



Abstract	3
VTE: quadro introduttivo	5
Strategie terapeutiche	11
Analisi dell'offerta farmacologica	13
Sicurezza e tossicità delle molecole	17
Valutazioni economiche	19
Analisi del mercato	25
Modelli organizzativi e impatto del farmaco sul processo di cura	27
Bibliografia	29
Allegato I. Impatti regionali	33



EDITOR-IN-CHIEF

Mario Eandi. Torino, Italy

ADVISORY BOARD

Sarah Acaster. Oxford, UK
Ermanno Attanasio. Roma, Italy
Piervincenzo Bondonio. Torino, Italy
Nicola Braggio. Milano, Italy
Luciano Caprino. Roma, Italy
Ernesto Chiacchierini. Roma, Italy
Carlo De Martinis. Roma, Italy
Thomas Davidson. Linköping, Sweden
Giorgio Donna. Torino, Italy
Wilson Follardor. Sao Paulo, Brazil
Brian Godman. Stockholm, Sweden
J-Matthias Graf von der Schulenburg.
Hanover, Germany
Anke-Peggy Holtorf. Basel, Switzerland
Edward Kim. New Jersey, USA
Carlo Lucioni. Milano, Italy
Lorenzo G. Mantovani. Milano, Italy
Salvatore Nieddu. Torino, Italy
Mark JC Nuijten. Amsterdam, The Netherlands
Ewa Orlewska. Warsaw, Poland
Rodolfo Paoletti. Milano, Italy
Ceri J. Phillips. Swansea, UK
Lorenzo Pradelli. Torino, Italy
Steven Simoens. Leuven, Belgium
Domenico Tosato. Roma, Italy
Giuseppe Turchetti. Pisa, Italy
Xin Xu. Georgia, USA
Richard J. Willke. New York, USA

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways (ISSN 1721-6915 [print]; ISSN 2240-256X [online]) is published quarterly in March, June, September and December by:
SEEd Medical Publishers S.r.l.
Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy
Tel +39-011.566.02.58
Fax +39-011.518.68.92
info@edizioniseed.it
www.edizioniseed.it

EDITORIAL COORDINATORS

Ombretta Bandi
o.band@edizioniseed.it

AIMS AND SCOPE

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways publishes original researches and reviews in pharmaco-economics and health economics. The aim is to provide contents of the highest quality, authority

and accessibility. Content is subject to peer-review and is editorially independent. Authors are asked to state any professional and financial situations that might be perceived as causing a conflict of interest with respect to integrity of content. We welcome suggestions, ideas and submission of manuscripts. For more information on submitting a manuscript, please see the website <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

COPYRIGHT AND PERMISSION

Materials in the *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* are covered by copyright. Permission to photocopy must be secured in writing from: Redazione *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy; email: info@edizioniseed.it

© SEEd S.r.l. – Torino, Italy
Registrazione del Tribunale di Torino:
n. 5436 del 13/10/2000
N. iscrizione ROC: 16323

Published quarterly
Published in September 2013
Printed in September 2013 on acid-free paper by
La Grafica Nuova, Torino

IVA assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n. 633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art.1 c.5 DM 29/12/1989) SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino

DISCLAIMER

Although every effort is made by the publisher and the editorial staff to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publisher and the editorial staff accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised to check accurately these data with the drug manufacturer's own published literature.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

May be accessed electronically on:
<http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

La prevenzione del tromboembolismo venoso nella chirurgia ortopedica maggiore

Prevention of VTE in orthopedic surgery patients

Federico Spandonaro¹, Rossella Letizia Mancusi², Lorenzo Terranova³,
Diana Giannarelli⁴, Paolo Grossi⁵, Davide Imberti⁶, Emilio Mazza⁷

¹ Università di Tor Vergata, Roma

² 4Health Innovation, Roma

³ 4Health Innovation, Norge

⁴ Istituto Regina Elena, Roma

⁵ Servizio di Anestesia Loco Regionale e Terapia del Dolore dell'IRCCS Policlinico San Donato

⁶ Medicina Interna ERI, Azienda Ospedaliera Piacenza

⁷ Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is defined as the obstruction, partial or complete, of one or more veins of deep circulation. It is a condition that can lead to a deterioration in his state of health until death, manifesting as deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE). The major orthopedic surgery and the surgical oncology are frequently associated with thromboembolic complications, because of conditions that are often critical in this patients. It is estimated that in Italy DVT has an incidence that varies between 50 and 150 new cases per 100,000 population, while the prevalence would be between 2.5 and 5%. In the absence of thromboprophylaxis, the orthopedic surgery lead to a high increased risk of VTE. In elective hip replacement, in the absence of prophylaxis, the incidence of DVT and of fatal PE is about 50% and 2% respectively. In elective knee arthroplasty the risk of venous thromboembolic complications is even higher. It is estimated that 56.2% of the costs of prophylaxis with Low Molecular Weight Heparin (LMWH) in patients undergoing major orthopedic surgery are attributable to the cost of drugs (about € 200), followed (with 44.8%) to the cost administration (approximately € 159). The average total cost /day was estimated at € 8 per patient (€ 2.7). In Italy, it has been estimated an annual cost for new cases between 215 and 260 million €. The clinical advantages of the new oral anticoagulants (NOA) appear to be substantially clear, the major concern with regard to their reimbursement is therefore linked to the financial impact, due to the higher cost per day of the NOA compared with LMWH. To this end, it was built a model of budget impact, from the perspective of the Italian NHS, from the data related to cases of major surgical orthopedic procedures and a meta-analysis on the pivotal RCT, which aims to measure the differential effects in terms of prevention of VTE. The results show that the financial impact of the NOA in the prophylaxis of major orthopedic surgery is not particularly relevant. In fact, the major pharmaceutical costs that, at national level, amount to € 10.8 mil. (€ 15.2 in the case of prolonged prophylaxis in knee operations) would be more than offset by savings in terms of fewer treatments of VTE, which is based on the assumption of more than 4,000 cases, up to about 6,600 in hypothesis best efficacy.

Keywords

New oral anticoagulants; Deep vein thrombosis; HTA; Low Molecular Weight Heparin

Corresponding author

Federico Spandonaro
Federico.spandonaro@
uniroma2.it

Disclosure

Il presente report HTA
è stato supportato
da Bayer S.p.A.

ABBREVIAZIONI

€	Euro
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
CAN\$	Dollari canadesi
CEA	<i>Cost Effectiveness Analysis</i> (analisi costo efficacia)
DM	Degenza Media
DS	Deviazione standard
DVT	<i>Deep Venous Thrombosis</i>
€	Euro
H	Ospedale/ospedalizzato
HIT	<i>Heparin Induced Thrombocytopenia</i> (trombocitop. eparino indotta)
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
Istat	<i>Istituto Nazionale di Statistica</i>
LMWH	<i>Low Molecular Weight Heparin</i> (eparine a basso peso molecolare)
LYS	<i>Life-Year Saved</i> (anno di vita salvato)
NAO	Nuovi Anticoagulanti Orali
NHS	<i>National Healthcare System</i>
NICE	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
PE	<i>Pulmonary Embolism</i>
PTS	<i>Post-Thrombosis Syndrome</i> (sindrome post-trombotica)
QALYs	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
RC	Ricovero Ospedaliero
RCTs	<i>Randomized Clinical Trials</i>
STA	<i>Single Technology Appraisal</i> (valutazione della tecnologia)
THR	<i>Total Hip Replacement</i> (intervento di protesi d'anca)
TKR	<i>Total Knee Replacement</i> (sostituzione completa del ginocchio)
UFH	<i>UnFractioned Heparin</i> (eparine non frazionate)
UK£	Sterlina inglese
US\$	Dollari USA
VTE	<i>Venous Thromboembolism</i>

VTE: quadro introduttivo

DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

Si definisce tromboembolismo venoso (VTE – *Venous ThromboEmbolism*) l'ostruzione, parziale o completa, di una o più vene del circolo profondo. È una condizione che può portare ad un peggioramento dello stato di salute fino alla morte, manifestandosi come trombosi venosa profonda (DVT – *Deep Venous Thrombosis*) o embolia polmonare (PE – *Pulmonary Embolism*), la complicanza più temibile della VTE, causata dalla migrazione nel circolo arterioso polmonare di un trombo o di suoi frammenti [1]. La VTE rappresenta la più comune causa di patologia cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico cerebrale [2].

La patogenesi è multifattoriale e coinvolge sia fattori acquisiti sia fattori ereditari. Nei pazienti con fattori di rischio transitorio, in particolar modo in coloro che si sottopongono a interventi chirurgici, il rischio di VTE è ulteriormente aumentato in caso di coesistenza di altri fattori di rischio come ad esempio l'età avanzata, o un pregresso episodio di VTE [2].

In ambito chirurgico, quella ortopedica maggiore e quella oncologica si associano frequentemente a complicanze tromboemboliche, ma anche la chirurgia d'urgenza, a causa delle condizioni spesso critiche dei pazienti. Altre patologie o particolari condizioni che predispongono all'insorgenza di eventi tromboembolici sono: l'infarto acuto del miocardio, le patologie di tipo neurologico che comportino l'immobilizzazione del paziente, il ricovero in unità di cura intensiva, le patologie oncologiche, la gravidanza e il puerperio, l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza respiratoria, alcune malattie reumatiche, le malattie infiammatorie intestinali e le malattie infettive.

EPIDEMIOLOGIA

Stime epidemiologiche della patologia sono difficili da reperire in letteratura anche perché la VTE è spesso asintomatica, frequentemente diagnosticata erroneamen-

te e non riconosciuta quale causa di morte (a causa del basso numero di autopsie eseguite). La VTE interessa prevalentemente le fasce anziane della popolazione: si rileva, infatti, un netto incremento di incidenza a partire dai 65 anni. Di fatto, se complessivamente l'incidenza nella popolazione è mediamente di circa 100 casi per 100.000 abitanti, nell'età avanzata è di due o tre volte più alta [2].

Per l'Italia si stima che la DVT abbia una incidenza che varia tra i 50 e 150 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, ossia compresa fra lo 0,5 e l'1,5‰, mentre la prevalenza sarebbe compresa tra il 2,5 e il 5% [3]. Applicando questi indici alla popolazione italiana, si rileva una stima di incidenza della DVT tra i 30.000 e 90.000 nuovi casi/anno e una prevalenza tra 1,5 e 3 milioni di soggetti. Tale variabilità rende sicuramente complessa qualsiasi strategia di intervento, sia di tipo preventivo che assistenziale.

Ancora più complesso è il problema della PE per la quale si stimano circa 60.000 casi in Italia [4]. La PE massiva è una delle principali cause di morte dei pazienti ospedalizzati con circa 50.000 decessi l'anno; la mortalità immediata è del 10%, percentuale che – nei casi che sopravvivono all'esordio – sale al 30% nei primi 3 mesi [4,5].

In assenza di tromboprofilassi, gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore determinano un rischio di VTE particolarmente elevato. Nella protesi elettiva d'anca, in assenza di profilassi, l'incidenza di DVT risulta intorno al 50%, mentre quella di PE fatali è intorno al 2%. Nell'artroprotesi elettiva di ginocchio il rischio di complicanze tromboemboliche venose è ancora più elevato (60-80% di DVT senza profilassi) [6].

Nella chirurgia ortopedica maggiore, anche ipotizzando una adeguata profilassi post-chirurgica con eparina il rischio di sviluppare VTE permane. Sul totale della casistica incidente di VTE in Italia, la quota di episodi legati ad interventi di artroprotesi, anche in caso di corretta profilassi con eparina, può essere stimata tra l'11% ed il 19% (cfr paragrafo Proiezioni sui dati italiani al Capitolo Analisi dell'offerta farmacologica).

Descrizione	
Codice ICD IX CM	
00.70	Revisione di protesi d'anca, sia acetabolare che dei componenti femorali
00.71	Revisione della protesi d'anca, componente acetabolare
00.72	Revisione della protesi d'anca, componente femorale
00.73	Revisione della protesi d'anca, inserto acetabolare e/o della sola testa del femore
00.80	Revisione della protesi di ginocchio, totale (tutti i componenti)
00.81	Revisione della protesi di ginocchio, componente tibiale
00.82	Revisione della protesi di ginocchio, componente femorale
00.83	Revisione della protesi di ginocchio, componente patellare
00.84	Revisione della protesi di ginocchio, inserto tibiale
00.85	Rivestimento totale dell'anca, acetabolo e testa del femore
00.86	Rivestimento dell'anca, parziale, testa del femore
00.87	Rivestimento dell'anca, parziale, acetabolo
80.05	Artrotomia per rimozione di protesi dell'anca
80.06	Artrotomia per rimozione di protesi del ginocchio
81.51	Sostituzione totale dell'anca
81.52	Sostituzione parziale dell'anca
81.53	Revisione di sostituzione dell'anca non altrimenti specificata
81.54	Sostituzione totale del ginocchio
81.55	Revisione di sostituzione del ginocchio
81.59	Revisione di sostituzione di articolazione delle estremità inferiori, non classificata altrove
DRG	
209 (v. 19)	Interventi su articolazioni maggiori e reimpianti di arti inferiori
485 (v. 24)	Reimpianto di arti, interventi su anca e femore per traumatismi multipli rilevanti
544 (v. 24)	Sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori
545 (v. 24)	Revisione di sostituzione dell'anca o del ginocchio

Tabella I. Codici per l'estrapolazione dei dati

INTERVENTI DI ARTROPROTESI IN ITALIA

Al fine di valutare il numero dei potenziali eventi di VTE negli interventi di artroprotesi d'anca e di ginocchio è stata effettuata una verifica di tale attività chirurgica attraverso i

flussi di ricovero ordinario [7]. L'analisi ha rilevato un numero di interventi di artroprotesi d'anca e di ginocchio a carico del SSN pari a 154.150 (di cui 331 su cittadini stranieri non considerati nell'analisi svolta per Regione di residenza dei pazienti). Nella Tabella I si riportano i codici procedura (ICD-IX CM, vers. italiana 2007) e i codici DRG (versione 19 e 24) utilizzati per l'estrapolazione dei dati. In Tabella II si riporta il numero degli interventi di anca e ginocchio effettuati nel 2010, l'età media all'intervento e la degenza media in acuzie per tipologia di intervento e per sesso. In Figura 1 viene rappresentata graficamente la distribuzione per sesso ed età degli interventi di artroprotesi nella popolazione italiana.

Il rapporto tra i sessi evidenzia una netta prevalenza femminile (66,2% vs 33,3%), che risulta ancora più evidente nell'artroprotesi di ginocchio (70,2%). Tra i due sessi si rileva per entrambi i tipi di intervento una differenza nell'età media all'intervento, marcatamente superiore nella popolazione femminile.

In Tabella III si riportano i numeri degli interventi, disaggregati per Regione di residenza, relativi agli anni 2000, 2005 e 2010. Esaminando i dati, risulta indubbio il netto incremento di tali interventi nel decennio considerato: +68% a livello nazionale (in particolare +44,7% tra il 2000 ed il 2005 e +16% tra il 2005 ed il 2010). Estremamente significativo è il dato del Sud Italia e delle Isole, più che raddoppiato: da 19.000 interventi nel 2000 a oltre 41.000 nel 2010. Rispetto ai volumi del 2005, si rileva un dato in controtendenza per Lombardia ed Emilia Romagna nel Nord (-3% e -21%, rispettivamente) e per l'Abruzzo nel Sud (-5%).

La Figura 2 riporta per ogni Regione i tassi di incidenza degli interventi di artroprotesi di anca e di ginocchio nella popolazione ultrasessantenne.

Dal grafico risultano evidenti le diverse incidenze regionali con un forte gradiente

Intervento	Artroprotesi d'anca			Artroprotesi di ginocchio		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
n.	33.592	58.516	92.108	18.484	43.558	62.042
%	36,47	63,53	100	29,79	70,21	100
Età						
Media	69,1	74,4	72,5	68,8	70,6	70,1
DS	13,19	11,66	12,50	10,38	8,11	8,88
Degenza						
Media	11,3	12,2	11,9	9,2	9,4	9,3
DS	7,78	8,12	8,01	5,67	5,63	5,64

Tabella II. Distribuzione per sesso, età e degenza media degli interventi di artroprotesi. Italia, Anno 2010. Fonte: elaborazione degli Autori

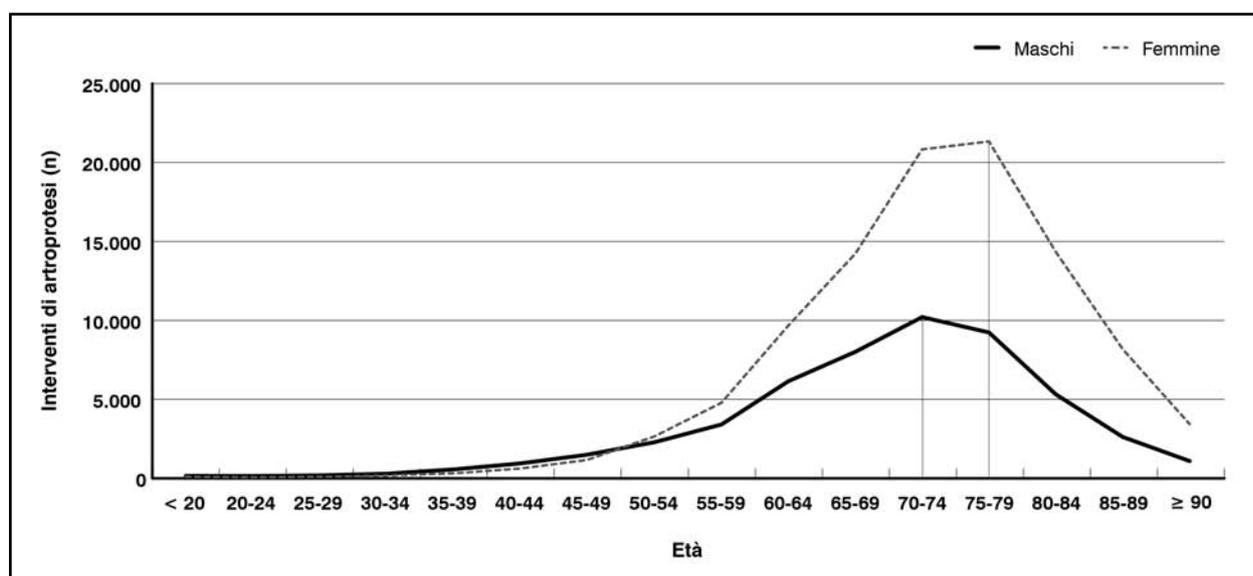


Figura 1. Interventi di artroprotesi distribuzione per sesso ed età. Italia, Anno 2010. Età media: 69 M, 73 F; età mediana: 70 M, 73 F. Fonte: elaborazione degli Autori

Nord-Sud. Tale differenza può essere interpretata come indice di maggiori difficoltà di accesso alle cure da parte della popolazione

meridionale in quanto l'artroprotesi è considerata uno degli interventi "critici" del SSN, per effetto di lunghe liste di attesa, e una do-

Regione di residenza	Anno			Confronti (%)	
	2000	2005	2010	2010 vs 2000	2010 vs 2005
Italia	91.598	132.510	153.819	68	16
Piemonte	7.542	11.529	12.754	69	11
Valle d'Aosta	134	156	434	224	178
Lombardia	18.630	26.076	25.475	37	-2
P.A. di Bolzano	1.063	1.448	1.739	64	20
P.A. di Trento	604	791	1.541	155	95
Veneto	9.464	13.331	15.318	62	15
Friuli Venezia Giulia	2.951	3.801	4.934	67	30
Liguria	3.162	4.262	5.977	89	40
Emilia Romagna	10.209	14.069	11.048	8	-21
Nord	53.759	75.463	79.220	47	5
Toscana	7.428	10.973	12.660	70	15
Umbria	1.895	2.688	2.769	46	3
Marche	2.618	3.514	4.572	75	30
Lazio	6.892	10.486	13.548	97	29
Centro	18.833	27.661	33.549	78	21
Abruzzo	2.383	3.538	3.352	41	-5
Molise	403	557	635	58	14
Campania	4.656	7.251	9.506	104	31
Puglia	4.106	6.244	9.049	120	45
Basilicata	438	584	1.260	188	116
Calabria	1.454	2.078	3.670	152	77
Sicilia	4.273	7.197	10.709	151	49
Sardegna	1.293	1.937	2.869	122	48
Sud e isole	19.006	29.386	41.050	116	40

Tabella III. Interventi per artroprotesi d'anca e di ginocchio per Regione di residenza. Fonte: elaborazione degli Autori

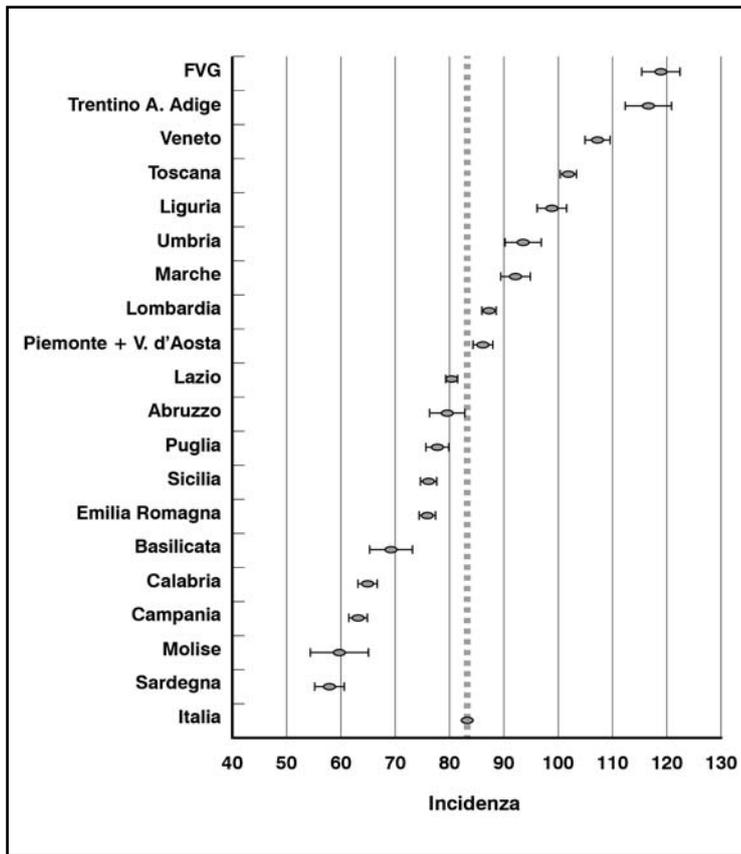


Figura 2. Incidenza di artroprotesi d'anca e di ginocchio per Regione di residenza. Tasso per 10.000 abitanti \geq 60 anni (IC 95%). Fonte: elaborazione degli Autori

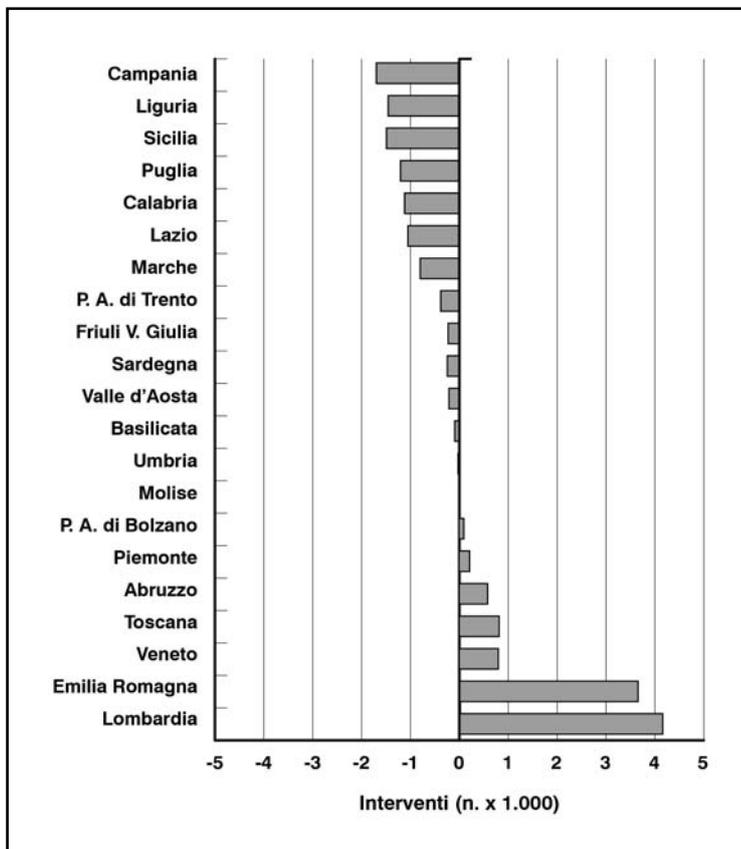


Figura 3. Interventi di artroprotesi: confronto tra produzione e domanda interna per Regione. Anno 2010. Fonte: elaborazione degli Autori

manda crescente a causa di una popolazione sempre più anziana.

A partire dall'incidenza nazionale, pari a 83,10 interventi ogni 10.000 abitanti \geq 60 anni (evidenziato dalla retta verticale tratteggiata) è possibile individuare cinque gruppi di Regioni con comportamenti omogenei:

1. Nord-Est (12% $>$ 60 anni; 16% degli interventi) oltre 109 interventi per 10.000 ab. $>$ 60 anni, dove FVG e Trentino Alto Adige risultano sovrapponibili e presentano il dato più alto (intorno a 120 per 10.000 abitanti \geq 60 anni);
2. Toscana, Liguria, Umbria e Marche (15% $>$ 60 anni; 17% degli interventi) che si collocano con le rispettive incidenze tra i 90 e 100 interventi per 10.000 abitanti \geq 60 anni (differenze non statisticamente significative);
3. Lombardia, Piemonte e Valle d'Aosta (25% $>$ 60 anni; 25% degli interventi), esattamente sovrapponibili, si collocano lievemente sopra la media nazionale, sotto i 90 interventi per 10.000 abitanti \geq 60 anni;
4. Lazio, Abruzzo, Puglia, Sicilia ed Emilia Romagna (33% della popolazione; 31% degli interventi), al di sotto il dato nazionale, tra 80 e 75 interventi ogni 10.000 abitanti \geq 60 anni;
5. Basilicata, Calabria, Campania, Molise e Sardegna (15% della popolazione; 11% degli interventi) il gruppo presenta incidenze comprese tra 69 e 58 interventi per 10.000 abitanti \geq 60 anni.

Per quanto riguarda la capacità produttiva delle regioni, la Figura 3 (dove il segno negativo indica il deficit o surplus produttivo) rivela che oltre 21.000 soggetti effettuano un intervento in mobilità, ovvero in una Regione diversa da quella di residenza.

IMPATTO ECONOMICO DELLA VTE: ANALISI COSTO MALATTIA

Costi delle profilassi della VTE

Per quanto concerne l'Italia, i costi associati alla profilassi con LMWH in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore si stima che per il 56,2% siano attribuibili al costo dei farmaci (circa € 200; range € 76-422), a seguire (con il 44,8%) ai costi della somministrazione (pari a circa € 159; range € 7-500). Il costo totale medio/die è stato stimato in € 8 per paziente (range € 2,7-14,3) [8].

I costi della VTE

In Europa il costo totale diretto della VTE è stato stimato in oltre € 3 mld. Questa stima è stata ricavata utilizzando i dati dello studio

VITAE che ha valutato, in 6 Paesi europei (Francia, Italia, Germania, Spagna, UK e Belgio), un'incidenza della VTE sintomatica di circa 760.000 casi all'anno [9], con un costo medio per paziente di circa € 4.000 [10]. Non essendo disponibili dati italiani, utilizzando il costo di Levy applicato alle stime di eventi di VTE in Italia, si ottiene un costo annuo per i nuovi casi tra 215 e 260 mln di €. I costi risultano fortemente variabili in funzione della gravità dell'evento (DVT o PE), del regime di trattamento e dell'epoca di insorgenza. Il primo evento incide per il 57-75% dei costi totali [11-13], mentre i costi ambulatoriali/domiciliari sostenuti oltre il 1° anno dall'evento ammontano a circa il 30% dei costi complessivamente sostenuti per la patologia [14].

I costi aumentano significativamente in caso di complicanze associate quali:

- *Heparin Induced Thrombocytopenia* (HIT) o trombocitopenia indotta da eparina; i pazienti colpiti da HIT sono trattati, alternativamente, con lepirudina o argatroban (in Italia entrambi i principi attivi sono commercializzati ad uso ospedaliero); la frequenza della HIT è ampiamente variabile a seconda del tipo di eparina utilizzata; nel caso di LWMH si osserva un'incidenza dello 0,5%;
- *Post-Thrombosis Syndrome (PTS)* o sindrome post-trombotica; la PTS ha un andamento cronico con fasi di progressione e periodi di temporanea regressione sintomatologica; di solito si manifesta a distanza di mesi o di anni dall'evento trombotico acuto con segni e sintomi di

Eventi	Importi (€)
DVT in H	4.438,20
PE in H	6.523,40
PE post ricovero	6.523,40
PE fatale	5.188,30
Sanguinamento maggiore (durante int. ortopedico)	5.714,80
Sanguinamento maggiore	6.949,80
PTS moderata	157,30
PTS severa	796,90
PTS (media)	233,9
VTE ricorrente	4.708,60

Tabella IV. Costi delle differenti forme di VTE in Italia – Anno 2007 [17]

DVT = trombosi venosa profonda; PE = embolia polmonare; PTS = sindrome post-trombotica; VTE = tromboembolismo venoso

* 11,93% PTS severa e 88,07% PTS media-leggera

varia gravità, quali edema, varici secondarie, iperpigmentazione, liposclerosi, atrofia ed ulcera cutanea, che rappresenta l'ultimo anello di questa catena sintomatologica; la PTS che si manifesta con eventi di ipertensione polmonare cronica tromboembolica si stima si presenti nel 3% dei pazienti che sopravvivono a PE [15]; tenendo conto della complessità di definizione della PTS, alcuni ricercatori ipotizzano che tale sindrome può colpire fino al 3,8% dei pazienti [16].

L'unico studio reperito che ha valutato il costo della VTE nella pratica clinica italiana [17], stima i valori di costo riportati nella Tabella IV.

Strategie terapeutiche

LA PROFILASSI

La chirurgia ortopedica d'elezione ha il più alto rischio di DVT e PE sintomatico fra gli interventi chirurgici [18]. Il rischio di sviluppare DVT quando non viene adottata una profilassi in caso di chirurgia elettiva, rispettivamente di anca e ginocchio, è del 44% (IC95%: 42-47) e 27% (IC95%: 22-32); il rischio di sviluppare una PE dopo un intervento di chirurgia elettiva di anca è del 3% (IC95%: 2-5) [18]. Anche con la profilassi la DVT sintomatica è stata osservata nel 2,4% e 1,7% dei pazienti che avevano subito interventi, rispettivamente, di protesi totale d'anca (THR) e di ginocchio (TKR) nei 3 mesi successivi all'intervento [19].

Per quanto riguarda l'Italia, un recente studio retrospettivo condotto su una vasta coorte di soggetti sottoposti ad artroprotesi elettiva di anca e ginocchio tra il 2005 ed il 2008 [20], ha evidenziato il permanere di un livello di rischio elevato di sviluppare una VTE dopo artroprotesi, complessivamente il 3,4% dei soggetti ha presentato un episodio di VTE nei tre mesi successivi l'intervento, è stato inoltre verificato come l'odds ratio (OR) si incrementi sensibilmente in presenza di determinati fattori di rischio: sesso maschile (OR 1,11; IC95%: 1,01-1,21), età 60 anni e più (OR 1,30; IC95%: 1,00-1,68), protesi di ginocchio (OR 1,47; IC95%: 1,35-1,61), pregresso episodio di DVT (OR 1,96; IC95%: 1,20-3,19), pregresso episodio di PE (OR 3,25; IC95%: 1,84-5,75), tumore (OR 1,21; IC95%: 1,00-1,46).

La profilassi farmacologica della VTE prevede l'uso di:

- eparine, sia non frazionate (UFH) sia a basso peso molecolare (LMWH); queste ultime sono da preferire per il minor rischio di piastrinopenia e la più vantaggiosa somministrazione (un'iniezione/24 ore invece che 2 o 3/die) [21];
- antagonisti della vitamina K (AVK): warfarin sodico e acenocumarolo
- farmaci di sintesi: fondaparinux, inibitore indiretto del fattore X attivato;
- nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO): dabigatran – inibitore diretto della trombina, rivaroxaban – inibitore diretto del fattore X attivato e apixaban – inibitore specifico del fattore X attivato.

I vecchi anticoagulanti hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre il rischio di eventi tromboembolici, ma presentano significativi problemi/controindicazioni che ne limitano l'utilizzo:

- le UFH (a uso esclusivamente ospedaliero), le LMWH e il fondaparinux vengono somministrati per via sottocutanea; tale via di somministrazione li rende meno facilmente gestibili nel lungo periodo (compliance) [22];
- l'uso di UFH e LMWH (in misura minore) è associato a un rischio di trombocitopenia, una rara ma potenzialmente grave reazione avversa con una conseguente diminuzione del numero di piastrine [23];
- warfarina presenta un'efficacia iniziale molto più lenta, spesso sono necessari aggiustamenti nelle dosi da somministrare e alcuni pazienti sono meno prevedibili nelle risposte (influenzate da fattori quali variazioni genetiche, alimenti e interazioni con altri farmaci); è richiesto, pertanto, un monitoraggio costante sia degli effetti, che della somministrazione [6].

Una valutazione approfondita sull'uso degli anticoagulanti orali da parte di un soggetto istituzionale italiano non è ancora disponibile, esiste un documento dell'UTIF della Regione Veneto ma sostanzialmente contiene valutazioni più generali sul trattamento della VTE [24]. In compenso, recentemente, alcune delle principali Società scientifiche (SISST – Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi; SIOT – Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, OTODI – Società Ortopedici e Traumatologi Ospedalieri d'Italia, SIAARTI – Società Italiana d'Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) hanno pubblicato un documento di consenso sul tema della profilassi della VTE dopo intervento di chirurgia ortopedica maggiore [25] che suggerisce di non utilizzare (tranne eccezioni da valutare caso per caso):

- l'eparina non frazionata (UH) poiché l'efficacia è inferiore alla LMWH, ha una breve emivita e induce più frequentemente trombocitopenia;
- gli antagonisti della vitamina K (AVK) perché difficili da gestire.



Analisi dell'offerta farmacologica

EFFICACIA CLINICA DEI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI

Si riportano di seguito i risultati di una revisione sistematica della letteratura limitata ai NAO rivaroxaban, dabigatran e apixaban (esiste un'altra molecola, edoxaban, studiata esclusivamente con enoxaparina a 20 mg due volte al giorno negli studi STARS E3 in artroprotesi di ginocchio e STARS J5 in artroprotesi d'anca, e i cui risultati non sono stati ancora pubblicati) e i risultati di una successiva metanalisi volta alla valutazione della loro efficacia e sicurezza rispetto a enoxaparina. Per tutti gli studi il disegno è stato di non inferiorità ad eccezione di dello studio RECORD2 dove il disegno è di superiorità. La Tabella V e la Tabella VI riportano le caratteristiche dei trial clinici che hanno portato

alla registrazione dei farmaci, gli endpoint di efficacia, gli intervalli di confidenza e la riduzione assoluta del rischio.

Sugli 8 studi è stata condotta una metanalisi, che evidenzia come, complessivamente, i NAO risultino maggiormente efficaci nella prevenzione della VTE e degli eventi correlati rispetto a enoxaparina con un RR = 0,74 (IC95%: 0,68-0,81) quando si considerino i trattamenti con dabigatran a 220 mg e 150 mg in modo cumulato (Tabella VII) e un RR = 0,79 (IC95%: 0,73-0,86) quando si considerino i trattamenti con dabigatran a 220 mg e 150 mg separatamente (Tabella VIII).

Considerando le singole molecole rispetto a enoxaparina, rivaroxaban evidenzia una maggiore efficacia, seguito da apixaban e da dabigatran.

Studio	Tipo chirurgia	Pz randomizzati	Bracci	Pz valutati	Donne (%)	Età media (range)
RE-NOVATE [26]	Anca	1.157	Dabigatran 220	1.146	55,5	65,0
		1.174	Dabigatran 150	1.163	57,3	63,0
		1.162	Enoxaparina	1.154	56,4	64,0
RE-MODEL [27]	Ginocchio	694	Dabigatran 220	694	64,9	67,0
		708	Dabigatran 150	708	64,1	68,0
		699	Enoxaparina	699	68,9	68,0
RE-NOVATE II [28]	Anca	1.036	Dabigatran 220	1.010	53,6	62,0
RECORD1 [29]	Anca	2.266	Rivaroxaban	2.209	55,2	63,1 (18-91)
		2.275	Enoxaparina	2.224	55,8	63,3 (18-93)
RECORD2 [30]	Anca	1.252	Rivaroxaban	1.228	54,3	61,4 (18-93)
		1.257	Enoxaparina	1.229	53,0	61,6 (19-93)
RECORD3 [31]	Ginocchio	1.254	Rivaroxaban	1.220	70,2	67,6 (28-91)
		1.277	Enoxaparina	1.239	66,3	67,6 (30-90)
ADVANCE-2 [32]	Ginocchio	1.528	Apixaban	1.528	71,3	67,0 (59-73)
		1.529	Enoxaparina	1.529	73,7	67,0 (60-73)
ADVANCE-3 [33]	Anca	2.708	Apixaban	2.708	52,8	60,9 (19-92)
		2.699	Enoxaparina	2.699	53,8	60,6 (19-93)
		1019	Enoxaparina	1003	50,0	62,0

Tabella V. Caratteristiche dei trial clinici che hanno portato alla registrazione dei farmaci

Studio	Trattamento	% valutabilità	Endpoint di efficacia	IC95%	Riduzione assoluta rischio
RE-NOVATE [26]	Dabigatran 220	75,0	75/874	8,6 (6,7-10,4)	-0,7% (-2,9-1,6)
	Dabigatran 150	77,0	60/897	6,7 (5,1-8,3)	1,9% (-0,6-4,4)
	Enoxaparina	75,0	53/880	6,0 (4,5-7,6)	
RE-MODEL [27]	Dabigatran 220	73,0	213/526	40,5 (36,3-44,7)	-1,3% (-7,3-4,6)
	Dabigatran 150	73,0	193/512	37,7 (33,5-41,9)	2,8% (-3,1-8,7)
	Enoxaparina	73,0	183/503	36,4 (32,2-40,6)	
RE-NOVATE II [28]	Dabigatran 220	76,0	61/792	7,7 (5,8-9,6)	-1,1% (-3,8-1,6)
	Enoxaparina	77,0	69/785	8,8 (6,8-10,8)	
RECORD1 [29]	Rivaroxaban	70,0	18/1595	1,1 (0,7-1,8)	2,6% (1,5-3,7)
	Enoxaparina	68,0	58/1558	3,7 (2,8-4,8)	
RECORD2 [30]	Rivaroxaban	69,0	17/864	2,0 (1,2-3,1)	7,3% (5,2-9,4)
	Enoxaparina	69,0	81/869	9,3 (7,5-11,5)	
RECORD3 [31]	Rivaroxaban	66,0	79/824	9,6 (7,7-11,8)	9,2% (5,9-12,4)
	Enoxaparina	69,0	166/878	18,9 (16,4-21,7)	
ADVANCE-2 [32]	Apixaban	64,0	147/976	15,1 (12,9-17,5)	9,3% (5,8-12,7)
	Enoxaparina	65,0	243/997	24,4 (21,8-27,1)	
ADVANCE-3 [33]	Apixaban	73,0	27/1949	1,4 (0,9-1,9)	2,5% (1,5-3,5)
	Enoxaparina	73,0	74/1917	3,9 (3,0-4,7)	

Tabella VI. Risultati dei trial clinici che hanno portato alla registrazione dei farmaci

Molecola	N. studi	RR (IC95%)	Statistica Q significatività
Apixaban	2	0,57 (0,48-0,67)	0,02
Dabigatran a dosi cumulate	3	1,01 (0,90-1,13)	0,61
Rivaroxaban	3	0,41 (0,33-0,50)	0,005
Overall (modello a effetti fissi)	8	0,74 (0,68-0,81)	<0,0001
Overall (modello a effetti casuali)	8	0,94 (0,84-1,05)	<0,0001

Tabella VII. RR e misura dell'eterogeneità nella metanalisi sulla efficacia (dabigatran a dosi cumulate)

Molecola	N. studi	RR (IC95%)	Statistica Q significatività
Apixaban	2	0,57 (0,48-0,67)	0,02
Dabigatran a dosi distinte	5	1,02 (0,93-1,12)	0,39
Rivaroxaban	3	0,41 (0,33-0,50)	0,005
Overall (modello a effetti fissi)	10	0,79 (0,73-0,86)	<0,0001
Overall (modello a effetti casuali)	10	0,96 (0,87-1,06)	<0,0001

Tabella VIII. RR e misura dell'eterogeneità nella metanalisi sull'efficacia (dabigatran a dosi distinte)

Proiezioni sui dati italiani

Al fine di quantificare la riduzione degli eventi attesi di VTE in funzione delle diverse strategie terapeutiche (rivaroxaban, dabigatran e apixaban) sono stati proiettati sulla casistica italiana i dati di efficacia dei trattamenti in esame. L'incidenza stimata di VTE per il trattamento con enoxaparina, nonché la maggior/minor efficacia delle nuove terapie,

espressa in termini di numero di eventi agiuntivi o evitati, sono riportati nella Tabella IX.

Complessivamente, sugli oltre 150.000 interventi annui, gli eventi attesi di VTE con enoxaparina risultano essere oltre 17.000 (+/- 1.000 casi circa); sovrapponibile risulta la casistica attesa utilizzando dabigatran come profilassi, considerato qui a dosi cumulate.

Regione di residenza	N° interventi* 2010	Casi attesi IC95%			Riduzione del rischio IC95%								
		Enoxaparina			Apixaban			Dabigatran			Rivaroxaban		
		Lower IC	n°	Upper IC	Lower IC	n°	Upper IC	Lower IC	n°	Upper IC	Lower IC	n°	Upper IC
Piemonte	12.980	1.349	1.433	1.523	-745	-616	-473	-100	29	172	-960	-845	-716
Valle d'Aosta	224	23	25	26	-13	-11	-8	-2	0	3	-17	-15	-12
Lombardia	29.734	3.089	3.283	3.488	-1.707	-1.412	-1.083	-230	66	394	-2.199	-1.937	-1.641
P.A. di Bolzano	1.842	191	203	216	-106	-87	-67	-14	4	24	-136	-120	-102
P.A. di Trento	1.126	117	124	132	-65	-53	-41	-9	2	15	-83	-73	-62
Veneto	16.163	1.679	1.784	1.896	-928	-767	-589	-125	36	214	-1.196	-1.053	-892
Friuli Venezia Giulia	4.668	485	515	548	-268	-222	-170	-36	10	62	-345	-304	-258
Liguria	4.490	467	496	527	-258	-213	-164	-35	10	59	-332	-292	-248
Emilia Romagna	14.729	1.530	1.626	1.728	-846	-699	-537	-114	33	195	-1.089	-959	-813
Nord	85.956	8.931	9.490	10.083	-4.935	-4.081	-3.132	-664	190	1.139	-6.358	-5.599	-4.745
Toscana	13.500	1.403	1.490	1.584	-775	-641	-492	-104	30	179	-999	-879	-745
Umbria	2.713	282	300	318	-156	-129	-99	-21	6	36	-201	-177	-150
Marche	3.744	389	413	439	-215	-178	-136	-29	8	50	-277	-244	-207
Lazio	12.501	1.299	1.380	1.466	-718	-593	-455	-97	28	166	-925	-814	-690
Centro	32.458	3.372	3.583	3.807	-1.863	-1.541	-1.183	-251	72	430	-2.401	-2.114	-1.792
Abruzzo	3.913	407	432	459	-225	-186	-143	-30	9	52	-289	-255	-216
Molise	625	65	69	73	-36	-30	-23	-5	1	8	-46	-41	-35
Campania	7.799	810	861	915	-448	-370	-284	-60	17	103	-577	-508	-431
Puglia	7.857	816	867	922	-451	-373	-286	-61	17	104	-581	-512	-434
Basilicata	1.150	119	127	135	-66	-55	-42	-9	3	15	-85	-75	-63
Calabria	2.551	265	282	299	-146	-121	-93	-20	6	34	-189	-166	-141
Sicilia	9.220	958	1.018	1.082	-529	-438	-336	-71	20	122	-682	-601	-509
Sardegna	2.621	272	289	307	-150	-124	-95	-20	6	35	-194	-171	-145
Sud e isole	35.736	3.713	3.945	4.192	-2.052	-1.696	-1.302	-276	79	473	-2.643	-2.328	-1.973
Italia	154.150	16.016	17.018	18.082	-8.849	-7.318	-5.616	-1.191	340	2.042	-11.402	-10.041	-8.509

Tabella IX. Proiezione regionale dell'incidenza stimata di VTE: trattamento con enoxaparina e con i NAO Fonte: elaborazione degli Autori
* Anca e ginocchio

Confronto	RR (IC95%)	Note
Apixaban vs enoxaparina	0,56 (0,47-0,66)	Apixaban più efficace
Rivaroxaban vs enoxaparina	0,39 (0,32-0,48)	Rivaroxaban più efficace
Dabigatran (150) vs enoxaparina	1,12 (0,98-1,29)	Medesima efficacia con trend verso l'uso di enoxaparina
Dabigatran (220) vs enoxaparina	0,93 (0,81-1,07)	Medesima efficacia con trend verso l'uso di dabigatran
Rivaroxaban vs apixaban	0,70 (0,53-0,90)	Rivaroxaban più efficace
Dabigatran (150) vs apixaban	2,00 (1,61-2,50)	Apixaban più efficace
Dabigatran (220) vs apixaban	1,66 (1,33-2,08)	Apixaban più efficace
Dabigatran (150) vs rivaroxaban	2,86 (2,27-3,70)	Rivaroxaban più efficace
Dabigatran (220) vs rivaroxaban	2,38 (1,85-3,03)	Rivaroxaban più efficace
Dabigatran (220) vs dabigatran (150)	0,93 (0,67-1,02)	Medesima efficacia con trend verso l'uso di dabigatran (220)

Tabella X. Sintesi della network metanalisi sugli anticoagulanti orali. Elaborazione da [34]

Significativamente inferiore risulta invece il rischio relativo si sostanzia in oltre 7.300 la casistica attesa con l'utilizzo delle altre casi potenzialmente evitabili utilizzando due alternative terapeutiche: in particolare apixaban (-43%) e in oltre 10.000 (-59%)

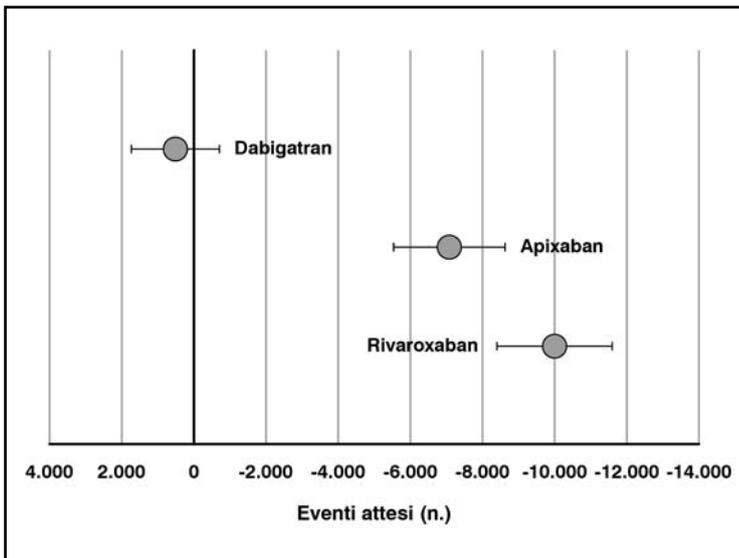


Figura 4. Minor rischio dei NAO rispetto a enoxaparina. Fonte: elaborazione degli Autori

con rivaroxaban. I risultati sopra esposti appaiono coerenti con quelli di un lavoro di network metanalisi per confronti indiretti i cui principali risultati sono illustrati in Tabella X [34].

Le proiezioni in termini di minor rischio rispetto a enoxaparina per i 3 NAO sono riportate in Figura 4.



Sicurezza e tossicità delle molecole

L'incidenza di sanguinamenti maggiori risulta essere generalmente molto bassa ad eccezione degli studi su apixaban in cui si rileva un numero di sanguinamenti maggiori sensibilmente più elevato che negli studi con dabigatran e rivaroxaban. Tale maggiore incidenza, che permane in entrambi i bracci sperimentali, è attribuibile alla diversa classificazione di sanguinamento "maggiore": in particolare, negli studi con apixaban vengono classificati come eventi "maggiori" anche i sanguinamenti "minori clinicamente rilevanti", che sono invece definiti "sanguinamenti non maggiori" negli altri studi.

Di conseguenza la tossicità, misurata come incidenza di sanguinamenti maggiori, fornisce risultati molto più omogenei rispetto all'efficacia, portando ad una sostanziale equivalenza del trattamento con i NAO e con enoxaparina: il RR risulta di 0,95 (IC 95%: 0,81-1,13) considerando i due dosaggi di dabigatran separatamente e ancora 0,95 (IC95%: 0,80-1,12) considerandoli in modo cumulato.

Studio	Trattamento	Incidenza sanguinamenti	
		Maggiori	Non maggiori
RE-NOVATE [26]	Dabigatran 220	23/1146 (2,0%)	48/1146 (4,2%)
	Dabigatran 150	15/1163 (1,3%)	55/1163 (4,7%)
	Enoxaparina	18/1154 (1,6%)	40/1154 (3,5%)
RE-MODEL [27]	Dabigatran 220	10/679 (1,5%)	40/679 (5,9%)
	Dabigatran 150	9/703 (1,3%)	48/703 (6,8%)
	Enoxaparina	9/694 (1,3%)	37/694 (5,3%)
RE-NOVATE II [28]	Dabigatran 220	14/1010 (1,4%)	23/1010 (2,3%)
	Enoxaparina	9/1003 (0,9%)	20/1003 (2,0%)
RECORD1 [29]	Rivaroxaban	6/2209 (0,3%)	128/2209 (5,8%)
	Enoxaparina	2/2224 (0,1%)	129/2224 (5,8%)
RECORD2 [30]	Rivaroxaban	1/1228 (0,08%)	80/1228 (6,5%)
	Enoxaparina	1/1229 (0,08%)	67/1229 (5,4%)
RECORD3 [31]	Rivaroxaban	7/1220 (0,6%)	53/1220 (4,3%)
	Enoxaparina	6/1239 (0,5%)	54/1239 (4,4%)
ADVANCE-2 [32]	Apixaban	53/1501 (3,5%)	44/1501 (2,9%)
	Enoxaparina	72/1508 (4,8%)	58/1508 (3,8%)
ADVANCE-3 [33]	Apixaban	129/2673 (4,8%)	109/2673 (4,1%)
	Enoxaparina	134/2659 (5,0%)	120/2659 (4,5%)

Tabella XI. Incidenza sanguinamenti maggiori e non maggiori per RCT

Valutazioni economiche

Data l'introduzione relativamente recente dei NAO il numero di studi economici disponibili in letteratura è piuttosto limitato.

Di seguito gli studi reperiti sono stati suddivisi in:

- *Single Technology Appraisal* (STA): analisi di tipo HTA che valutano la documentazione presentata dall'azienda produttrice di una tecnologia, tipicamente al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio;
- *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA): valutazioni economiche comparative.

Segue la descrizione di un modello originale di budget impact sviluppato per l'Italia con dettaglio regionale.

SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL (STA)

Dabigatran

Il NICE ha valutato dabigatran nel 2008; le valutazioni sottoposte erano dirette con enoxaparina e indirette verso fondaparinux [35]. La valutazione è articolata in due moduli: un modulo (modello ad albero decisionale) per la fase acuta di durata 10 settimane e un secondo modulo (di tipo markoviano) per la fase cronica, con durata il resto della vita (max. 60 anni).

Nell'analisi il costo del trattamento con dabigatran è stato stimato in UK£ 39,90 (con un uso di 19 capsule) per gli interventi al ginocchio e in UK£ 115,50-144,90 per l'intervento all'anca (con un uso di 55-69 capsule).

Per le LMWH e fondaparinux (terapie iniettive) è stato assunto un costo di somministrazione rispettivamente pari a UK£ 100 e UK£ 83 [35].

Nell'analisi base, dabigatran 220 mg è risultato dominante, ovvero meno costoso e più efficace, rispetto alle LMWH, sia nell'intervento al ginocchio, sia nell'intervento all'anca. Dabigatran 150 mg è risultato ancora dominante in caso di intervento all'anca, ma dominato in caso di intervento al ginocchio. Rispetto a fondaparinux l'analisi ha evidenziato che negli interventi di anca dabigatran è meno costoso, ma anche meno efficace. Ne-

gli interventi al ginocchio dabigatran è risultato dominato.

Rivaroxaban

La seconda molecola ad entrare sul mercato, dopo dabigatran, è stata rivaroxaban valutata dal NICE nel 2009 [36].

Le analisi condotte confrontano rivaroxaban con enoxaparina ed è articolata su 3 moduli: profilassi (35 gg per l'intervento all'anca e 12 gg per quello al ginocchio), post-profilassi (fino a 3 mesi dal giorno dell'intervento) e complicanze di lungo termine (il periodo successivo per tutto l'orizzonte di vita, età estrema 101 anni). I primi due moduli sono sviluppati attraverso un albero decisionale e il terzo di tipo markoviano.

Nell'analisi il costo del trattamento con rivaroxaban è pari a UK£ 63 per l'intervento al ginocchio e UK£ 157,50 per quello all'anca.

I principali risultati del modello sono:

- considerando i risultati del trial RECORD1 e limitando l'analisi al solo modulo della profilassi, l'ICER di rivaroxaban verso enoxaparina è risultato pari a UK£ 14.616 per QALY. Se si considera anche il periodo successivo di post-profilassi l'ICER si riduce UK£ 914 per QALY;
- nell'analisi con i dati di efficacia dello studio RECORD2, l'ICER è risultato pari a UK£ 58.337 per QALY guadagnato; tale risultato è da attribuire alla minore durata della profilassi con eparina (somministrata per 15 gg), rispetto a quella con rivaroxaban (somministrato per 35 gg)

Nell'analisi presentata al NICE è stato sviluppato anche un confronto indiretto con dabigatran da cui è risultata la dominanza di rivaroxaban sia nell'intervento all'anca che al ginocchio [36].

Apixaban

La terza molecola ad entrare sul mercato è stata apixaban, valutata dal NICE nel 2012 [37].

La valutazione confronta apixaban con enoxaparina e indirettamente con dabigatran, rivaroxaban e fondaparinux ed è articolata su 2 moduli: profilassi (34 gg per l'intervento all'anca e 12 gg per quello al ginocchio) e

post-profilassi (oltre 90 gg dall'intervento), di cui il primo sviluppato attraverso un albero decisionale e il secondo di tipo markoviano.

Nell'analisi il costo del trattamento con apixaban è pari a UK£ 41,16 per l'intervento al ginocchio e UK£ 116,62 per quello all'anca.

I principali risultati del modello sono:

- in termini di efficacia apixaban non ha significative differenze rispetto a rivaroxaban tranne per il minor numero di PE evitate; rispetto a dabigatran i risultati sono migliori intermini di efficacia; non si rilevano differenze sugli altri endpoint, fra cui quelli di sicurezza;
- i NAO complessivamente sono meno costosi di enoxaparina;
- le differenze in termini di QALY sono minime, ma per gli interventi di anca tutti i NAO dominano enoxaparina, e apixaban e rivaroxaban anche dabigatran; la profilassi con apixaban è la meno costosa, ma rivaroxaban genera più QALY, con un costo per QALY guadagnato rispetto ad apixaban di UK£ 21.661;
- per gli interventi di ginocchio si confermano i risultati precedenti, tranne che rivaroxaban risulta meno costoso di apixaban;
- le analisi di sensibilità mostrano che negli interventi di anca, ad un *threshold* di accettabilità di UK£ 20.000 per QALY guadagnato, apixaban ha il 53% di probabilità di essere la molecola più costo-efficace (47% rivaroxaban); a UK£ 30.000 per QALY guadagnato le probabilità si invertono;
- negli interventi di ginocchio, ad un *threshold* di accettabilità di UK£ 20.000 per QALY guadagnato, apixaban ha l'11% di probabilità di essere la molecola più costo-efficace (89% rivaroxaban);
- il NICE ritiene le evidenze verso enoxaparina sufficientemente robuste, mentre quelle desunte indirettamente verso le altre molecole devono essere assunte con molta cautela.

ANALISI COSTO-EFFICACIA

Dabigatran

Nel 2009 Wolowacz ha condotto, nella prospettiva del Servizio Sanitario Inglese, un'analisi di costo-efficacia di dabigatran vs enoxaparina in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione di ginocchio (TKR) e anca (THR) [38]. Nell'analisi è stata assunta un'incidenza di HIT dello 0,2% per enoxaparina.

I risultati mostrano che:

- la stima dei QALY risulta leggermente più alta nel gruppo dei pazienti trattati con dabigatran, ma le differenze molto piccole riflettono un'efficacia simile;
- dabigatran consente un risparmio (di UK£17 per paziente con intervento di TKR e di UK£101 per paziente con intervento di THR) associato in gran parte alla via di somministrazione (orale vs sottocutanea);
- nei pazienti con intervento di TKR, dabigatran risulta dominante (più efficace e meno costoso) su enoxaparina nel 66% delle simulazioni; la probabilità di avere un costo per QALY inferiore a UK£ 20.000 è del 75%;
- nei pazienti con intervento di THR, dabigatran è dominante nella maggior parte delle simulazioni, mentre la probabilità di avere un costo per QALY inferiore a UK£ 20.000 è del 97%.

Nel 2009 Gonzalez ha ripreso il modello di Wolowacz applicandolo alla realtà spagnola [39]. I risultati del caso base mostrano che:

- gli outcomes non differiscono notevolmente tra i due trattamenti (dabigatran vs enoxaparina);
- dabigatran consente una minore spesa complessiva di € 189 per paziente sottoposto a intervento di THR e € 53 per paziente sottoposto a intervento di TKR;
- la probabilità che dabigatran abbia un costo per QALY inferiore a € 30.000 è del 99% per THR e dell'87% per TKR.

Nel 2009 Boersma in un'analisi di minimizzazione dei costi su dabigatran rispetto ad enoxaparina e a fondaparinux [40], nella prospettiva del Servizio Sanitario Olandese, ha mostrato che:

- rispetto alle LMWH dabigatran consente un risparmio medio di € 24,63 (IC95%: -0,56-54,19) per i pazienti con intervento di THR, e di € 18,39 (IC95%: -2,54-41,52) per i pazienti con intervento di TKR;
- rispetto a fondaparinux, dabigatran produrrebbe un risparmio per paziente di € 84,87 (IC95%: 58,04-117,64) per l'intervento all'anca e di € 33,41 (IC95%: 12,27-57,36) per l'intervento al ginocchio;
- nel confronto con altre LMWH (nadroparina e dalteparina), dabigatran è risultato cost-saving nel 19,0% dei casi con nadroparina e del 100,0% con dalteparina nel caso di intervento all'anca; nel caso dell'intervento al ginocchio dabigatran è risultato cost-saving nel 37,0% dei casi con nadroparina e del 100,0% con dalteparina.

Rivaroxaban

Da una review della letteratura [41] in cui sono state prese in rassegna diverse analisi economiche condotte nella prospettiva del Servizio Sanitario di Spagna, Canada, UK e USA, emerge che, sia nell'intervento di TKR che di THR, la profilassi con rivaroxaban è associata a una riduzione significativa delle complicazioni di lungo termine che seguono l'intervento chirurgico e a maggiori guadagni in termini di QALY.

In quasi tutte le analisi rivaroxaban risulta dominante su enoxaparina. La dominanza di rivaroxaban su enoxaparina è confermata in una analisi di costo-efficacia condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Canadese [42], che giunge alle seguenti valutazioni:

- nei pazienti sottoposti a intervento di THR l'utilizzo di rivaroxaban è associato a un risparmio di circa CND\$ 300 e a una riduzione degli eventi VTE sintomatici di 0,0061 per paziente;
- nei pazienti sottoposti a intervento di TKR l'utilizzo di rivaroxaban è associato a un risparmio di circa CND\$ 129 e a una riduzione degli eventi VTE sintomatici di 0,0192 per paziente.

Un'analisi di costo-efficacia condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario irlandese ha confrontato rivaroxaban con enoxaparina e indirettamente con dabigatran considerando un orizzonte temporale di 6 mesi [43].

I principali risultati sono:

- nel caso di sostituzione dell'anca, rivaroxaban (sommministrato per 35 gg) è dominante sia verso dabigatran (pari somministrazione), sia verso enoxaparina (sommministrata per 14 gg);
- analogamente, nel caso di intervento al ginocchio, rivaroxaban (14 gg) domina sia dabigatran (10 gg) sia enoxaparina (10 gg).

ANALISI FINANZIARIE: BUDGET IMPACT

Per quanto argomentato nel presente report, i vantaggi clinici e organizzativi dei NAO appaiono sostanzialmente evidenti; la maggiore preoccupazione in ordine alla loro rimborsabilità appare quindi legata all'impatto finanziario, legata al maggior costo pro-die dei NAO rispetto alle LMWH.

A tal fine è stato costruito un modello di budget impact, nella prospettiva del SSN italiano, a partire dai dati relativi alla casistica di interventi di ortopedia chirurgica maggiore desumibili dal database delle SDO [7] e a una metanalisi sugli RCT registrativi, tesa a misurare gli effetti differenziali in termini di prevenzione di VTE.

Per quanto concerne l'attività chirurgica, va immediatamente rilevato che l'incidenza degli interventi è fortemente legata all'età (vedi Figura 1) e, dato il rapido invecchiamento della popolazione italiana, questo comporta (assumendo la costanza dei tassi di intervento per età) un progressivo aumento dei pazienti da trattare e quindi delle giornate di profilassi attese.

Per questo motivo le simulazioni di impatto finanziario sono state condotte a 1 anno (per cogliere l'effetto del passaggio dalle LMWH ai NAO), e poi replicate a 5 e 10 anni, incorporando così anche l'effetto demografico, secondo le previsioni prodotte dall'Istat.

A partire da dati di mercato è stato stimato che nella pratica clinica attuale il 91,5% delle giornate di profilassi sia effettuata con LMWH e il restante diviso fra dabigatran (2,8%) e rivaroxaban (5,7%).

Sono state adottate alcune assunzioni per esigenze di semplificazione:

- la durata della profilassi è stata posta pari a 35 gg per gli interventi all'anca e a 15 per quelli al ginocchio, indipendentemente dalla molecola utilizzata (nelle analisi di sensibilità è stata effettuata una simulazione anche con una profilassi prolungata a 35 gg per il ginocchio);
- le LMWH sono state rappresentate nel modello da enoxaparina, che peraltro detiene oltre il 65% del mercato delle eparine (cfr Capitolo Analisi del mercato);
- nelle simulazioni si è ipotizzato che tutti i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore ricevano adeguata profilassi.

Il passaggio ai NAO, se da una parte comporta un incremento dei costi della profilassi, dall'altro implica una attesa di riduzione degli eventi di VTE (cfr. Paragrafo Efficacia clinica dei nuovi farmaci anticoagulanti orali), con conseguenti risparmi di trattamento.

Nel modello sono stati, quindi, incorporati i risultati della metanalisi condotta e i risparmi (costi sanitari diretti) derivanti, secondo le stime di Capri [17].

Nelle simulazioni di base si è adottato il valore centrale degli IC95% dei RR fra NAO ed enoxaparina stimati nella metanalisi; inoltre si è fatta l'ipotesi che in prospettiva il mercato si divida equamente fra i 3 NAO e le LMWH (rappresentate da enoxaparina) con il 25% delle profilassi ognuna.

Sono state, altresì, condotte alcune analisi di sensibilità; per quanto concerne l'efficacia clinica (riduzione degli eventi di VTE) la simulazione base è stata replicata (simulazione DMAX) adottando l'ipotesi che il mercato dei NAO sia prevalentemente appannaggio (2/3) della molecola risultata più relativamente efficace vs enoxaparina (rivaroxaban) nella

metanalisi condotta, e il resto equamente diviso fra le altre due; simmetricamente (simulazione DMIN) è stata poi adottata l'ipotesi che il mercato dei NAO sia prevalentemente appannaggio (2/3) della molecola risultata meno relativamente efficace vs enoxoparina (dabigatran) (come riportato anche nelle analisi del NICE precedentemente commentate, le differenze fra molecole vanno comunque assunte con prudenza).

La metanalisi condotta fornisce altresì gli intervalli di confidenza dei RR (cfr. Paragrafo Efficacia clinica dei nuovi farmaci anticoagulanti orali), per cui si è anche realizzata una ipotesi di massima efficacia (simulazione BEST) basata sul caso DMAX, e una di minima efficacia (simulazione DWORST) basata sul caso DMIN.

Nel caso BEST si sono assunti gli estremi inferiori degli IC95% (massimo vantaggio di efficacia vs enoxoparina stimato nella metanalisi), nel caso WORST, viceversa, si sono assunti gli estremi superiori dei IC95% (minimo vantaggio di efficacia vs enoxoparina stimato nella metanalisi).

Si è ancora prodotta una simulazione (DG35) per verificare l'effetto della profilassi prolungata nel ginocchio. Ancora, è stata condotta una analisi di sensibilità del budget impact, incrementando/diminuendo del 50% (rispettivamente simulazione DC+50 e DC-50) il costo medio degli eventi di VTE, così come desunti dallo studio di Capri [17].

Si noti che i valori dello studio di Capri citato sono relativi all'anno 2007, ma non sono stati inflazionati, sia per mantenere un approccio prudenziale, sia in considerazione del fatto che le tariffe rimborsate dal SSN sono nel frattempo rimaste di fatto invariate.

Non sono stati presi in considerazione i sanguinamenti in quanto la metanalisi condotta ne ha indicato una sostanziale sovrapposibilità dell'incidenza fra le molecole.

Per quanto concerne il prezzo dei farmaci, si è adottato il prezzo ufficiale ricavo industria, decurtandolo degli sconti obbligatori del 5%+5% (anche per le molecole che hanno scelto l'opzione del *payback*).

Non è stato possibile considerare gli sconti "non ufficiali", né fare ipotesi su eventuali rinegoziazioni di apixaban e rivaroxaban in caso di estensione della indicazione.

Il costo per giornata di profilassi di enoxoparina è risultato pari a € 3,30, come anche per apixaban, mentre dabigatran si attesta su € 2,12 (dopo la rinegoziazione legata all'estensione di indicazione all'AIFA del giugno 2013) e rivaroxaban su € 4,20 (non si tiene quindi conto degli ulteriori sconti applicati in fase di gara sul canale ospedaliero).

Per quanto concerne i costi di somministrazione sono stati considerati nulli per le terapie orali (NAO) e anche per enoxoparina (iniettiva), sia perché i costi in ospedale di fatto non si modificano significativamente, sia perché quelli extra-ospedalieri spesso ricadono sulle famiglie; in tal modo si è voluto altresì tenere almeno parzialmente conto (compensandoli) degli sconti che vengono praticati, specialmente sugli acquisti di LMWH, a livello ospedaliero. Dato, però, che è notorio come per le eparine siano praticati sconti rilevanti in fase di acquisizione ospedaliera, per rendere più credibili le simulazioni, per enoxoparina, invece del prezzo ufficiale, si è adottato il prezzo di riferimento comunicato dalla Autorità di Vigilanza sui Contratti Pubblici in data 1.7.2012

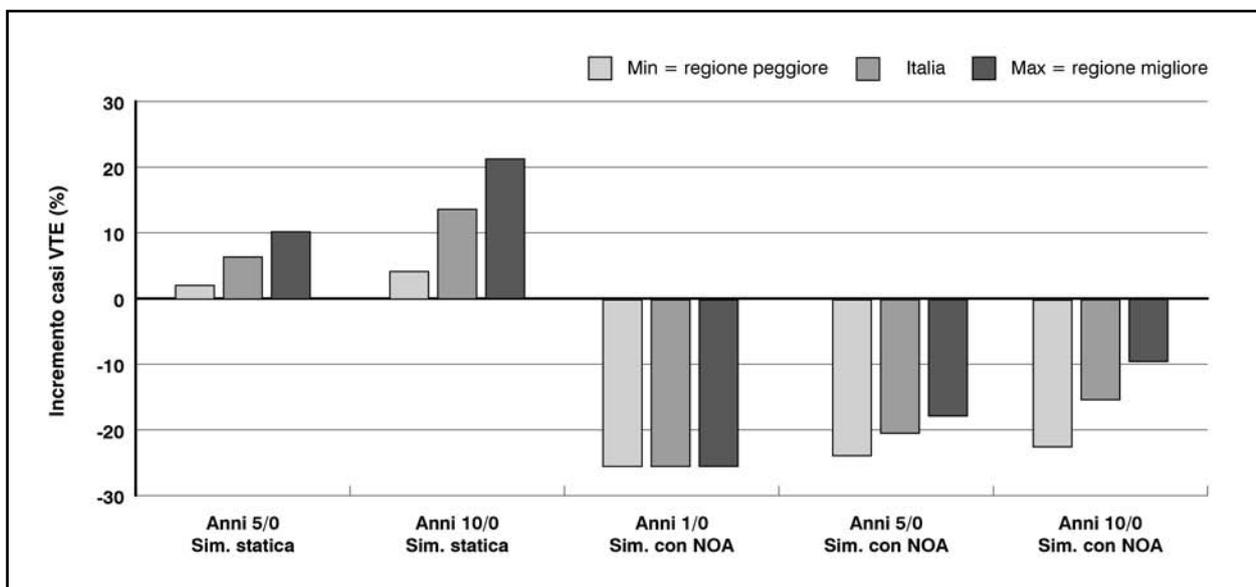


Figura 5. Simulazione BASE: incremento casi di VTE

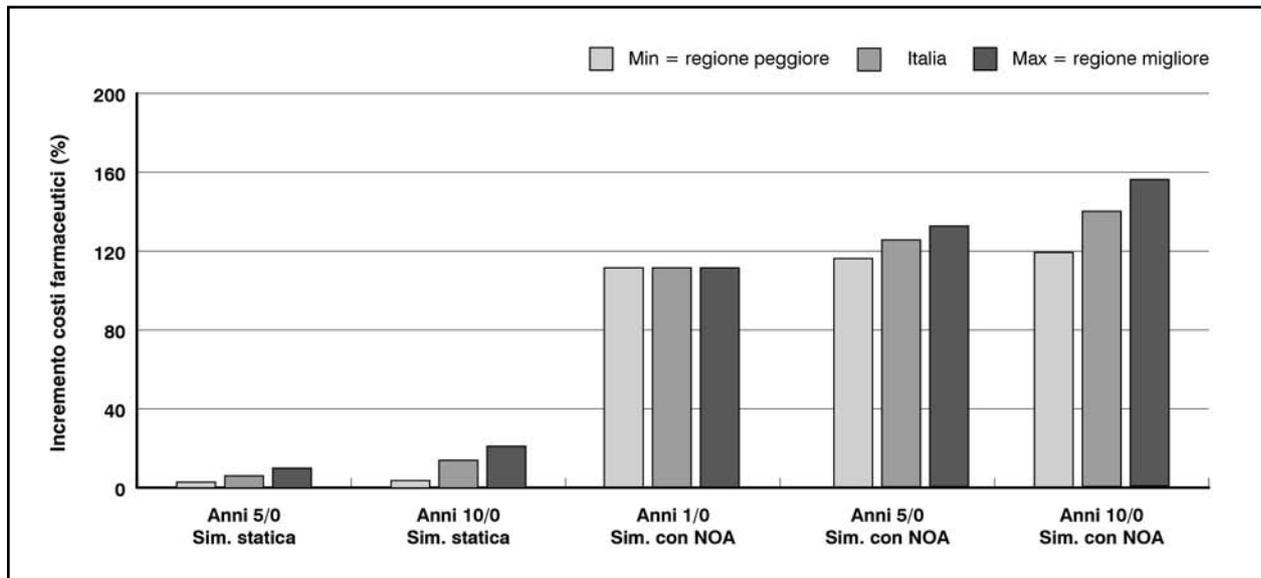


Figura 6. Simulazione BASE: incremento costi farmaceutici

che, per la fiala da 4.000 U.I. è risultato pari a € 1,05.

Le valutazioni condotte appaiono, infine, conservative anche sotto vari altri aspetti, che di seguito riassumiamo:

- non considerazione dei costi di somministrazione delle terapie iniettive;
- non considerazione dei casi di HIT;
- i costi dello studio citato di Capri si riferiscono all'anno 2007 e non sono stati rivalutati;
- sempre tale studio si riferiva ad una popolazione con età media 76,6 anni più anziana di quella attualmente stimata dalle SDO (72,5 anni per l'anca, 70,1 per il ginocchio), implicando costi inferiori per le VTE ricorrenti.

Passando all'analisi dei risultati, si noti in primo luogo che allo stato attuale, a fronte di un costo per la profilassi in chirurgia ortopedica maggiore stimato in € 25,5 mln., si stimano 16.362 casi incidenti annui di VTE, con un costo annuo di € 82,4 mln.

Questi numero sono destinati ad aumentare per l'effetto demografico: l'incremento atteso è del 6,7% a 5 anni e del 13,7% a 10 anni (Figura 5). A livello regionale l'incremento minimo (rispettivamente 2,2% a 5 anni e 4,2% a 10) è atteso in Liguria, mentre quello massimo (rispettivamente 10,3% a 5 anni e 21,4% a 10) in Sardegna.

L'impatto (immediato) dei NAO (simulazione BASE) comporta un aumento rilevante dei costi di profilassi di € 10,8 mln. (+111,8%), però più che compensato da circa € 21 mln. (-25,5%) di costi sanitari diretti per il SSN relativi a 4.166 casi di VTE evitati, con un risparmio potenziale del 11,0%, pari a € 10,1 mil. (Figura 6).

A livello regionale i risparmi vanno dai € 1,7 mln. della Lombardia ai € 42.000 della Valle d'Aosta, in funzione evidentemente delle dimensioni regionali.

A 5 anni il *budget impact* rispetto all'anno passa a € -10,8 mln., con una riduzione dei costi (correlati alla VTE) per il SSN del 11,7%; a 10 anni il risparmio medio raggiunge il 12,5%; a livello regionale i risparmi a 5 anni vanno dal 11,2% (11,5% a 10 anni) della Sardegna al 12,1% (13,4% a 10 anni) della Liguria (Figura 7).

Nella simulazione DMAX (cfr. sopra) per effetto di ulteriori 1.518 casi evitati di VTE, il *budget impact* raggiunge il -16,2% già al primo anno, passando al -17,3% a 5 anni e al

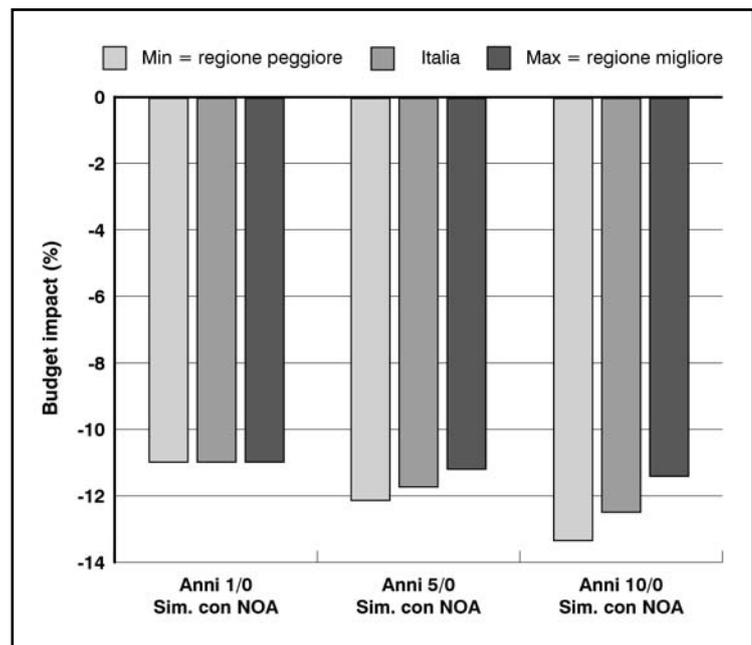


Figura 7. Simulazione BASE: budget impact percentuale

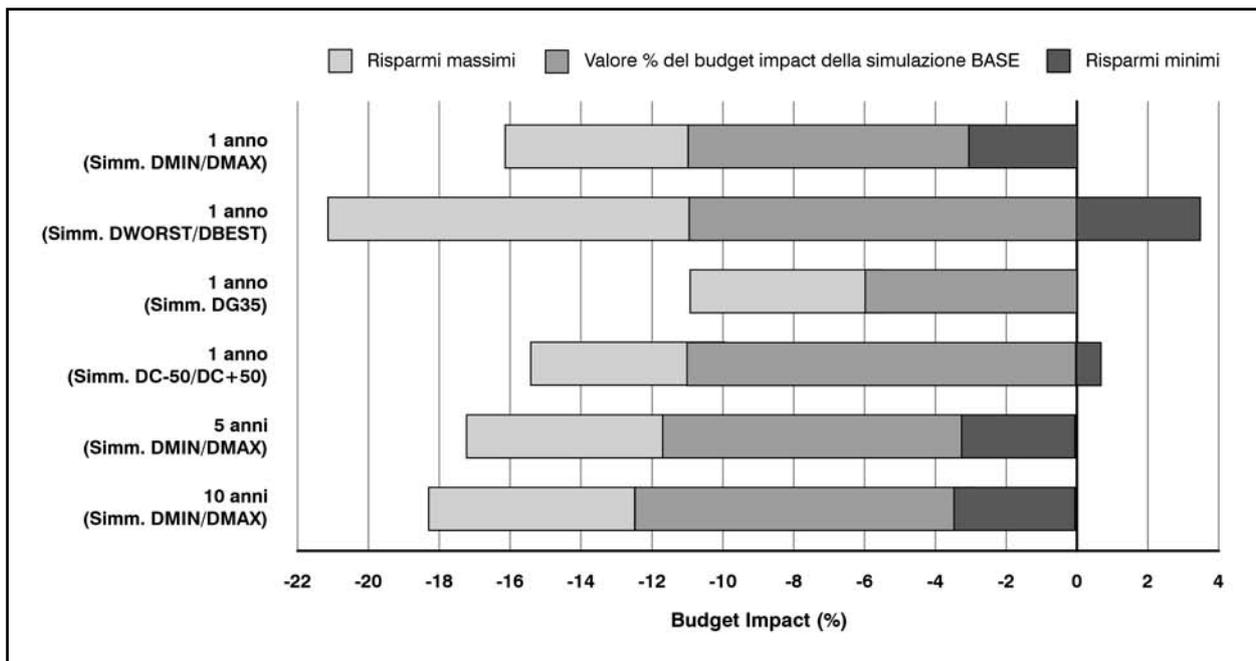


Figura 8. Grafico a tornado delle analisi di sensibilità

-18,4% a 10 (rispettivamente -21,3%, -22,%, -24,3%, nella simulazione DBEST).

Nella simulazione DMIN (cfr. sopra) i casi evitati di VTE si riducono di 2.078, ma il *budget impact* rimane lievemente negativo (risparmio per il SSN) del -3,1% al primo anno, passando all' -3,3% a 5 anni e a -3,5% a 10 (rispettivamente +3,5%, +3,7%, +4,0%, nella simulazione DWORST, anche se permane una riduzione del 5,4% degli eventi di VTE: l'unica simulazione in cui il passaggio ai NAO non risulta *cost-saving*).

Evidentemente il risparmio dipende dalla riduzione di costo per il trattamento dei casi VTE; considerando che una parte di tale costo sia fisso, il risparmio effettivamente ottenibile a breve termine è destinato a ridursi. A tal fine si è effettuata una analisi di sensibilità dimezzando il risparmio sui casi di VTE.

Dimezzando il costo medio unitario dei casi di VTE, posto nella simulazione base pari a € 5.033,18, l'analisi di sensibilità effettuata mostra una sostanziale compensazione dei maggiori costi farmaceutici (*budget impact* pari a +0,7%, +0,7 a 5 anni e poi +0,8 a 10).

Ovviamente aumentando il costo gli effetti di risparmio si amplificano: -15,5%, immediato, poi -16,5 a 5 anni e -17,6 a 10.

L'impatto della profilassi prolungata sul ginocchio risulta significativo con il *budget impact* che raggiunge il -6,0% al primo anno, passando al -6,4% a 5 anni e al -6,9% a 10.

Il grafico a tornado riportato in Figura 8 riassume i risultati delle analisi di sensibilità, confrontando i *budget impact* in percentuale del valore del mercato.

Complessivamente emerge come l'impatto finanziario dei NAO in profilassi della chirurgia ortopedica maggiore non sia particolarmente rilevante, se non addirittura *cost-saving*. Infatti i maggiori costi farmaceutici che, a livello nazionale, nell'ipotesi base potrebbero ammontare a € 10,8 mil. (€ 15,2 nel caso di profilassi prolungata negli interventi al ginocchio), sarebbero più che compensati dai risparmi ottenuti in termini di trattamenti di un minor numero di VTE, che è di oltre 4.000 casi nell'ipotesi base, fino a circa 6.600 nelle ipotesi migliori di efficacia.

Anche immaginando che il 50% dei costi dei trattamenti non sia nel breve periodo risparmiabile, in quanto fissi, nella simulazione base i risparmi compenserebbero i maggiori costi farmaceutici, con un *budget impact* per l'intero Paese solo marginalmente positivo per € 350.000.

Analisi del mercato

DEFINIZIONE DEL MERCATO

Il mercato degli anticoagulanti in Italia ha un valore sostanzialmente contenuto, di poco inferiore a € 250.000 secondo le rilevazioni IMS (Tabella XII).

Nel periodo 2010-2012 a fronte di una crescita media annua del mercato del 2,4%, si può osservare che il mercato retail sia sostanzialmente stabile, cresce quello ospedaliero del 4,1%, mentre è in continua crescita la quota della distribuzione per conto, che ha registrato una variazione media annua del 8,2% (Tabella XIII). Il dato del canale ospedaliero e della distribuzione per conto sono presumibilmente sovrastimati, in particolare in quanto le eparine vengono valorizzate al 50% del prezzo al pubblico, valore che è superiore a quello effettivo di aggiudicazione.

Il forte controllo sulla spesa farmaceutica ha prodotto una continua contrazione del tasso di crescita del mercato, in tutti i canali, che prosegue nel 2013 in base ai dati disponibili fino ad Aprile.

L'analisi delle quote di mercato delle singole molecole vede enoxaparina coprire oltre il 66% della spesa, mentre nadroparina rappresenta il secondo principio attivo per impiego con il 14% (Figura 9), i dati vanno presi con cautela per quanto specificato precedentemente specificato. Analizzando il trend ne-

Distribuzione	2010		2011		2012	
	€	%	€	%	€	%
Retail	120.291	53,3	121.961	51,8	120.800	49,9
H	77.602	34,4	82.469	35,0	87.561	36,1
Distribuz. per conto	28.035	12,4	31.797	13,5	35.466	14,6
Totale	225.515	100	301.850	100	311.500	100

Tabella XII. Dimensione del mercato dei farmaci anticoagulanti (in mil. € fatturato industria)

Distribuzione	2011	2012	Media
Retail	1,4%	-1,0%	0,1%
H	6,3%	6,2%	4,1%
Distribuz. per conto	13,4%	11,5%	8,2%
Totale	4,4%	3,0%	2,4%

Tabella XIII. Variazione rispetto all'anno precedente del mercato in valore dei farmaci anticoagulanti

gli ultimi 5 anni si registra un forte calo dei consumi di nadroparina a favore di un incremento del peso di enoxaparina, dalteparina e fondaparinux.

Si noti che sebbene gli anticoagulanti orali siano stati introdotti nel 2009, ancora a metà 2013 il peso di questi è molto contenuto (circa l'1% del mercato totale).

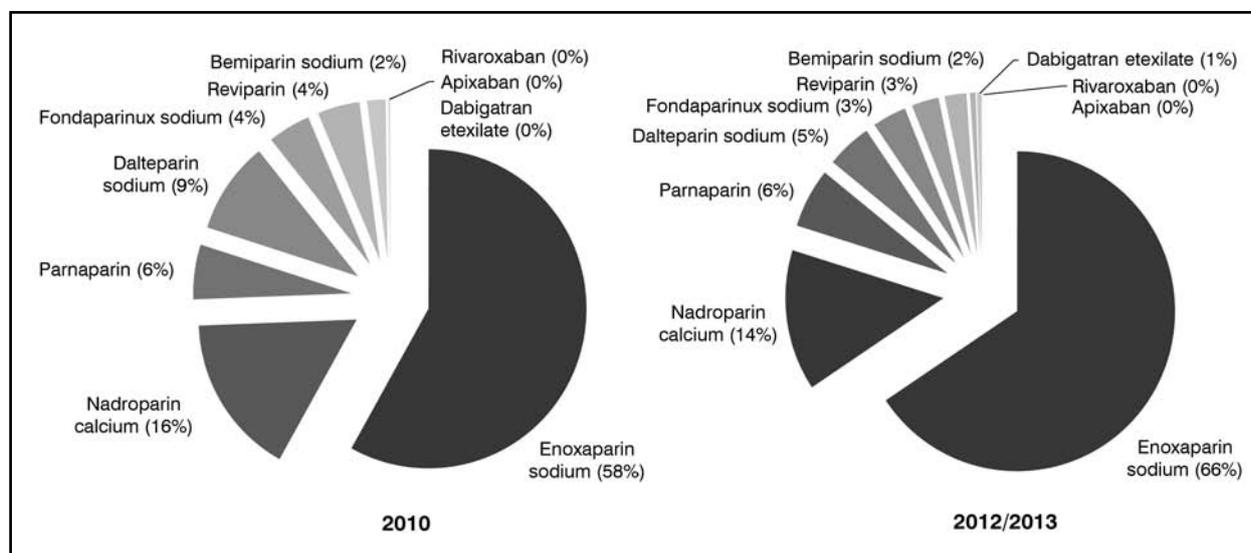


Figura 9. Quote di mercato per principio attivo (anni 2010 e 2012/2013)

Modelli organizzativi e impatto del farmaco sul processo di cura

Ad oggi le LMWH costituiscono in Italia lo standard di trattamento.

Le LMWH, benché caratterizzate da una elevata efficacia, non sono sempre di facile gestione per problematiche intrinseche alle molecole stesse o ai modelli organizzativi delle strutture sanitarie pubbliche e private. Per esempio, gli interventi di protesi totale di anca (THR) o di ginocchio (TKR) prevedono da un punto di vista organizzativo due possibilità di ricovero: il giorno stesso dell'intervento o il giorno precedente all'intervento.

In caso di ricovero coincidente con il giorno dell'intervento è decisamente più opportuno prendere in considerazione farmaci che prevedano una somministrazione postoperatoria (fondaparinux, NAO) piuttosto che le LMWH che prevedono una somministrazione dal giorno precedente l'intervento.

Altri elementi di criticità di cui tener conto nella valutazione dell'impatto di un farmaco sul processo di cura di un paziente che si sottopone a chirurgia ortopedica maggiore sono:

1. la metodica anestesiológica prevista: in caso di anestesia regionale esistono precise indicazioni sui tempi di somministrazione degli anticoagulanti e sui tempi di rimozione di cateteri a permanenza; dabigatran è sconsigliato in caso di anestesia regionale e particolarmente in caso di cateterismo a permanenza; «l'uso di dabigatran non è raccomandato in pazienti che debbano essere sottoposti ad anestesia che preveda l'utilizzo di cateteri permanenti epidurali post-operatori» [44];
2. il controllo antalgico post-operatorio: in generale ogni farmaco anticoagulante (ma in particolare fondaparinux) prevede delle precauzioni di uso in caso di concomitante utilizzo di FANS che possono aumentare il rischio di sanguinamento; inoltre in caso di utilizzo di farmaci oppiacei, l'insorgenza di un effetto collaterale abbastanza frequente quale la nausea può rendere difficoltosa la somministrazione per via orale dell'anticoagulante; a tale proposito il numero di pillole, la loro dimensione ed il timing di somministrazione post-operatoria può essere discri-

minante: in caso di nausea, una somministrazione da 6 a 10 ore nel post-operatorio (rivaroxaban) di una compressa di piccole dimensioni offre la possibilità di instaurare terapie antiemetiche che non determinino un episodio di vomito. La somministrazione di 1 compressa di maggiori dimensioni e da effettuare a 1-4 ore nel post-operatorio (dabigatran), invece, può più facilmente causare vomito per lo scarso tempo intercorso dall'intervento e per il poco tempo utile per riconoscere e trattare la nausea. Inoltre è da considerare che la somministrazione successiva di due compresse in monosomministrazione risulta non preferita alla somministrazione di una sola compressa e di minori dimensioni;

3. gli algoritmi di gestione in caso di sanguinamento post-operatorio: un sanguinamento maggiore nel post-operatorio può essere in qualche maniera correlato alle terapie (anticoagulante o antalgica), al gesto chirurgico o ad entrambi i fattori. Le LMWH, essendo somministrate precedentemente all'intervento, possono giocare un ruolo attivo in caso di sanguinamento correlato al gesto chirurgico; gli anticoagulanti orali, presentando differenze sostanziali nel timing previsto per la prima somministrazione, possono determinare diverse conseguenze in caso di sanguinamento maggiore post-operatorio; per esempio, nella pratica clinica le prime 4 ore non sono necessariamente dirimenti nel giudicare un paziente che sanguini; è quindi ovvio che dover somministrare un anticoagulante nelle prime 4 ore successive all'intervento (dabigatran) in un paziente che sanguina risulta decisione non semplice;
4. la dimissione del paziente: nel caso delle terapie iniettive la dimissione nelle città può presupporre una più semplice risoluzione delle eventuali difficoltà legate alla somministrazione sottocutanea; nei casi restanti invece può risultare difficile e costoso per il paziente non autosufficiente procedere all'iniezione;
5. la tollerabilità gastrica: il problema della tollerabilità gastrica è presente per dabi-

gatan ed è correlato all'associazione con acido tartarico per permetterne l'assorbimento;

6. HIT: le LMWH possono scatenare trombocitopenia, evento raro ma fatale;
7. l'aderenza alla terapia: rispetto ai trattamenti standard somministrati per via sottocutanea il vantaggio principale della via di somministrazione orale è quello di garantire una maggiore aderenza alla terapia; se adeguatamente informato sul rischio potenzialmente mortale derivante dalla sospensione di un farmaco, il paziente difficilmente sarà poco compliant in caso di una somministrazione orale, specialmente se in monosomministrazione e non associata a problemi di tollerabilità gastrica.

In conclusione, il vantaggio dei Nuovi Anticoagulanti Orali rispetto alle terapie iniettabili risiede non solo nella modalità diretta di somministrazione (soprattutto in fase domiciliare), ma anche nella riduzione dei costi indiretti a carico del paziente che consistono, ad esempio, nel coinvolgimento di un familiare o di infermieri nella somministrazione. Quest'ultimo punto è rilevante e fotografa una difficoltà nel definire puntualmente il modello di assistenza domiciliare. Infatti, in alcune realtà aziendali, l'assistenza domiciliare offre anche interventi di somministrazione delle eparine a differenza di altre dove questo servizio non è offerto. Tale vantaggio organizzativo tuttavia – per le caratteristiche del sistema italiano – non si traduce in una riduzione dei costi complessivi.



Bibliografia

1. CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. *CADTH Technol Overv* 2010; 1: e0111
2. Di Minno M, Tufano A, Pilotto A, et al. Prevenzione del tromboembolismo venoso nell'anziano nel 2007: nuove strategie antitrombotiche nel paziente medico e chirurgico. *G Gerontol* 2007; 55: 40-7
3. Browse NL, Burnand KG, Irvine AT, et al. (eds). *Disease of the Veins*. 2nd ed. London: Arnold, 1999
4. Torbicki A, Van Beek EJ, Charbonnier B. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36; <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2000.2250>
5. Mandelli V, Schmid C, Zogno C, et al. “False negatives” and “false positives” in acute pulmonary embolism: a clinical-postmortem comparison. *Cardiologia* 1997; 42: 205-10
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest* 2004; 126; 338S-400S; http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.338S
7. Ministero della salute, Banca dati SDO, 2010
8. Fattore G, Colangelo I, Martelli E, et al. Metodi e costi della profilassi della trombosi venosa profonda in chirurgia ortopedica in Italia. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2004; 6: 69-80
9. Cohen A, Tapson V, Bergmann J. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60202-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60202-0)
10. Levy E, Gabriel S, Dinet J, et al. Assessing the total cost of management of a patient with deep vein thrombosis (DVT) in France and Italy. *Value Health* 2001; 4: 102; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-4733.2001.40202-94.x>
11. Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, et al. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. *Value Health* 2003; 6: 59-74; <http://dx.doi.org/10.1046/j.1524-4733.2003.00204.x>
12. Oster G, Ollendorf DA, Vera-Llonch M, et al. Economic consequences of venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 377-82; <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1C518>
13. Ollendorf DA, Vera-Llonch M, Oster G. Cost of venous thromboembolism following major orthopedic surgery in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1750-54
14. McBride D, Brüggengjürgen B, Roll S, et al. Management pattern of thrombosis prophylaxis and related costs in hip and knee replacement in Germany. *Cent Eur J Med* 2007; 2; 47-65; <http://dx.doi.org/10.2478/s11536-007-0005-7>
15. Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1998; 28 Suppl 3: 1-7
16. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032274>

17. Capri S, Ageno W, Imberti D, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with fondaparinux in patients undergoing major orthopaedic surgery in Italy: a cost-effectiveness analysis. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 33-40; <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-009-0324-6>
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery, 2007 (NICE clinical guideline No. 46.)
19. White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525-31; <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.14.1525>
20. Imberti D, Bianchi C, Zambon A, et al. Venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: a population-based cohort study. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 243-9; <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0567-x>
21. LazioSanità – Agenzia di Sanità Pubblica. Profilassi della tromboembolia venosa post-chirurgica, 2007
22. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 381S-453S; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0656>
23. Creekmore FM, Oderga GM, Pendleton RC, et al. Incidence and economic implication of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients receiving prophylaxis for venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1438-45; <http://dx.doi.org/10.1592/phco.26.10.1438>
24. Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco della Regione Veneto. Realizzare valutazioni di HTA. La valutazione dei farmaci, 2009
25. Della Rocca G, Biggi F, Grossi P, et al. Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. *Minerva Anestesiologica* 2011; 77: 1003-10
26. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al.; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial, *Lancet* 2007; 370: 949-56; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61445-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61445-7)
27. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x>
28. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al., for the RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial, *Thromb Haemost* 2011; 105: 721-729; <http://dx.doi.org/10.1160/TH10-10-0679>
29. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800374>
30. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-9; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60880-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60880-6)
31. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa076016>
32. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al.; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-15; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62125-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62125-5)
33. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al.; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-98; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1006885>

34. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, et al. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: indirect comparison of three new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1868-70; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04421.x>.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults, 2008(NICE technology appraisal guidance 157)
36. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults, 2009 (NICE technology appraisal guidance 170)
37. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults, 2012 (NICE technology appraisal guidance 245)
38. Wolowacz SE, Roskell, NS, Maciver F, et al. Economic Evaluation of Dabigatran Etexilate for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee and Hip Replacement Surgery. *Clin Ther* 2009, 31: 194-212; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.01.001>
39. Gonzalez-Rojas N, Vieta A, Monreal M, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip and knee replacement in Spain. *Value in Health* 2009; 12: A440; [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)75177-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)75177-9)
40. Boersma C, Kappelhoff BS, Postma MJ. Dabigatran etexilate is cost-saving for the primary prevention of venous thromboembolic events following major orthopaedic surgery in the Netherlands. *Value in Health* 2009; 12: A334; [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)74641-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)74641-6)
41. Duggan ST, Scott LJ, Plosker GL. Rivaroxaban. A Review of its Use for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Hip or Knee Replacement Surgery. *Drugs* 2009; 69: 1829-51; <http://dx.doi.org/10.2165/11200890-000000000-00000>
42. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, et al. Cost-Effectiveness of Rivaroxaban versus Enoxaparin for the Prevention of Postsurgical Venous Thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost* 2010; 104: 760-70; <http://dx.doi.org/10.1160/TH10-01-0071>
43. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, et al. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 829-46; <http://dx.doi.org/10.2165/11313800-000000000-00000>
44. Dabigatran – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto



Allegato I. Impatti regionali

Regioni	Budget Impact					
	Anno 1(€)	Incremento – Anno 1/0 (%)	Anno 5 (€)	Incremento – Anno 5/0 (%)	Anno 10 (€)	Incremento – Anno 10/0 (%)
Italia	-10.126.830	-11,0	-10.805.994	-11,7	-11.510.308	-12,5
Piemonte	-839.673	-11,0	-886.087	-11,6	-929.934	-12,2
Valle d'Aosta	-28.573	-11,0	-30.745	-11,8	-33.050	-12,7
Lombardia	-1.677.172	-11,0	-1.821.090	-11,9	-1.960.267	-12,9
P.A. di Bolzano	-114.489	-11,0	-126.010	-12,1	-139.046	-13,4
P.A. di Trento	-101.453	-11,0	-110.736	-12,0	-121.270	-13,2
Veneto	-1.008.476	-11,0	-1.090.376	-11,9	-1.174.119	-12,8
Friuli Venezia Giulia	-324.835	-11,0	-343.993	-11,7	-361.637	-12,2
Liguria	-393.502	-11,0	-402.324	-11,2	-409.895	-11,5
Emilia Romagna	-727.356	-11,0	-767.187	-11,6	-811.956	-12,3
Toscana	-833.484	-11,0	-876.277	-11,6	-919.005	-12,1
Umbria	-182.300	-11,0	-190.793	-11,5	-199.878	-12,1
Marche	-301.002	-11,0	-314.433	-11,5	-329.509	-12,0
Lazio	-891.946	-11,0	-961.667	-11,9	-1.032.045	-12,7
Abruzzo	-220.682	-11,0	-231.414	-11,5	-245.898	-12,3
Molise	-41.806	-11,0	-43.254	-11,4	-44.834	-11,8
Campania	-625.837	-11,0	-671.330	-11,8	-724.262	-12,7
Puglia	-595.750	-11,0	-643.284	-11,9	-691.739	-12,8
Basilicata	-82.953	-11,0	-86.377	-11,5	-90.525	-12,0
Calabria	-241.618	-11,0	-255.575	-11,6	-272.298	-12,4
Sicilia	-705.038	-11,0	-744.737	-11,6	-790.625	-12,3
Sardegna	-188.884	-11,0	-208.305	-12,1	-228.517	-13,3

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

General

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways publishes original researches and reviews in pharmacoeconomics and health economics. It is published quarterly by SEEd Medical Publishers. We are primarily interested in evaluation of new drugs and pharmacoeconomics models, but submission of economic analysis of all types of healthcare interventions and of health policy initiatives or evaluation of methodologies or analysis of pricing and reimbursement systems is of great interest to the journal. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* publishes articles written in Italian or in English.

Copyright

All accepted manuscripts must be accompanied by a completed Exclusive License Form (available at <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>), which should be sent to the Editor at o.band@edizioniseed.it. Articles and other text material in *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* represent the opinions of the authors and do not reflect the opinions, official policy, or recommendations of *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, the Editors, the Publisher, or the institution with which the author is affiliated, unless the contrary is specified.

Policies

The corresponding author must verify that the manuscript, including related data, figures and tables, has not been previously reported or published, that the manuscript is not under consideration elsewhere, and that it will not be submitted elsewhere while under review by *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*.

Authorship

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways adheres to the Uniform Requirements for manuscripts Submitted to Biomedical Journals established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org), and authors should adhere to these requirements. In particular, authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify should be listed.

Conflicts of interest and financial disclosures

A conflict of interest may arise when an author has financial or personal relationships or affiliations that could influence (or bias) the author's decisions, work, or manuscript. All authors are required to disclose all potential conflicts of interest, specific financial interests (including, but not limited to consultancies, employment/affiliation, grants or funding, honoraria, speakers' bureaus, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, pending, or in preparation), and relationships and affiliations (other than those affiliations listed in the title page of the manuscript) relevant to the subject of their manuscript. Conflict of interest should be declared filling the Disclosure Form (available at <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>), which should be sent to the Editor at o.band@edizioniseed.it. All such disclosures will be listed in the Disclosure section at the beginning of the article.

Permissions to reproduce borrowed material

Written permission to reproduce borrowed material (illustrations, tables, etc.) must be obtained from the original publishers and authors, and submitted with the manuscript. Borrowed material should be cited in the captions.

Review process

All manuscripts receive an initial review by the Editor and/or Editorial Board to determine the originality, validity, and importance of content and conclusions. Manuscripts with insufficient priority for publication will be rejected promptly. Other manuscripts are sent (anonymous) for peer review. Authors will be sent reviewer comments that are judged to be useful to them. All reviewers remain anonymous. Authors are informed about the Editor's decision after the review process is completed.

Article type

Editorial

Editorials are short articles on issues of topical importance. They aim at offering a personal perspective on a topic of recent interest. Therefore, we encourage our editorial writers to express their opinions, giving the author the opportunity to present criticism or address controversy. Figures and tables can be included in editorials, if necessary. They should not include an abstract; text should not exceed 1,000-1,500 words.

Review

Review should be focused on a specific drug, class of drugs, or pathology. Reviews on specific drug or class of drugs must include clinical issue and therapeutic role. Pharmacoeconomic profile and synthesis of the available economic evidence should receive the greatest emphasis. Reviews on pathology must include clinical issue and therapeutic options; cost of illness should receive the greatest emphasis. An abstract of less than 300 words is required. The text is limited to 6,000 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 6 tables, and no reference limit.

Original research

Original researches include original works of research and analysis especially regarding economic evaluations such as cost-effectiveness, cost-utility, cost effectiveness analysis, and budget impact model. The articles should include description of how the data of cost was identified and quantified and, in case of a budget impact model, how the model was structured. A structured abstract of less than 300 words is required. The text is limited to 6,000 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 6 tables (a detail of cost data input and of results should be included), and there are no reference limits.

Methods

Articles should focus on specific methods and techniques used in economic analysis. Principles and applications of the techniques must be illustrated and practical examples of use should be reported. An abstract of less than 300 words is required. The text is limited to 4,000 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 3-4 tables, and no reference limit.

Brief drug profile

It's a brief review on the clinical and pharmacoeconomic aspects of a specific drug. The article should begin with a brief discussion on the disease for which the drug has received the indication. In case of two or more indications in each article will be discussed only one. Indication and dosing, pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety should be reported. Pharmacoeconomics profile should be focus on review of economic evaluations of the drug or the cost of illness, if economic analysis are not available in literature. The text is limited to 3,000 words (not including tables and references); about 3 tables, and no reference limit.

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted online on <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>, or sent by e-mail at o.band@edizioniseed.it. Please ensure that you have prepared your manuscript in line with the *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*'s general requirements for articles, which are available on the website <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>