



ORIGINAL
RESEARCH

Analisi di impatto sul budget SSN dell'impiego di idarucizumab nelle situazioni di emergenza/urgenza in pazienti in trattamento anticoagulante con dabigatran etexilato in Italia

Budget impact analysis of idarucizumab for the management of patients treated with dabigatran in emergency / urgent situations in Italy

Andrea Belisari¹, Sergio Iannazzo², Giuseppe Di Pasquale³, Claudio Fresco⁴, Lorenzo Giovanni Mantovani², Maria Pia Ruggieri⁵, Danilo Toni⁶, Raffaele Landolfi⁷

¹ Fondazione CHARTA, Center for Health Associated Research & Technology Assessment, Milano

² Centro di Ricerca in Sanità Pubblica, Scuola di Medicina, Università Milano Bicocca, Monza

³ UO Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

⁴ SOC Cardiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

⁵ UOC Pronto Soccorso Breve Osservazione, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

⁶ Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Ospedale Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

⁷ Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

ABSTRACT

BACKGROUND: Each drug therapy with an anticoagulant effect may require, in emergency conditions, a rapid and specific strategy for a prompt restoration of coagulation. Dabigatran is the first-in-class of the so-called new oral anticoagulants (NAO), that have been made available in recent years in addition to traditionally-used vitamin K antagonists (VKA). Idarucizumab is a monoclonal antibody that binds to dabigatran, neutralizing its anticoagulant effect.

OBJECTIVE: To assess the economic effect of idarucizumab in patients treated with dabigatran when the rapid reversal of its anticoagulant effect is required.

METHODS: The analysis was carried over through the development of a budget impact model specifically adapted to the context of Italian care. The analysis was conducted along a time horizon of five years. The target population was defined by those patients on dabigatran treatment presenting uncontrolled and life-threatening bleedings (gastro-intestinal, intracranial or other) or requiring emergency surgery or urgent procedures. The estimation of healthcare resources (i.e. diagnostic procedures, medications, and other in-hospital services) needed for the management of uncontrolled bleeding and emergency surgery in patients treated with dabigatran was obtained from a panel of five Italian Clinical Experts. Unit costs were derived from current prices and tariffs.

RESULTS: The total cost of management with the current therapeutic modalities ranged from € 16.5 million in year 1 to € 20.1 million in year 5. In the scenario with idarucizumab the total cost ranged from € 15.4 million in year 1 to € 18.7 million in year 5. The adoption of idarucizumab resulted in a cumulative 5-year savings of 6.5 million euro corresponding to 7.1% of the total expense.

CONCLUSION: Idarucizumab for the management of patients treated with dabigatran in emergency / urgent situations has the potential for substantial savings, compared to treatments currently available. This preliminary assessment will require further confirmatory evidence when the product will become available in Italian healthcare setting.

Keywords

Dabigatran, Idarucizumab, Emergency surgery; Urgent procedures

INTRODUZIONE

La terapia anticoagulante costituisce uno dei capisaldi nella prevenzione e nel trattamento degli eventi tromboembolici in differenti

contesti clinici. Ogni terapia farmacologica che agisca sulla bilancia emostatica in senso anticoagulante può richiedere, in particolari condizioni di emergenza clinica, una rapida

Corresponding author

Sergio Iannazzo
sergio.iannazzo@icloud.com

Disclosure

La presente analisi è stata supportata da Boehringer Ingelheim Italia.

e specifica strategia di ripristino della coagulazione. Condizioni cliniche quali il trauma o le procedure chirurgiche non differibili nel tempo, richiedono un tempestivo ripristino della emostasi coagulativa.

Dabigatran rappresenta il capostipite degli anticoagulanti diretti (AOD) approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa più sicura rispetto agli storici antagonisti della vitamina K (AVK). Questi farmaci sono autorizzati per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio, per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) nonché per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto.

I farmaci AOD hanno dimostrato una pari efficacia e una maggiore sicurezza rispetto agli AVK, non necessitando del monitoraggio di routine dell'attività anticoagulante [1]. In particolare, nella prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti affetti da FA, dabigatran, al dosaggio di 300 mg/die, ha dimostrato un'efficacia superiore e rischio emorragico simile a warfarin, con inoltre pari efficacia e un miglior profilo di rischio emorragico al dosaggio di 220 mg/die [2].

L'incidenza di emorragia intracranica correlata all'utilizzo di dabigatran è risultata significativamente inferiore (riduzione del 60% circa) rispetto a quella in corso di warfarin, indipendentemente dal dosaggio del farmaco e dall'età dei pazienti. Differentemente, i sanguinamenti del tratto gastrointestinale hanno presentato un rischio dose-dipendente [2].

Nella pratica clinica è possibile ridurre al minimo l'incidenza delle emorragie con dabigatran prestando attenzione alla posologia raccomandata, alle avvertenze speciali, alle precauzioni d'impiego ed effettuando un'attenta valutazione clinica del rapporto rischio-beneficio per ogni singolo paziente. Sebbene con bassa frequenza, possono però verificarsi sanguinamenti maggiori o non controllati che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti o perfino fatali. Attualmente sussiste un bisogno terapeutico importante poiché, nell'eventualità delle suddette complicanze emorragiche, l'evoluzione del quadro clinico può essere difficile da controllare a causa della sua instabilità.

I Concentrati di Complessi Protrombini (CCP), attivati o non attivati, e il fattore rVIIa, spesso utilizzati in caso di sanguinamenti non controllati o potenzialmente fatali in corso di terapia con dabigatran, non sono

approvati per tale specifico utilizzo e i relativi dati di efficacia e sicurezza sono limitati.

L'EMA, l'ente regolatorio europeo, e più recentemente l'AIFA in Italia hanno espresso parere favorevole all'immissione in commercio di idarucizumab come inattivatore specifico per dabigatran, quando è richiesta una rapida inattivazione dei suoi effetti anticoagulanti [3,4]. Idarucizumab è indicato nei pazienti in trattamento con dabigatran che devono sottoporsi a interventi chirurgici o procedure di emergenza/urgenza o in presenza di sanguinamento non controllato o potenzialmente fatale [5].

Idarucizumab (Praxbind®) è un anticorpo monoclonale specificamente studiato per legare con altissima affinità solo le molecole di dabigatran bloccandone l'effetto farmacologico sulla coagulazione del sangue e può essere usato in quelle rare situazioni di emergenza in cui si renda necessaria un'inattivazione rapida e specifica dell'effetto anticoagulante di dabigatran.

L'adozione combinata di idarucizumab e dabigatran apre dunque l'era all'anticoagulazione diretta e reversibile.

I dati degli studi di fase I hanno dimostrato che idarucizumab è stato in grado di produrre un'immediata, completa e sostenuta inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran. Lo studio globale di fase III RE-VERSE AD™ è attualmente in corso (alla data di stesura del presente articolo) per valutare l'uso di idarucizumab in pazienti con sanguinamenti potenzialmente fatali o non controllati o che richiedano interventi chirurgici di emergenza durante il regolare trattamento anticoagulante con dabigatran. I risultati dell'interim analysis dello studio RE-VERSE AD™ sono stati recentemente pubblicati [6]. I dati hanno mostrato che la percentuale di inattivazione di dabigatran era pari al 100% (IC95%: 100-100) nella maggior parte dei pazienti trattati (>89%).

Alla luce dei risultati clinici pubblicati su idarucizumab e della sua recente disponibilità nel mercato italiano (Praxbind® inserito in classe C (nn) con determina AIFA N. 173/2016 del 02/02/2016, pubblicata in Gazzetta Ufficiale N.44 del 23/02/2016 [4]) si ritiene di interesse per la comunità scientifica e per i decisori in sanità verificare la sostenibilità economica del prodotto nel contesto di cura nazionale. Obiettivo della presente analisi è valutare la sostenibilità economica per il SSN dell'utilizzo di idarucizumab in pazienti trattati con dabigatran nei casi in cui, secondo quanto previsto dalle indicazioni autorizzate, si manifestino delle situazioni di emergenza/urgenza.

METODI

Il raggiungimento degli obiettivi preposti è stato ottenuto mediante l'uso di un modello analitico di budget impact specificamente adattato al contesto di cura italiano. Il modello è stato sviluppato in MS Excel. L'analisi di budget impact è stata condotta nella prospettiva finanziaria degli ospedali italiani lungo un orizzonte temporale di cinque anni. Sono stati analizzati i costi complessivi per la gestione di pazienti in trattamento anticoagulante con dabigatran che presentano sanguinamenti non controllati, potenzialmente fatali o che richiedano interventi chirurgici di emergenza o procedure urgenti, confrontando uno scenario corrispondente alla pratica clinica corrente (senza idarucizumab) con uno scenario conseguente all'introduzione di idarucizumab tra le opzioni disponibili (Figura 1). L'analisi è stata condotta nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* [7].

Popolazione in analisi

La popolazione oggetto di analisi è rappresentata dai soggetti che incorrono in eventi che possono essere gestiti con idarucizumab. Attualmente, non sono disponibili dati specifici sull'epidemiologia dei pazienti che, in trattamento con dabigatran, necessitano di una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante in un contesto di emergenza/urgenza. Si stima che questi eventi siano molto rari e, a conferma di ciò, può essere considerata l'esperienza dello studio RE-VERSE AD. Da quanto emerge dai primi dati dell'analisi intermedia [6], nell'arco di 8 mesi (giugno 2014 – febbraio 2015), su 184 centri identificati risulta che siano stati arruolati 90 pazienti, corrispondenti a 0,75 pazienti/anno per centro. La rarità delle condizioni di emergenza/urgenza nei pazienti in trattamento con dabigatran è pertanto evidente, anche in relazione al fatto che tra i maggiori punti di forza dello studio RE-VERSE AD sono annoverabili gli ampi criteri di inclusione e il suo disegno semplice, entrambi volti a riflettere quanto più possibile il mondo reale.

Un ulteriore elemento da considerare analizzando i dati derivanti dal RE-VERSE AD, riguarda la tipologia dei centri coinvolti, ovvero centri di riferimento per la gestione delle condizioni d'emergenza/urgenza.

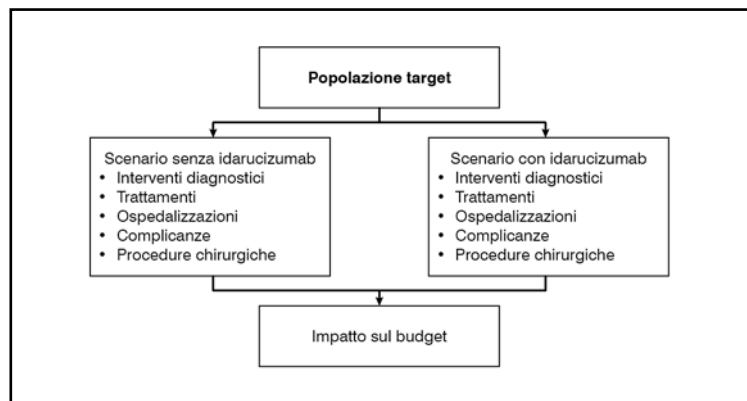


Figura 1. Schema dell'analisi d'impatto sul budget

Conseguentemente, il numero di soggetti per l'analisi di budget impact è stato stimato sulla base del numero dei centri deputati all'utilizzo di idarucizumab in Italia. Le strutture che si ritiene siano in grado di gestire questa tipologia di emergenze sono i DEA di 1° e 2° livello (315 sedi in Italia) e i Pronto Soccorso (427 sedi in Italia) [8]. In funzione della capacità gestionale dei centri e del contestuale flusso di pazienti negli stessi, possiamo conservativamente stimare il trattamento di due pazienti/anno nei centri con maggiore numero di accessi in emergenza/urgenza (centri DEA) e un paziente/anno nei centri con minor livello di complessità (PS), per un totale di 1.057 pazienti trattati nel primo anno. Per gli anni successivi al primo, si è ipotizzato un tasso di crescita del 5% in linea con la crescita del mercato degli anticoagulanti orali (Tabella I), incluso dabigatran.

La proporzione di eventi di sanguinamento non controllato o potenzialmente fatale e degli interventi di chirurgia d'emergenza è definita sulla base del numero di eventi registrati nello studio RE-VERSE AD. Su un totale di 90 pazienti inclusi nella prima *interim analysis*, 51 pazienti sono stati selezionati nel gruppo di sanguinamento incontrollato o pericoloso per la vita (Gruppo A) e 39 pazienti in quello di intervento chirurgico o procedure di emergenza per condizioni diverse dal sanguinamento (Gruppo B) [6].

Risorse sanitarie

La stima delle risorse sanitarie necessarie per la gestione di un sanguinamento non controllato, potenzialmente fatale e degli interventi di chirurgia d'emergenza nei pazienti in trat-

	anno 1	anno 2	anno 3	anno 4	anno 5
Crescita annua di utilizzo idarucizumab (%)	-	5	5	5	5
Eventi/anno (n.)	1.057	1.110	1.166	1.224	1.285

Tabella I. Stima del numero di eventi/anno trattati con idarucizumab in Italia

Risorsa sanitaria	Costo (€)	Note	Fonte	
Idarucizumab	2.369	Prezzo ex-factory	Boehringer Ingelheim	
Procedure diagnostiche	RBC test	3,17	Cod. 90.62.2 – Emocromo: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.	[9]
	aPTT test	2,85	Cod. 90.76.1 – Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	[9]
	TT test	3,26	Cod. 90.75.5 – Tempo di trombina (TT)	[9]
	Creatinina	1,13	Cod. 90.16.3 – Creatinina [S/U/dU/La]	[9]
	Visita specialistica	20,66	Cod. 89.7 – Visita generale	[9]
	Endoscopia (Sanguinamento GI)	56,81	Cod. 45.13 –Esofagogastroduodenoscopia [EGD]	[9]
	Per immagini (emorragia intracranica)	74,88	Cod. 87.03 – Tomografia computerizzata (tc) del capo	[9]
	Angiografia	86,25	Cod. 92.19.5 – Angioscintigrafia (angiografia, venografia radioisotopica)	[9]
Trattamenti	Dialisi (per ciclo)	178,55	Media delle tariffe cod. 39.95.1 - 7	[9]
	Emazie	25,82 + 153	99.07.1 – Trasfusione di sangue o emocomponenti + Concentrato eritrocitario (280 ml +/- 20%)	[9,10]
	Plasma fresco congelato	25,82 + 20	Cod. 99.07.1 – Trasfusione di sangue o emocomponenti + Plasma fresco congelato (entro 6 ore dal prelievo) (250 ml +/- 20%)	[9,10]
	Piastrine	25,82 + 23	Cod. 99.07.1 – Trasfusione di sangue o emocomponenti + Concentrato piastrinico da singola unità (0,6x10 ¹¹)	[9,10]
	PCC (per IU)	0,372	Media dei prezzi ex-factory dei prodotti in commercio	[11-13]
	aPCC (per IU)	1,113	Prezzo ex-factory	[11]
	rFVIIa (per mcg)	0,654	Prezzo ex-factory	[14]
	Emostasi chirurgica, Sanguinamento GI	1.226	Calcolato per differenza tra il DRG 174 – Emorragia gastrointestinale con CC e il DRG 175 – Emorragia gastrointestinale senza CC	[9]
	Emostasi chirurgica, EI	5.457	DRG 528 – Interventi vascolari intracranici con diagnosi principale di emorragia (per ricoveri < 1gg)	[9]
	Emostasi chirurgica, altri tipi di sanguinamento	1.361	DRG 232 – Artroscopia	[9]
	Chirurgia di emergenza	6.047,47	Valore medio dei DRG associabili agli interventi di chirurgia d'emergenza	[9]
	Radiologia interventistica (per es. embolizzazione)	4.742	DRG 479 – Altri interventi sul sistema cardiovascolare senza CC	[9]
	Filtro cavale	4.742	DRG 479 – Altri interventi sul sistema cardiovascolare senza CC	[9]
	Ospedalizzazione	Pronto soccorso (per accesso)	241,05	
Ospedalizzazione ordinaria (per gg)		581,05	Valori aggiornati a giugno 2015 con l'indice dei prezzi al consumo ISTAT	[16]
Terapia intensiva (per gg)		1.193,40	Valori aggiornati a giugno 2015 con l'indice dei prezzi al consumo ISTAT	[17]

Tabella II. Costi unitari considerati per l'analisi d'impatto sul budget

tamento con dabigatran è stata ottenuta da un panel di cinque Esperti Clinici.

Ciascuno degli esperti ha compilato un questionario con cui ha fornito indicazioni qualitative e stime quantitative delle risorse necessarie per ciascun tipo di evento (dettagli forniti in Appendice). Contestualmente, il panel ha dato anche indicazioni circa le condizioni cliniche che sono associabili a interventi chirurgici in emergenza. L'individuazione di queste condizioni è stata derivata dalla letteratura e integrata sulla base del feedback fornito dagli esperti (in Appendice). Le risposte rice-

vute sono state infine discusse in occasione di un apposito meeting tra i componenti del panel, durante il quale si è raggiunto il consenso sulla stima dei parametri necessari ad implementare il modello.

In particolare, sono state valutate le risorse sanitarie relative alla procedure diagnostiche, i trattamenti e le ospedalizzazioni.

Le risorse sono state stimate in relazione a ciascuno degli eventi considerati (Sanguinamento GastroIntestinale – GI, Emorragia Intracranica – EI, altri tipi di sanguinamento, Chirurgia di Emergenza – CE) individuando

Eventi (n.)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Sanguinamento GI	235	247	259	272	286
Emorragia intracranica	211	222	233	245	257
Altri tipi di sanguinamento	153	160	168	177	186
Chirurgia d'emergenza	458	481	505	530	557
Totale	1.057	1.110	1.166	1.224	1.285

Tabella III. Numero di eventi (sanguinamenti non controllati, potenzialmente fatali e chirurgie in emergenza) stimati nei 5 anni di analisi

	Costi per paziente (€)							
	Scenario senza idarucizumab				Scenario con idarucizumab			
	GI	EI	AS	CE	GI	EI	AS	CE
Idarucizumab					2.369,06	2.369,06	2.369,06	2.369,06
Procedure diagnostiche	93,13	125,50	42,00	31,27	93,13	125,50	42,00	31,27
Trattamenti	3.112,30	3.769,07	3.140,74	1.098,29	606,47	773,16	624,90	66,36
Ospedalizzazioni	8.800,17	8.800,17	8.800,17	11.855,25	6.766,39	8.800,17	6.766,39	10.859,48
Complicanze	247,69	274,81	247,69	732,96	12,90	12,90	12,90	281,99
Chirurgia d'emergenza	-	-	-	6.047,47	-	-	-	6.047,47
Totale	12.253,29	12.969,55	12.230,60	12.253,29	9.847,95	12.080,79	9.815,25	19.655,63
Delta vs no idarucizumab (%)					-19,6	-6,9	-19,7	-0,6

Tabella IV. Costi per paziente trattato nello scenario senza e con idarucizumab

AS: altri tipi di sanguinamenti; CE: chirurgie d'emergenza; EI: emorragia intracranica; GI: sanguinamento gastrointestinale

in particolare la differenza nel trattamento tra la pratica clinica corrente e quella conseguente all'introduzione di idarucizumab in termini di: tipo di risorsa necessaria (test, trattamento, accesso ospedaliero, etc.), proporzione di pazienti interessata e quantità di risorse richieste.

Parimenti sono state identificate e quantificate le risorse assorbite per la gestione delle complicanze quali tromboembolismo venoso (TEV) e sanguinamenti maggiori peri-operatori.

I dettagli del risultato delle risposte del panel di Esperti sono forniti in appendice.

Costi

La valutazione economica è condotta nella prospettiva dell'ospedale. In assenza di dati sul costo delle risorse per l'ospedale, le tariffe correnti sono state considerate come proxy. I costi unitari utilizzati nel caso base dell'analisi sono riportati in Tabella II.

RISULTATI

Eventi di sanguinamento e chirurgie di emergenza

Il numero degli eventi di sanguinamento non controllato, potenzialmente fatale e delle operazioni chirurgiche in emergenza nei pazienti in trattamento con dabigatran per ciascuno dei 5 anni di analisi è riportato in Tabella III. La stima si è basata sul numero di eventi registrati nello studio RE-VERSE AD nel quale i sanguinamenti sono risultati per

il 39,2% di tipo gastro-intestinale (Sanguinamento GI), per il 35,3% di tipo intra-cranico (Emorragia Intracranica-EI) e per il 25,5% di altro tipo (altri tipi di sanguinamento) [6].

Impatto sul budget

Il costo complessivo per paziente trattato per ciascuno degli eventi considerati nello scenario senza idarucizumab e in quello con idarucizumab è riportato in Tabella IV.

Il costo di gestione degli eventi di sanguinamento non controllato e potenzialmente fatale risulta minore nello scenario in cui si ipotizza l'uso di idarucizumab, con un risparmio variabile tra il 6,9% e il 19,6% in funzione del tipo di evento. Per le chirurgie di emergenza/urgenza, l'utilizzo di idarucizumab determina una lieve diminuzione di costi (0,6%). L'impatto complessivo sul budget determinato dal trattamento nello scenario con e senza idarucizumab degli eventi di sanguinamento e di chirurgia in emergenza/urgenza nella popolazione italiana è riportato in Tabella V. L'adozione di idarucizumab, confrontata con l'attuale modalità terapeutica, comporta una riduzione dei costi complessivi di gestione degli eventi considerati pari al 7,1%, corrispondente a circa 1,3 milioni di euro per anno e 6,5 milioni di euro in 5 anni.

DISCUSSIONE

Obiettivo di questo studio è la stima dell'impatto economico potenzialmente derivante

		Costo/anno (€)					
		Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Cumulativo
Scenario attuale	GI	2.878.162	3.022.478	3.174.964	3.332.895	3.498.995	15.907.494
	IC	2.741.763	2.879.241	3.024.500	3.174.946	3.333.175	15.153.625
	AS	1.867.340	1.960.972	2.059.904	2.162.369	2.270.135	10.320.721
	CE	9.053.136	9.507.078	9.986.714	10.483.480	11.005.941	50.036.349
	Totale	16.540.402	17.369.769	18.246.082	19.153.691	20.108.246	91.418.189
Scenario ipotetico	GI	2.313.173	2.429.160	2.551.712	2.678.641	2.812.135	12.784.821
	IC	2.553.878	2.681.935	2.817.239	2.957.377	3.104.762	14.115.191
	AS	1.498.570	1.573.711	1.653.106	1.735.336	1.821.819	8.282.542
	CE	9.002.933	9.454.357	9.931.333	10.425.345	10.944.909	49.758.876
	Totale	15.368.554	16.139.163	16.953.391	17.796.698	18.683.625	84.941.430
Delta vs no idarucizumab (%)		-7,1	-7,1	-7,1	-7,1	-7,1	-7,1

Tabella V. Risultati dell'analisi di budget impact per anno e cumulati per i cinque anni di analisi

AS: altri tipi di sanguinamenti; CE: chirurgie d'emergenza; EI: emorragia intracranica; GI: sanguinamento gastrointestinale

dall'impiego di idarucizumab nelle situazioni di emergenza/urgenza in pazienti in trattamento anticoagulante con dabigatran etexilato in Italia. L'analisi è stata basata sui risultati dell'*interim analysis* dello studio RE-VERSE AD™, recentemente pubblicati [6]. Per la determinazione delle risorse sanitarie tipicamente necessarie per la gestione di situazioni di emergenza/urgenza in soggetti in trattamento con terapia anticoagulante orale si è fatto ricorso all'opinione di Esperti Clinici, secondo la metodologia del Delphi panel. Complessivamente è stato stimato che l'utilizzo di idarucizumab potrebbe determinare un risparmio nella gestione di tutti gli eventi di sanguinamento non controllato o potenzialmente fatale e in quei soggetti che, essendo in trattamento anticoagulante con dabigatran, richiedano interventi chirurgici di emergenza.

Dall'analisi emerge come, in base all'evento considerato, le differenze di spesa incrementale a carico dello scenario attuale senza idarucizumab siano principalmente riconducibili all'intensità e necessità d'impiego di interventi terapeutici come trasfusione di emazie, radiologia interventistica, dialisi ma soprattutto alla necessità d'utilizzo di una terapia con fattori della coagulazione. È questo infatti uno dei principali driver della spesa complessiva, sia come costo diretto di acquisto, sia per i possibili eventi avversi che si manifestano in seguito al loro impiego. Ed è questa la principale risorsa il cui uso verrebbe ridotto a seguito della disponibilità di idarucizumab. Sia in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato, sia durante interventi chirurgici di emergenza o procedure d'urgenza, infatti, possono essere presi in considerazione gli agenti non specifici per il ripristino della coagulazione ovvero i Concentrati del Complesso Protrombinico

(PCC), il Concentrato del Complesso Protrombinico Attivato (aPCC) e il Fattore VII umano ricombinante (rFVIIa). I concentrati del complesso protrombinico per anni sono stati utilizzati come strategia di ripristino della coagulazione per il trattamento dell'emofilia e da qualche anno vengono usati per gestire i sanguinamenti associati agli antagonisti della vitamina K. Questo avviene benché l'efficacia del PCC o del aPCC non sia stata dimostrata con certezza nei pazienti con un sanguinamento attivo. La trombosi è la complicanza clinica più temuta che può presentarsi con l'infusione di questi fattori pro-coagulanti. Nella pratica clinica attuale, secondo quanto riportato dal panel di Esperti, nel caso di sanguinamenti gastrointestinali ed emorragie intracraniche ben il 90% dei pazienti riceve una somministrazione di PCC ed il 10% dei pazienti riceve una somministrazione di aPCC. La disponibilità di idarucizumab, nel caso di emorragie intracraniche e sanguinamenti gastrointestinali ridurrebbe l'impiego di PCC e aPCC a solo il 2% dei pazienti. Nel contesto della chirurgia in emergenza/urgenza, a fronte del 60% di pazienti che riceve una somministrazione di PCC, con idarucizumab si stima che tale proporzione possa arrivare a zero, comportando pertanto una notevole riduzione dei costi e dei rischi associati. Anche il fattore VII umano ricombinante attivato viene annoverato tra le strategie non specifiche di ripristino della emostasi, sebbene il suo utilizzo (in questo contesto) sia considerato off-label [18]. L'utilizzo di rFVIIa è stato correlato con un rischio significativamente aumentato di trombosi arteriosa, di infarti sia a livello del miocardio che cerebrali, proprio in virtù di una potente trombogenicità. Ciononostante, secondo quanto riportato dal panel di Esperti, nel caso di emorragie intracraniche il 5% dei pazienti riceve una som-

ministrato di rFVIIa il cui uso, con la disponibilità di idarucizumab, non avrebbe più alcun razionale clinico, con conseguenze positive sia economiche che di appropriatezza d'uso. Anche l'emotrasfusione (se il valore dell'emoglobina è inferiore a 7 g/dl), la trasfusione di piastrine (se le piastrine sono $< 50 - 70 \times 10^9/l$) e la trasfusione di plasma fresco congelato (FFP, *Fresh Frozen Plasma*) sono opzioni terapeutiche il cui impiego e il costo associato verrebbero ridimensionati con l'avvento di idarucizumab.

Il plasma fresco congelato per anni è stato lo standard di cura per l'inversione della coagulopatia indotta dagli antagonisti della vitamina K nei pazienti con sanguinamenti critici. Nella pratica clinica quotidiana l'impiego di FFP è gravato da alcune problematiche quali il rischio di reazioni trasfusionali, l'infusione di elevati volumi di fluidi nonché il tempo di trattamento dovuto alle esigenze di scongelamento. Ogni unità di FFP consiste di circa 250 ml e richiede almeno un'ora per scongelare. Questo può ritardare significativamente la gestione in pazienti che, per la loro condizione in emergenza/urgenza, richiederebbero invece un intervento immediato. Da considerare, inoltre, che tali quantità di volumi sono spesso causa di TACO (*Transfusion-Associated Circulatory Overload*) e TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*). Il costo delle complicanze cliniche, potenzialmente associate alle trasfusioni, è molto alto [19]. In uno studio che ha stimato il costo del trattamento in pazienti che necessitano di una rapida inattivazione di warfarin, le TACO rappresentavano, secondo le stime, il 33% del costo totale di tutti gli eventi avversi correlati a warfarin [19]. Questi aspetti, che sarebbero a favore dell'uso di idarucizumab, non sono stati considerati nella nostra analisi lasciando quindi ipotizzare che i risultati di risparmio potrebbero essere anche superiori a quanto riportato.

Sebbene l'esperienza clinica nell'utilizzo dell'emodialisi (emofiltrazione) per l'eliminazione di dabigatran sia limitata, in particolare, nelle situazioni di emergenza, essa risulta essere un'opzione da considerare poiché consente di ridurre le concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Va sottolineato che, in un contesto di emergenza l'accesso alla procedura emodialitica potrebbe essere limitato [20-23]. Con la disponibilità di idarucizumab, è emerso che si eviterebbero i trattamenti con emodialisi in tutti i tipi di emorragie (intracranici, gastrointestinali, e altre) e negli interventi chirurgici di emergenza.

La numerosità e l'importanza delle risorse il cui uso verrebbe ridotto con l'impiego di idarucizumab portano a ritenere alquanto verosi-

mile un impatto favorevole anche in termini economici sul sistema di gestione dei pazienti con sanguinamenti non controllati, potenzialmente fatali e nelle situazioni d'emergenza/urgenza nei soggetti in terapia anticoagulante con dabigatran in Italia.

La presente analisi è però caratterizzata da limiti essenzialmente legati alla scarsità d'informazioni empiriche di pratica reale che inevitabilmente riducono precisione e rappresentatività. In assenza di dati certi abbiamo, infatti, dovuto fare ricorso al parere di un panel di Esperti Clinici. Nonostante la comprovata esperienza e autorevolezza degli Esperti coinvolti e l'uso di metodi validati, il livello di evidenza scientifica che ne deriva è inevitabilmente limitato. Va inoltre tenuto in considerazione che la stima epidemiologica del numero di eventi potenzialmente trattabili in Italia è intrinsecamente caratterizzata da incertezza. Come visto, infatti, non sono disponibili dati specifici sull'epidemiologia dei pazienti che, in trattamento con dabigatran, richiedano una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante in un contesto di emergenza/urgenza. Tuttavia si stima che questi eventi siano molto rari, come comprovato dalle difficoltà di arruolamento rilevate nello studio RE-VERSE AD, che pure fa riferimento a centri di eccellenza a livello mondiale. Di conseguenza si è ritenuto che l'approccio "a modello distributivo", ossia basato sulla stima della distribuzione delle confezioni del farmaco nei potenziali centri prescrittori, potesse essere la modalità più appropriata e nei fatti quella più verosimile in termini di previsione di impatto sul budget del SSN.

Ciononostante, data l'assenza di esperienza con l'impiego del prodotto nel contesto di cura italiano, permangono numerose riflessioni circa le previsioni d'uso di idarucizumab una volta divenuto disponibile. Ad esempio, il valore dei casi di utilizzo previsti per il primo anno potrebbe dipendere maggiormente dal numero di pazienti in trattamento con dabigatran piuttosto che da quanti DEA o PS ci siano in Italia. È, infatti, vero che nel RE-VERSE AD i centri hanno arruolato meno di 1 paziente/anno per centro, ma questo avviene spesso negli studi clinici dove vengono arruolati solo una piccola parte dei pazienti effettivamente eleggibili. Sulla base di queste considerazioni si potrebbe supporre che la presente analisi sottostimi il numero reale di pazienti.

D'altro canto potrebbe essere considerato il fatto che, per essere trattati con idarucizumab, i pazienti debbano aver assunto di recente dabigatran e non presentino comorbidità che impediscano l'intervento. Pertanto appare alquanto improbabile che tutti i pazienti eleg-

gibili possano essere effettivamente trattati con idarucizumab. Per questi motivi, le stime sopraccitate potrebbero addirittura richiedere una correzione al ribasso.

Un'altra considerazione può essere fatta, invece, rispetto alle previsioni d'uso di idarucizumab nel periodo d'analisi. Potrebbe essere necessaria una correzione al rialzo delle suddette stime ipotizzando che i chirurghi, man mano che acquisiranno consapevolezza dell'esistenza dell'antidoto, ne incrementino la richiesta di utilizzo per aspetti ascrivibili alla Medicina Difensiva.

Molteplici risposte alle questioni aperte appena discusse, potranno essere fornite da future analisi nella reale pratica clinica (i.e., *Real World Evidences*).

CONCLUSIONE

Secondo quanto è possibile derivare dai risultati della valutazione economica presentata, ci si attende che l'introduzione nel mercato italiano di idarucizumab possa verosimilmente permettere un risparmio per il SSN

nella gestione dei pazienti in trattamento con dabigatran in situazioni di emergenza/urgenza, rispetto ai trattamenti attualmente disponibili.

Nel contesto delle procedure/interventi d'emergenza, grazie alla disponibilità di idarucizumab si prospetta un risparmio nell'utilizzo di trasfusione di emazie, radiologia interventistica, dialisi e, soprattutto, nelle terapie con fattori della coagulazione.

Idarucizumab, ridefinendo l'algoritmo di trattamento nei pazienti con sanguinamenti potenzialmente fatali o non controllati è in grado di garantire un impiego maggiormente appropriato delle risorse sanitarie. Si prospetta infatti una migliore efficienza nella gestione del paziente, con una conseguente riduzione dei costi generali e, in particolare, di quelli associati all'impiego di trattamenti aspecifici. Le possibili conseguenze economiche dell'impiego di idarucizumab presentate in questo studio, rappresentano una prima stima che richiederà ulteriore affinamento, alla luce dei dati di impiego reale nel contesto di cura italiano.

BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
3. EMA/CHMP/623992/2015. EMA fast-tracks antidote to anticoagulant Pradaxa. Press release, 25 September 2015. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/09/WC500194183.pdf
4. Agenzia Italiana Del Farmaco. Determina 2 febbraio 2016. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Praxbind», approvato con procedura centralizzata. (Determina n. 173/2016). GU Serie Generale n.44 del 23-2-2016
5. Praxbind. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
6. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
7. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR task force on good research practices – budget impact analysis. *Value Health* 2014;17: 5-14; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
8. Ministero della Salute. Assistenza, ospedale e territorio. 118 e Pronto Soccorso. Pronto Soccorso e DEA. Disponibile online su: <http://www.salute.gov.it>
9. Ministero Della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. GU Serie Generale n.23 del 28-1-2013 - Suppl. Ordinario n. 8
10. Conferenza Permanente Per I Rapporti Tra Lo Stato Le Regioni E Le Province Autonome Di Trento E Bolzano. Accordo 24 luglio 2003. Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: «Aggiornamento del prezzo unitario di cessione del sangue e degli emocomponenti tra servizi sanitari pubblici». GU Serie Generale n.228 del 1-10-2003

11. Agenzia Italiana Del Farmaco. Determinazione 5 agosto 2006. Rinegoziazione dei prezzi di cessione alle strutture pubbliche del Servizio sanitario nazionale dei medicinali emoderivati. GU Serie Generale n.182 del 7-8-2006
12. Agenzia Italiana Del Farmaco. Determinazione 29 settembre 2009. GU Serie Generale n.241 del 16-10-2009 - Suppl. Ordinario n. 189
13. Agenzia Italiana Del Farmaco. Comunicato. GU Serie Generale n.29 del 5-2-2010 - Suppl. Ordinario n. 23
14. Agenzia Italiana Del Farmaco. Determinazione 4 dicembre 2008. GU Serie Generale n.295 del 18-12-2008
15. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Disponibile online su: http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf
16. Centro Studi Sociali Pietro Desiderato. Costo giornaliero della degenza nelle regioni italiane. http://www.csspd.it/download/ALLEGATI_CONTENTUTI/SS_120706_costo_degenze.pdf
17. GiViTi - Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva. Progetto ToDo - Anno 2005. Rapporto generale. Disponibile online su: <http://www.giviti.marionegri.it/Download%5CRapportoToDo.pdf>
18. Ferreira J, DeLosSantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *J Emerg Med* 2013; 44: 1201-10; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.12.022>
19. Jones CA, Ducis K, Petrozzino J, et al. Prevention of treatment-related fluid overload reduces estimated effective cost of prothrombin complex concentrate in patients requiring rapid vitamin K antagonist reversal. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016; 16: 135-9; <http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2015.1071194>
20. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emergency medicine journal : EMJ*. Feb 2014;31(2):163-168; <http://dx.doi.org/10.1136/emjmed-2012-201976>
21. Miller MP, Trujillo TC, Nordenholz KE. Practical considerations in emergency management of bleeding in the setting of target-specific oral anticoagulants. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 375-82; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.11.044>
22. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and Outcomes of Major Bleeding During Treatment With Dabigatran or Warfarin. *Circulation* 2013; 128: 2325-32; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332>
23. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBP guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2: ii22-44; <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm019>
24. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 429-38; <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-01-0052>
25. Wojcik C, Schymik ML, Cure EG. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. *Int J Emerg Med* 2009; 2: 217-25; <http://dx.doi.org/10.1007/s12245-009-0125-8>
26. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; 363: 1791-1800; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1006221>
27. Douketis J, Healey J, Brueckmann M, et al. Bleeding and Thromboembolic Outcomes in Warfarin- and Dabigatran-treated Patients in the RE-LY® Trial who Required an Urgent Surgery or Procedure. ISTH 2015 congress, Toronto, Canada, 20-25 June 2015

APPENDICE

Risorse sanitarie richieste nello scenario corrente e nello scenario con idarucizumab

Le risorse sanitarie riportate nelle Tabelle IA-III A sono state stimate dagli Esperti coinvolti nel board per i diversi eventi considerati (sanguinamenti gastrointestinali, emorragie intracraniche, altri sanguinamenti e chirurgie di emergenza), in relazione alla pratica clinica corrente (scenario senza idarucizumab) e a quella conseguente all'introduzione di idarucizumab (scenario con idarucizumab). Nel caso delle procedure diagnostiche gli Esperti hanno stimato che non ci siano differenze nelle risorse sanitarie consumate tra i due scenari.

idarucizumab (scenario con idarucizumab). Nel caso delle procedure diagnostiche gli Esperti hanno stimato che non ci siano differenze nelle risorse sanitarie consumate tra i due scenari.

Risorse sanitarie per la gestione delle complicanze

Le incidenze di eventi di tromboembolismo conseguenti all'uso di fattori della coagulazione nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato nelle situazioni di emergenza/urgenza o nei sanguinamenti gravi e non controllati e le conseguenti risorse sanitarie necessarie

per la gestione sono state stimate dagli Esperti coinvolti nel board (Tabella IVA).

Le incidenze di sanguinamento maggiore peri-operatorio nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato nelle situazioni di emergenza/urgenza e le conseguenti risorse sanitarie necessarie per la gestione sono state stimate dagli Esperti coinvolti nel board (Tabella IVA).

Procedure associabili ad interventi chirurgici di emergenza

In Tabella VA sono riportate le diagnosi e relativi DRG sicuramente associabili a condizioni che richiedono interventi chirurgici di emergenza così come identificati dal panel di Esperti. L'insieme di questi DRG è stato considerato nell'analisi di budget impact per quantificare il costo di gestione di un evento.

Risorse	Pratica corrente		Con idarucizumab	
	Accesso (%)	Osp. (gg)	Accesso (%)	Osp. (gg)
Sanguinamenti GI	Pronto soccorso	100	100	
	Ospedalizzazione ord.	92 ¹	11,6 ²	10,4 ¹
	Terapia intensiva	33 ¹	5,9 ²	2,4 ¹
Emorragia intracranica	Pronto soccorso	100	100	
	Ospedalizzazione ord.	92 ¹	11,6 ²	11,6 ²
	Terapia intensiva	33 ¹	5,9 ²	5,9 ²
Altri tipi di sanguinamenti	Pronto soccorso	100	100	
	Ospedalizzazione ord.	92 ¹	11,6 ²	10,4 ¹
	Terapia intensiva	33 ¹	5,9 ²	2,4 ¹
Chirurgie di emergenza	Pronto soccorso	100	100	
	Ospedalizzazione ord.	92 ¹	19,0 ²	18,0 ¹
	Terapia intensiva	39 ¹	3,1 ²	2,1 ¹

Tabella IA. Accessi ospedalieri per evento nella pratica corrente e nello scenario senza idarucizumab

¹ Analisi preliminare del trial RE-VERSE AD (interim analysis – dati non pubblicati)

² Derivato dallo studio RELY [22]

Risorse	Pazienti (%)	Unità (per evento)
Sanguinamenti GI	RBC test	5
	aPTT test	2
	TT test	0
	Creatinina	1
	Visite specialistiche	1
	Endoscopia	1
	Angiografia	1
Emorragia intracranica	RBC test	5
	aPTT test	2
	TT test	0
	Creatinina	1
	Visite specialistiche	1
	Per immagini	1
	Angiografia	1
Altri tipi di sanguinamenti	RBC test	5
	aPTT test	2
	TT test	0
	Creatinina	1
	Visite specialistiche	1
	Angiografia	1
	20	
Chirurgie di emergenza	RBC test	5
	aPTT test	2
	TT test	2
	Creatinina	1
	Visite specialistiche	0
	0	

Tabella IIA. Procedure diagnostiche per tipo di evento nello scenario con e senza idarucizumab

Risorse		Pratica corrente		Con idarucizumab	
		Pazienti (%)	Unità (per evento)	Pazienti (%)	Unità (per evento)
Sanguinamenti GI	Dialisi	10	1	0	
	Trasfusione emazie	61	3	45	2
	Plasma fresco congelato	22	3	22	3
	Crioprecipitato	0		0	
	Trasfusione di piastrine	0		0	
	Somministrazione PCC	90	1 somm. 50 IU/kg	2	1 somm. 50 IU/kg
	Somministrazione aPCC	10	1 somm. 50 IU/kg	2	1 somm. 50 IU/kg
	Somministrazione rFVIIa	0		0	
	Emostasi chirurgica	12	1	8	1
	Radiologia interventistica (per es. embolizzazione)	20	1	5	1
Emorragia intracranica	Dialisi	10	1	0	
	Trasfusione emazie	0		0	
	Plasma congelato fresco	0		0	
	Crioprecipitato	0		0	
	Trasfusione di piastrine	0		0	
	Somministrazione PCC	90	1 somm. 50 IU/kg	2	1 somm. 50 IU/kg
	Somministrazione aPCC	10	1 somm. 50 IU/kg	2	1 somm. 50 IU/kg
	Somministrazione rFVIIa	5	1 somm. 180 µg/kg	0	
	Intervento chirurgico	12	1	12	1
	Radiologia interventistica (per es. embolizzazione)	20	1		
Altri tipi di sanguinamenti	Dialisi	10	1	0	
	Trasfusione emazie	61	3	45	2
	Plasma fresco congelato	22	3	22	3
	Crioprecipitato	0		0	
	Trasfusione di piastrine	0		0	
	Somministrazione PCC	90	1 somm. 50 IU/kg	2	1 somm. 50 IU/kg
	Somministrazione aPCC	10	1 somm. 50 IU/kg	2	1 somm. 50 IU/kg
	Somministrazione rFVIIa	0		0	
	Emostasi chirurgica	12	1	8	1
	Radiologia interventistica (per es. embolizzazione)	20	1	5	1
Chirurgie di emergenza	Dialisi	10	1	0	
	Trasfusione emazie	70	2	20	2
	Plasma fresco congelato	0		0	
	Crioprecipitato	0		0	
	Trasfusione di piastrine	0		0	
	Somministrazione PCC	60	1 somm. 50 IU/kg	0	
	Somministrazione aPCC	0		0	
	Somministrazione rFVIIa	0		0 ³	

Tabella IIIA. Trattamenti per evento nella pratica corrente e nello scenario senza idarucizumab

Risorse		Pazienti (%)	Unità (per evento)
Incidenza di tromboembolismo	Post somministrazione PCC	3,8 [24]	
	Post somministrazione aPCC	6,9 [25]	
	Post somministrazione rFVIIa	9,0 [26]	
Gestione evento tromboembolico	Indagini di imaging	100	2
	Filtro cavale	10	1
	Visita specialistica	80	2
	Incremento gg ospedalizzazione	100	4 gg
Incidenza di sanguinamento maggiore peri-operatorio	Senza idarucizumab	17,6 [27]	
	Con idarucizumab	8,3 [6]	

Continua >

> Segue

Risorse		Pazienti (%)	Unità (per evento)
Gestione sanguinamento maggiore peri-operatorio	Visita specialistica	80	2
	Trasfusione di emazie	80	2
	RBC test	100	2
	Plasma fresco congelato	40	2
	Incremento gg ospedalizzazione	100	2 gg

Tabella IVA. Incidenza e risorse sanitarie per la gestione degli eventi di tromboembolismo e sanguinamento maggiore peri-operatorio”

Diagnosi	DRG	Costo (€)
Tamponamento cardiaco	145 5 M Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio senza CC	2.097,00
Dissezione dell'aorta toracica, addominale	111 5 C Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza CC	10.500,00
Rottura di aneurisma addominale	111 5 C Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza CC	10.500,00
Rottura di aneurisma aortico di sede non specificata	111 5 C Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza CC	10.500,00
Rottura di aneurisma toracoaddominale	111 5 C Interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza CC	10.500,00
Pneumotorace spontaneo iperteso o iatrogeno	95 4 M Pneumotorace senza CC	1.818,00
Pneumotorace spontaneo	95 4 M Pneumotorace senza CC	1.818,00
Perforazione dell'esofago	155 6 C Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni senza CC	6.566,00
Altra ernia della cavità addominale con gangrena	160 6 C Interventi per ernia, eccetto inguinale e femorale, età > 17 anni senza CC	1.371,00
Insufficienza vascolare acuta dell'intestino	149 6 C Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	7.113,00
Peritonite o ascesso peritoneale	171 6 C Altri interventi sull'apparato digerente senza CC	4.498,00
Infezioni retroperitoneali	149 6 C Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	7.113,00
Aderenze peritoneali (Postoperatorie) (Postinfettive)	151 6 C Lisi di aderenze peritoneali senza CC	4.378,00
Fistola intestino vescicale	573 11 C Interventi maggiori sulla vescica	14.889,00
Rottura della vescica, Non traumatica	573 11 C Interventi maggiori sulla vescica	14.889,00
Fascite necrotizzante	227 8 C Interventi sui tessuti molli senza CC	1.555,00
Corpo estraneo residuo nei tessuti molli	227 8 C Interventi sui tessuti molli senza CC	1.555,00
Sindrome compartimentale non traumatica	227 8 C Interventi sui tessuti molli senza CC	1.555,00
Sieroma o Ematoma dei tessuti molli	227 8 C Interventi sui tessuti molli senza CC	1.555,00
Gangrena	113 5 C Amputazione per disturbi circolatori eccetto amputazione arto superiore e dita piede	11.031,00
Frattura della colonna vertebrale con lesione del midollo spinale	532 1 C Interventi sul midollo spinale senza CC	8.413,00
Frattura delle costola(e), dello sterno, della laringe e della trachea	77 4 C Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	4.639,00
Pneumotorace ed emotorace traumatici	95 4 M Pneumotorace senza CC	1.818,00
Ferita degli annessi oculari	40 2 C Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età > 17 anni	1.453,00
Ferita del globo oculare	39 2 C Interventi sul cristallino con o senza vitrectomia	895,00
Ferita degli organi genitali (esterni), compresa l'amputazione traumatica	369 13 M Disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	725,00
Amputazione traumatica del pollice (completa) (parziale)	441 21 C Interventi sulla mano per traumatismo	3.119,00
Amputazione traumatica delle altre dita della mano (completa) (parziale)	441 21 C Interventi sulla mano per traumatismo	3.119,00
Amputazione traumatica del braccio e della mano (completa) (parziale)	443 21 C Altri interventi chirurgici per traumatismo senza CC	3.492,00
Amputazione traumatica delle dita del piede (completa) (parziale)	442 21 C Altri interventi chirurgici per traumatismo con CC	9.945,00
Amputazione traumatica del piede (completa) (parziale)	442 21 C Altri interventi chirurgici per traumatismo con CC	9.945,00
Amputazione traumatica della gamba (completa) (parziale)	442 21 C Altri interventi chirurgici per traumatismo con CC	9.945,00
Traumatismo dei vasi sanguigni della testa e del collo	443 21 C Altri interventi chirurgici per traumatismo senza CC	3.492,00
Traumatismo dei vasi sanguigni del torace	442 21 C Altri interventi chirurgici per traumatismo con CC	9.945,00
Traumatismo dei vasi sanguigni dell'addome e del bacino	442 21 C Altri interventi chirurgici per traumatismo con CC	9.945,00

Tabella VA. Procedure associabili ad interventi chirurgici di emergenza