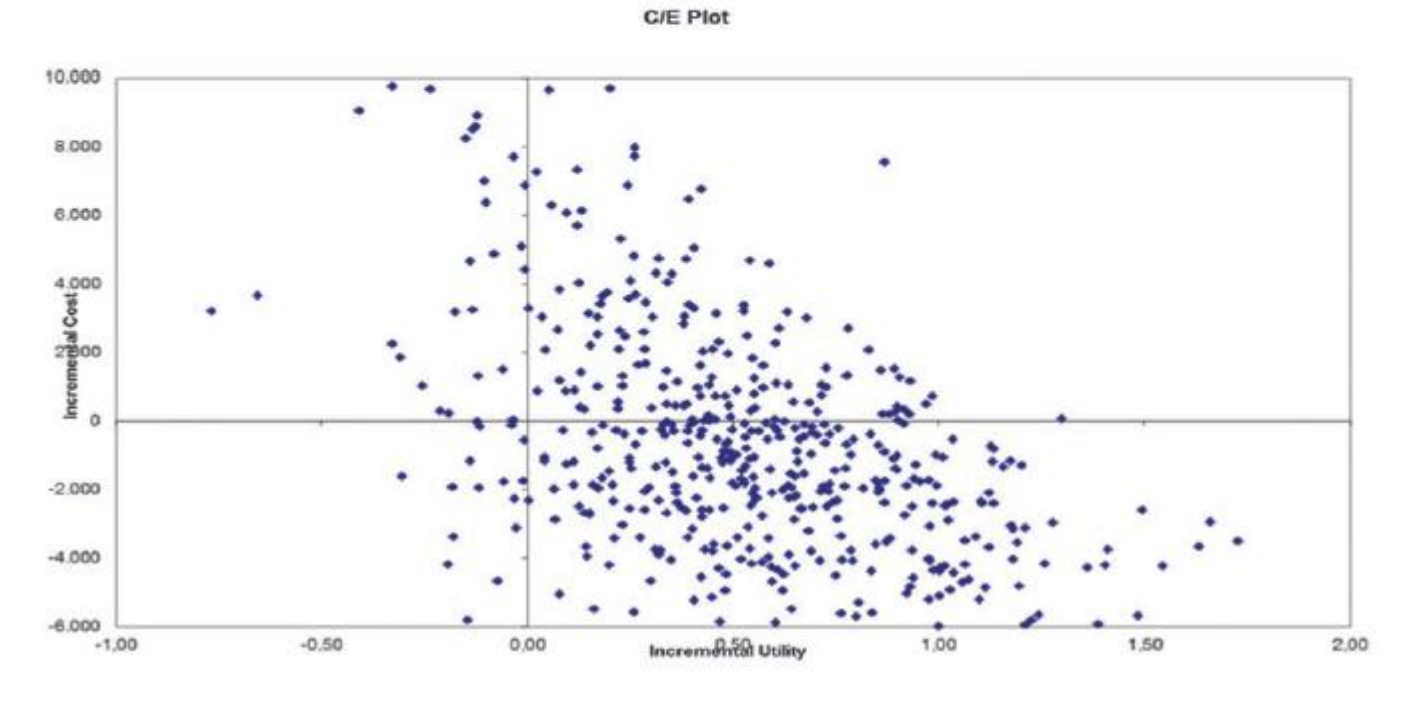
Rivaroxaban risulta essere l'alternativa **DOMINANTE nell' 89,8% delle simulazioni**

Le analisi condotte nei sottogruppi di interesse confermano la robustezza dei risultati del caso base: **rivaroxaban vs no trattamento**

RISULTATI PSA (TERZO SOTTOGRUPPO)				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	63,4%	26,8%	3,2%	6,6%

FIGURA 7

COST-EFFECTIVENESS PLOT



Rivaroxaban risulta essere l'alternativa **DOMINANTE nel 63,4% delle simulazioni**

La valutazione dell'impatto economico da parte di **organismi internazionali**

- **Il NICE ha raccomandato** l'utilizzo di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare senza alcuna restrizione rispetto all'indicazione approvata dall'Agenzia europea del farmaco (EMA).

- Inoltre, sulla base dei risultati dell'analisi di costo-efficacia, il NICE ha concluso che rivaroxaban, rispetto al warfarin, **è un trattamento costo-efficace nella popolazione generale arruolata nello studio Rocket** (l'analisi è stata condotta assumendo per rivaroxaban un costo/die pari a £ 2.10) **e conferma quindi i risultati ottenuti in Italia sulla stessa popolazione.**

Tali risultati sono confrontabili con analisi condotte in:

- **UK**

Rivaroxaban vs warfarin: **ICER £2.870 – 29.500/QALY**

- **USA**

Rivaroxaban vs warfarin: **ICER $ 27.498 /QALY**

- **Spagna**

Rivaroxaban vs acenocumarolo: **ICER €11.274/QALY**

Rivaroxaban vs acenocumarolo: **ICER €2.144/QALY** (pz. a INR instabile)

- **Slovacchia**

Rivaroxaban vs warfarin: **ICER £17.432/QALY**

- **Grecia**

Rivaroxaban vs acenocumarolo: **ICER €4.517/QALY**

ANALISI DI BUDGET IMPACT: **obiettivo e metodologia**[1]

- Allo scopo **di valutare quanto e come l'introduzione di rivaroxaban** all'interno del contesto **nazionale e regionale** influisce sul **numero di eventi, complicanze e costi**

- L'analisi ha considerato un **orizzonte temporale di 3 anni**

- La popolazione oggetto di studio è rappresentata da **pazienti a maggior bisogno medico non soddisfatto** nella pratica clinica italiana che presentano una maggiore probabilità di ricevere rivaroxaban come trattamento:
  - pazienti in terapia con warfarin ma **con INR instabile**
  - pazienti **trattati in modo non appropriato** in quanto, nonostante l'indicazione a ricevere la terapia anticoagulante orale, non ricevono tale terapia (i.e. pazienti trattati con antiaggreganti e pazienti non trattati affatto)

- L'impatto di rivaroxaban è stato valutato confrontando **due scenari:**
  - **scenario "CON rivaroxaban"**
  - **scenario "SENZA rivaroxaban"**: i pazienti sono trattati secondo l'attuale pratica clinica: (pazienti non trattati, trattati con VKA, trattati con antiaggreganti piastrinici)

1) Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA. QIJPH- Year 2013, Volume 2, Number7

Analisi di Budget Impact: **Assunzioni**

- Aumento annuale dei pazienti del 2%

- Nello scenario **«con rivaroxaban»:** percentuali dei pazienti trattati con il nuovo farmaco crescenti e pari all'8% nel primo anno, 20% nel secondo anno e 30% nel terzo anno.

- Nello scenario **«senza rivaroxaban»:** le percentuali dei pazienti trattati sono tratte dalla reale pratica clinica documenta

- Le **complicanze** prese in esame sono state:
  - Ictus ischemico ed emorragico
  - Embolia sistemica
  - Infarto del miocardio
  - Sanguinamenti extracranici maggiori
  - Sanguinamenti extracranici minori

- I **costi associati al monitoraggio dei pazienti** sono valorizzati sulla base delle tariffe nazionali più recenti e assumendo una frequenza di monitoraggio pari a un controllo settimanale per i pazienti in terapia con warfarin (in quanto pazienti instabili) e a 1 visita annuale per i pazienti in trattamento con rivaroxaban.

Analisi di Budget Impact: **Risultati**

L'introduzione di rivaroxaban con quote di mercato incrementali (dall'8% al 30%, primo e terzo anno rispettivamente) consente di **ridurre gli eventi di ictus, embolia sistemica e infarto del miocardio in maniera crescente dal primo anno del suo ingresso nel mercato** sia a livello nazionale che a livello regionale.

A livello nazionale consente:

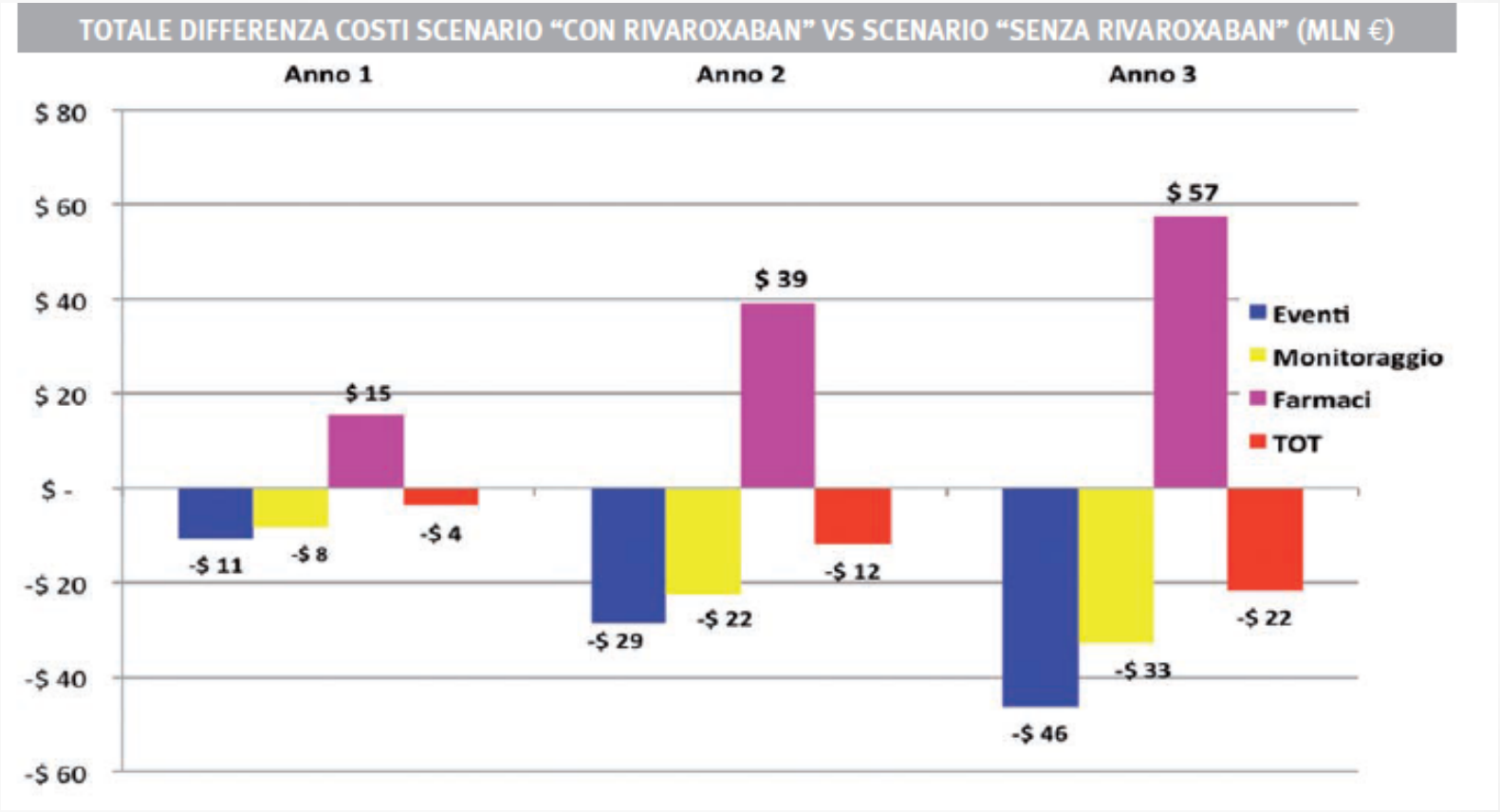
- → nonostante un **incremento di spesa farmaceutica un risparmio complessivo di risorse sanitarie** a carico del SSN pari a € -6 mln nel primo anno, € -19 mln nel secondo anno e pari a € - 32 mln nel terzo anno
- → una notevole **riduzione di eventi per ictus pari a -642 nel primo anno, -1.636 nel secondo anno e - 2.504 nel terzo anno**

TOTALE DIFFERENZA COSTI (SCENARIO CON RIVAROXABAN VS SCENARIO SENZA)			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
EVENTI	-€10,678,560	-€28,518,465	-€46,235,290
MONITORAGGIO	-€11,214,548	-€29,940,744	-€43,753,560
FARMACI	€15,327,387	€39,084,836	€57,403,418
TOT	-€6,565,721	-€19,374,373	-€32,585,432

Queste analisi non prendono in considerazione altri importanti risparmi su altri costi quali i costi diretti e indiretti, a carico del paziente e quelli sociali

Gli eventi evitati con l'introduzione di rivaroxaban porterebbero infatti a un ulteriore notevole risparmio di costi sociali così come il mancato monitoraggio ridurrebbe i costi diretti per il paziente e quelli per la mancata produttività del paziente e/o del caregiver.

Analisi di Budget Impact: **Risultati**



Analisi di Budget Impact: **Conclusioni**

L'analisi di budget impact, condotta dalla prospettiva del SSN mostra che l'introduzione di rivaroxaban all'interno del mercato nazionale e regionale comporterebbe, sin dal primo anno della sua introduzione, una **riduzione dei costi totali a carico del SSN nonché del numero ictus per i pazienti.**

Dall'analisi si evince infatti che **l'aumento della spesa farmaceutica risulta più che compensato dal risparmio associato agli eventi evitati e ad un ridotto monitoraggio dell'INR.**

Pertanto, la disponibilità dei NAO consente di **trattare in modo appropriato anche i pazienti oggi esclusi dall'anticoagulazione** per problemi di tipo gestionale oltre che i pazienti in terapia con il warfarin ma non bene controllati

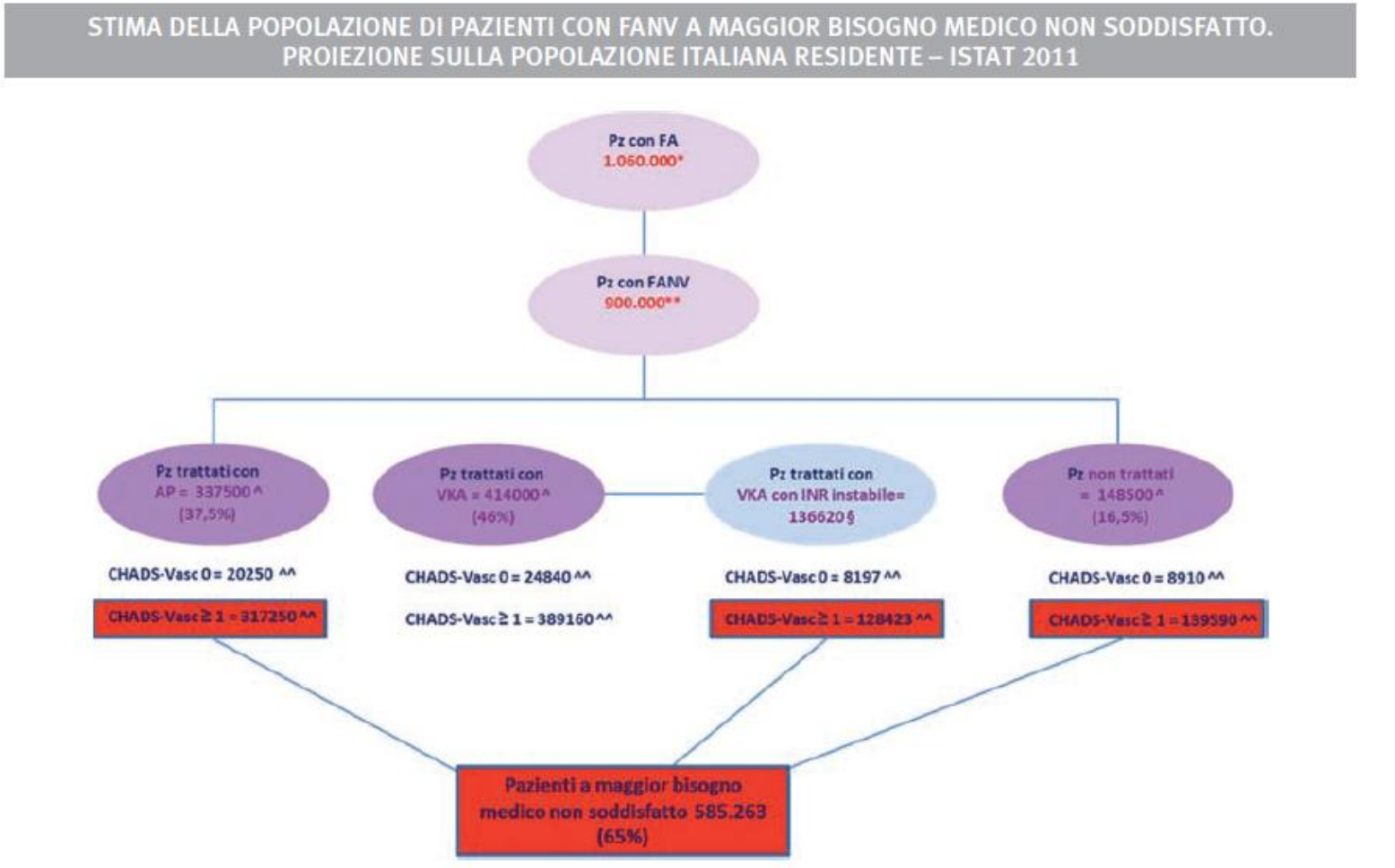
La **popolazione con maggior bisogno medico non soddisfatto** corrisponde al 65% del totale. Questa popolazione è composta da:

- → **pazienti trattati con un farmaco antiaggregante piastrinico e CHA_2DS_2VASc score ≥1;**
- → **pazienti non trattati e CHA_2DS_2VASc score ≥1;**
- → **pazienti trattati con VKA ma a INR instabile (pazienti che trascorrono meno del 50% del tempo nel range terapeutico) e CHA_2DS_2VASc score ≥1**

Il trattamento dei pazienti a maggior bisogno medico non soddisfatto con un NAO consentirebbe:

- → **una più efficace prevenzione degli ictus (11.000 casi evitabili)**
- → **un risparmio di circa 230 mln/€ considerando un costo medio per paziente con ictus nel nostro paese pari a 20.000€.**

La popolazione a maggior bisogno clinico non soddisfatto corrisponde al 65% del totale e……



*Epidemiologia della fibrillazione atriale. Bollettino informativo a cura del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto. Informazione Epidemiologia Salute Anno VI - numero 4 - dicembre 2009. Disponibile online al sito: www.ser-veneto.it (Ultimo accesso:21.08.2012). Proiezione sulla popolazione italiana residente – ISTAT 2011

**Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation 1999;99:3028-35

^Massimo Zoni-Berisso et al. Frequency, patient characteristics, treatments strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the italian Survey of atrial fibrillation management [ISAF] study. Am. J. cardiol 2013; 111: 705-711

§ Morelli FB, Mandelli PM, Venturini M, Granati Allori A, Giustini S. La gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale in Medicina Generale e lo score CHADS2: una revisione fra pari. Rivista SIMG n 6, dicembre 2008

^^Leif Friberg Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study, European Heart Journal33, 1500-1510, Gennaio 2012.

……e il trattamento di tutti i pazienti a maggior bisogno clinico non soddisfatto con un NAO consentirebbe una **più efficace prevenzione degli ictus: circa 11.000 casi evitabili** con…

Rischio annuale di ictus in pazienti con FANV		
NON trattati	5%[2]	
Trattati con antiaggreganti	3,9%	Gli antiaggreganti riducono il rischio di ictus del 22% rispetto al NON trattamento[3]
Trattati con warfarin	1,8%	Il warfarin riduce il rischio di ictus del 64% rispetto al NON trattamento[3]

…nei pazienti con FANV e maggior bisogno medico non soddisfatto

Oggi nella reale pratica clinica…

	N. pazienti	N. ictus
NON trattati	139.590	6.980
Trattati con antiaggreganti	317.250	12.373
Trattati con antagonisti della vitamina K (VKA) MA INR instabile	128.423	2.312

In una situazione «ideale»…

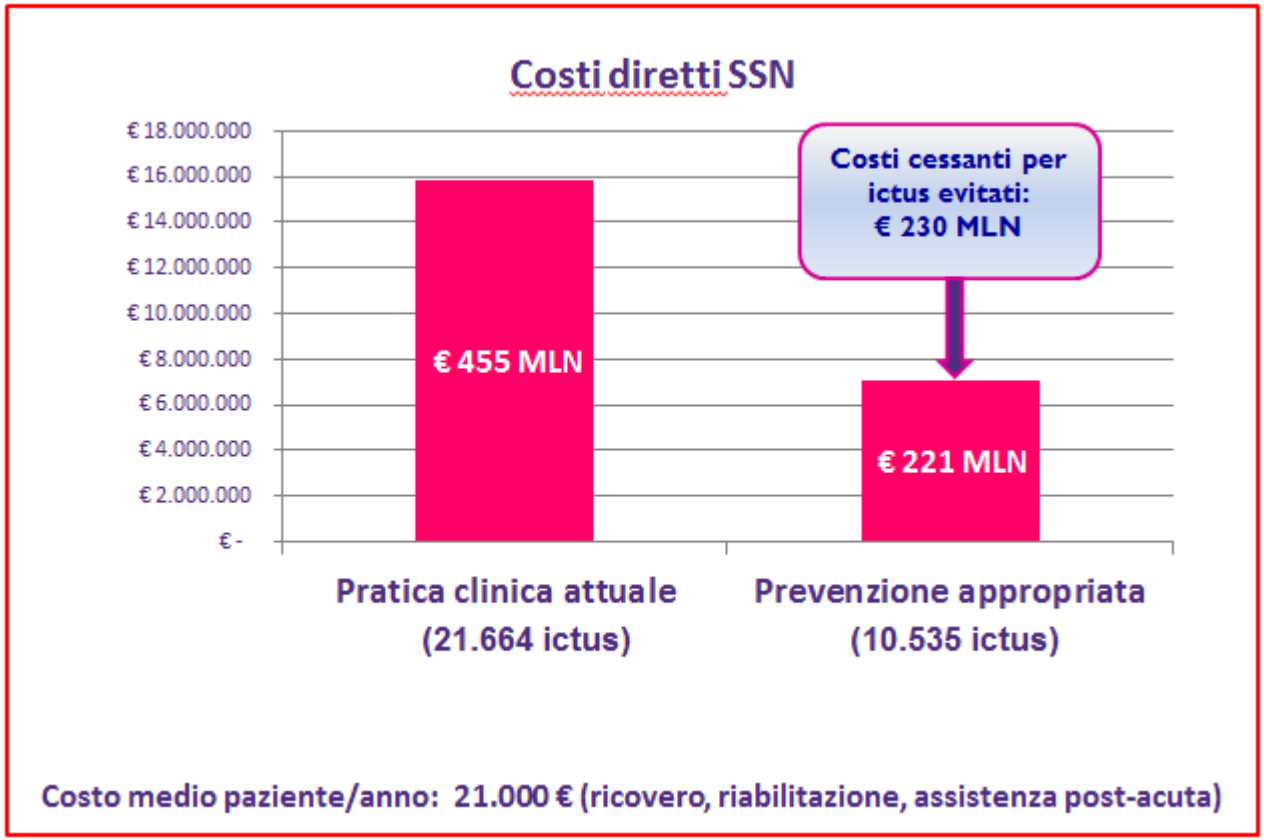
	N. pazienti	N. ictus
Pazienti in trattamento con un NOAC di efficacia almeno pari a quella del warfarin	585.263	10.535

N. TOT ictus 21.664 → **Ictus evitabili 11.129**

(1) Fonte dati: Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA. QIJPH- Year 2013, Volume 2, Number 7
(2) Fuster V. *et al.* Eur Heart J. 2006; 27(16): 1979-2030; (3) Hart RG. *et al.* Ann Intern Med 2007; 146(12): 857-67

……..con un risparmio per il SSN di circa 230 mln €

11.129 ictus evitabili ogni anno



Grazie per l'attenzione

Anna Maria Ferriero

Istituto di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

annamariaferriero@hotmail.it

UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore