



ORIGINAL
RESEARCH

Il trattamento del tromboembolismo venoso: analisi di budget impact di rivaroxaban in Italia

Venous thromboembolism treatment: budget
impact analysis of rivaroxaban in Italy

Daniela Paola Roggeri¹, Alessandro Roggeri¹, Vittorio Pengo²

¹ ProCure Solutions, Nembro (BG)

² Clinica Cardiologica, Centro Trombosi, Università degli Studi di Padova

ABSTRACT

BACKGROUND: Venous thromboembolism (VTE) is frequently leading to severe complications, particularly deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and requires high cost healthcare intervention. Rivaroxaban, a novel oral factor Xa inhibitor approved for treatment of DVT, PE and reduction of the risk of recurrence, may represent a cost-effective anticoagulant choice.

OBJECTIVE: This study aims to evaluate the economic impact of the use of rivaroxaban for preventing DVT and PE in Italy.

METHODS: We conducted a budget impact analysis to estimate clinical outcomes and economic consequences associated to rivaroxaban vs. standard therapy (low molecular weight heparin + vitamin K antagonists) in the prevention of DVT and PE, over a three-year time horizon. In the analysis we performed two hypothesis: complete replacement of LMWH/VKA with rivaroxaban (hypothesis 1) and partial and progressive replacement of LMWH/VKA in the first three years of reimbursement (hypothesis 2). Only direct healthcare costs have been considered.

RESULTS: Total replacement of LMWH/VKA with rivaroxaban in DVT and PE is associated to a reduction of recurrent symptomatic thromboembolism, major bleeding, vascular events and mortality, with an expenditure saving of about € 11.3 mln (DVT) and € 6.6 mln (PE), corresponding to an average savings per patient treated with rivaroxaban amounted to € 112.9 and € 123.3, respectively. In hypothesis 2 it is estimated that 22%, 25%, and 27% of DVT patients and 12%, 16%, and 20% of PE patients, would be treated with rivaroxaban over the first three years. This would translate into a total saving on healthcare expenditure of € 8.4 mln for DVT and € 3.2 mln for PE and reduction of length of stay with a slight increase in pharmaceutical expenditure. **CONCLUSIONS:** Rivaroxaban provides significant advantages in terms of events avoided and related costs that would result in a reduction in the total expenditure on the Italian NHS.

Keywords

Venous Thromboembolism; Deep Venous Thrombosis; Pulmonary Embolism; Rivaroxaban

INTRODUZIONE

Il tromboembolismo venoso

Il tromboembolismo venoso (TEV) interessa più di 1 milione di pazienti ogni anno [1] e rappresenta la terza patologia cardiovascolare più comune dopo la sindrome coronarica acuta e l'ictus [2]. Il TEV viene definito come l'ostruzione, parziale o completa, di una o più vene del circolo profondo a seguito di alterazioni locali o generali del flusso sanguigno e dei componenti ematici dell'omeostasi che impediscono la normale dissoluzio-

ne del coagulo con conseguente formazione del trombo. In assenza di processi fisiologici o farmacologici che eliminano il coagulo, si va incontro a complicanze di diversa gravità: dall'ostruzione parziale o totale della vena interessata (trombosi venosa profonda – TVP) al distacco e alla migrazione nel circolo arterioso polmonare di frammenti del coagulo (embolia polmonare – EP). Oltre ad avere un enorme impatto in termini di morbilità e mortalità, il TEV rappresenta anche un considerevole onere economico dovuto non solo all'evento acuto, ma anche alla prevenzione

Corresponding author

Alessandro Roggeri
alessandro.roggeri@
procuresolutions.it

Disclosure

Il presente articolo
è stato supportato
da Bayer S.p.A.

e alla gestione delle complicanze a lungo termine quali recidive, sindrome post-trombotica e ipertensione polmonare [1].

Fattori di rischio

I fattori di rischio per il TEV sono molteplici e includono condizioni di rischio individuali, legate al paziente e alle sue condizioni cliniche, e fattori legati al tipo di procedura chirurgica o alla patologia medica presente. Nei pazienti ospedalizzati il rischio maggiore di TEV è rappresentato dagli interventi chirurgici (chirurgia ortopedica maggiore e oncologica *in primis*), ma vi sono anche altre condizioni/patologie che predispongono all'insorgenza di eventi tromboembolici: patologie oncologiche, precedente episodio di TEV, patologie neurologiche con parestesia o paralisi, insufficienza cardiaca, infarto acuto del miocardio, insufficienza respiratoria, malattie infettive, ricovero in UTI, gravidanza e puerperio [1]. In particolare, in coloro che si sottopongono a interventi chirurgici il rischio è ulteriormente aumentato in caso di coesistenza di più fattori quali l'età avanzata, un pregresso episodio di TEV e immobilizzazione [1,2].

Epidemiologia

Nella popolazione generale l'incidenza di TEV è stimata in circa 70-120 casi/anno/100.000 abitanti, un terzo dei quali rappresentati da episodi di EP isolata e due terzi rappresentati da TVP, associata o meno a EP [3-5]. L'incidenza di TEV nei pazienti ricoverati in Reparti di Medicina Interna è del 3,65%, di cui l'1,3% rappresentato da episodi di EP, associati o meno a TVP [6]. La mortalità a 30 giorni dall'episodio di TEV è di circa il 6% nei pazienti con TVP e del 12% circa nei pazienti con EP [3]. Il TEV interessa prevalentemente la popolazione più anziana, con un netto incremento dell'incidenza dai 65 anni d'età (circa 2-3 volte più alta rispetto alla popolazione generale) [2].

Rischio di recidiva

A causa del rischio di recidiva in seguito a episodio acuto, il TEV viene considerata una patologia cronica. Studi osservazionali hanno infatti mostrato un tasso di recidiva di circa il 30% a 10 anni dal primo episodio di TEV in caso di interruzione di terapia anticoagulante [7,8]. In particolare, nello studio di Prandoni et al. l'incidenza cumulativa di recidiva è risultata pari a 8,6%, 17,5%, 24,6% e 30,3% rispettivamente dopo 6 mesi, 2, 5 e 8 anni dall'episodio acuto [7], mentre in uno studio retrospettivo di coorte il rischio di recidiva è risultato particolarmente alto nei primi 6-12 mesi dopo il primo episodio di TEV (HR = 30 ± 10/1.000 pazienti/giorno

dopo i primi 7 giorni; 10 ± 4/1.000 pazienti/giorno a 6 e 12 mesi) per poi diminuire nei mesi successivi (HR = 4±1/1.000 pazienti/giorno a 5 e 10 anni), ma senza raggiungere mai lo zero [8].

Trattamento standard

La corretta gestione del TEV prevede innanzitutto un'efficace prevenzione primaria e secondaria e un appropriato e tempestivo trattamento della fase acuta.

I farmaci antagonisti della vitamina k (warfarin e acenocumarolo) agiscono a livello epatico inibendo la carbosilazione dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, inattivandoli, e rappresentano ancora oggi la terapia standard per il trattamento e la profilassi del tromboembolismo venoso [9,10]. Il trattamento anticoagulante del TEV prevede, infatti, dopo l'iniziale somministrazione parenterale di eparina non frazionata (ENF) o eparine a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux (fase acuta), un periodo di *overlapping* tra terapia parenterale e terapia con antagonisti della vitamina k (VKA) per os e, infine, una fase di mantenimento a lungo termine [10].

Sebbene la terapia anticoagulante orale (TAO) con VKA sia di comprovata efficacia, presenta alcune caratteristiche che ne limitano il corretto utilizzo: le interazioni con il cibo e con altri farmaci, la necessità di un attento monitoraggio dell'*International Normalized Ratio* (INR) e del conseguente aggiustamento della posologia, insieme all'aumentato rischio di complicanze emorragiche, infatti, rendono la TAO poco maneggevole e riducono l'aderenza e la persistenza al trattamento [11,12]. Il rischio di emorragie, in particolare, rappresenta il più frequente effetto collaterale: l'incidenza di emorragie maggiori e minori in corso di TAO con VKA arriva a circa l'8% per anno con un incremento del rischio emorragico nei pazienti trattati dello 0,5% per anno di trattamento [13] e un rischio di emorragia intracranica, che rappresenta l'evento più temibile, che varia dallo 0,1% all'1,8% per anno [14]. Di conseguenza la terapia anticoagulante orale con VKA deve essere interrotta quando il rischio di emorragie correlate al trattamento è superiore al rischio di recidiva di TEV [15].

I nuovi anticoagulanti orali

I limiti farmacodinamici, farmacocinetici, di maneggevolezza e di compliance della terapia standard hanno indotto alla ricerca e allo sviluppo di nuovi farmaci anticoagulanti, somministrabili per via orale, che superassero o riducessero al minimo tali limitazioni [16-18]. Negli ultimi anni sono stati svilup-

pate e immesse sul mercato nuove molecole anticoagulanti che interferiscono nella cascata coagulativa mediante inibizione diretta della trombina (dabigatran) o inibizione del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban) [16-18].

Rivaroxaban

Tra i nuovi anticoagulanti orali, rivaroxaban, inibitore diretto del fattore X attivato, già indicato nella prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio, nella prevenzione dell'ictus nei pazienti adulti con fibrillazione atriale, nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e prevenzione della TVP ed EP recidivanti nell'adulto, ha recentemente ricevuto l'approvazione nel trattamento dell'EP [19].

Nell'ambito del TEV, rivaroxaban è stato approvato in seguito ai risultati dell'EINSTEIN program che ne ha valutato l'efficacia nel trattamento iniziale e continuato della TVP acuta e dell'EP e nella prevenzione delle recidive [20,21].

Studio EINSTEIN-DVT

Nello studio registrativo di fase III EINSTEIN DVT [20] rivaroxaban ha pienamente raggiunto l'endpoint primario di efficacia (TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale e non fatale) dimostrando un'efficacia pari a quella della terapia standard (enoxaparina + VKA seguito da solo VKA) e sfiorando i criteri per la superiorità statistica per la maggiore efficacia (HR = 0,68; IC95% = 0,44-1,04; $p < 0,001$). L'incidenza degli eventi con rivaroxaban è stata pari al 2,1% contro il 3% del braccio con terapia standard con un profilo di sicurezza, rappresentato da sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti, sovrapponibile tra i due bracci di trattamento (HR = 0,97; IC95% = 0,76-1,22; $p = 0,77$). I risultati di efficacia e sicurezza portano ad avere inoltre un significativo beneficio clinico netto (endpoint composito primario di efficacia e sanguinamenti maggiori) a favore della terapia con rivaroxaban, rispetto al trattamento standard (HR = 0,67; IC95% = 0,47-0,95; $p = 0,03$).

Studio EINSTEIN-PE

Lo studio clinico randomizzato controllato di fase III EINSTEIN-PE [21] ha raggiunto pienamente l'endpoint primario di efficacia (TEV sintomatico recidivante, definito come l'insieme di TVP recidivante ed EP fatale e non fatale) dimostrando la non inferiorità della monoterapia con rivaroxaban, rispetto alla terapia con enoxaparina associata a un antagonista della vitamina K, seguita dal solo

VKA: il tasso di incidenza dell'endpoint primario di efficacia è stato di 2,1% nel gruppo rivaroxaban e 1,8% nel gruppo di trattamento standard (HR = 1,12; IC95% = 0,75-1,68; $p = 0,003$). La popolazione analizzata era quella *Intention-To-Treat* (ITT), ma si sono ottenuti risultati sovrapponibili anche nelle popolazioni *ITT on-treatment* (HR = 1,12; IC95% = 0,73-1,72) e *Per-Protocol* (HR = 1,07; IC95% = 0,70-1,63). Anche il beneficio clinico netto (endpoint composito primario di efficacia e sanguinamenti maggiori) ha presentato un trend favorevole per rivaroxaban (rispetto alla terapia standard (3,4% vs 4,0%; HR = 0,85; IC95% = 0,63-1,14; $p = 0,28$).

Obiettivo della presente analisi di budget impact è stimare l'impatto sulla spesa del SSN dell'introduzione di rivaroxaban nella prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) in Italia.

MATERIALI E METODI

Al fine di valutare l'impatto economico di rivaroxaban nella prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) in Italia è stato elaborato un modello di budget impact per determinare come l'introduzione di rivaroxaban all'interno del contesto nazionale influisca sul numero di eventi e costi secondo la prospettiva del SSN, entro un orizzonte temporale di tre anni. Il modello è stato sviluppato utilizzando Microsoft Excel.

Di seguito vengono illustrati i regimi di trattamento considerati e la durata di terapia.

- Pazienti con TVP:
 - in trattamento con rivaroxaban: 15 mg/bid per i primi 21 giorni seguiti da 20 mg/od;
 - in trattamento con EBPM/VKA: enoxaparina bid (6000-8000 UI/bid) come da terapia standard insieme a warfarin 5 mg/die o acenocumarolo 4 mg/die per tutta la durata del trattamento [22].
- Pazienti con EP:
 - in trattamento con rivaroxaban: 15 mg/bid per i primi 21 giorni seguiti da 20 mg/od;
 - in trattamento con EBPM/VKA: enoxaparina bid (6000-8000 UI/bid) come da terapia standard insieme a warfarin 5 mg/die o acenocumarolo 4 mg/die per tutta la durata del trattamento [22].

Per la valutazione dell'impatto sulla spesa del SSN sono state fatte due diverse ipotesi.

- Ipotesi 1: sostituzione completa di EBPM/VKA con rivaroxaban.
- Ipotesi 2: sostituzione parziale e progressiva di EBPM/VKA nei primi 3 anni di rimborsabilità considerando le seguenti quote di mercato in termini di pazienti trattati con rivaroxaban:
 - anno 1: 22%, anno 2: 25% e anno 3: 27% per la TVP;
 - anno 1: 12%, anno 2: 16% e anno 3: 20% per l'EP.

Parametri del modello

Popolazione

La determinazione della popolazione target per la quale il trattamento con anticoagulanti orali risulta indicato è stata tratta da dati epidemiologici disponibili relativamente alle due patologie oggetto dell'analisi. In particolare, si stima che in Italia si verifichino annualmente circa 100.000 casi di TVP e 53.000 casi di EP trattati farmacologicamente (proiezione su dati ISTAT riferiti al 2015). Per facilità di lettura e per stimare l'impatto annuo teorico complessivo della sostituzione di rivaroxaban vs EBPM/VKA si è ipotizzato che tutti i pazienti entrino in trattamento il primo giorno di ciascun anno considerato e che quindi la valutazione di costi ed esiti clinici si esaurisca all'interno dello stesso anno in cui si è verificato l'evento acuto. Per

quanto riguarda l'aderenza alla terapia, si è assunto che la compliance al trattamento sia con EBPM/VKA che con rivaroxaban fosse ottimale (superiore all'80%). Con riferimento alla durata del trattamento si è fatto riferimento agli studi clinici registrativi.

Dati clinici di efficacia e di sicurezza

I tassi di insorgenza dei principali eventi considerati per la valutazione dell'impatto sulla spesa SSN nelle due patologie sono stati tratti dai due studi clinici registrativi di confronto diretto di non inferiorità della terapia rivaroxaban vs EBPM/VKA nella TVP [20,21].

La durata della degenza è stata invece tratta da un'analisi condotta sulla popolazione *Intention-To-Treat* degli studi EINSTEIN [23]: complessivamente, il 52% dei pazienti dello studio EINSTEIN TVP sono stati ricoverati in ospedale all'episodio indice; la durata media della degenza è stata significativamente più breve nei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto a quelli che hanno ricevuto EBPM/VKA. Per quanto riguarda lo studio EINSTEIN PE il 90% dei pazienti sono stati ricoverati e la durata media delle degenze è stata significativamente più breve nei pazienti trattati con rivaroxaban, rispetto a quelli che hanno ricevuto EBPM/VKA.

Per quello che riguarda gli endpoint clinici, non sono state effettuate analisi di scenario in quanto esistono solo gli studi di confronto diretto EINSTEIN.

Costi

Per riflettere il punto di vista dell'analisi (SSN) sono stati considerati solo i costi sanitari diretti relativi a ricoveri, diagnostica, visite di controllo e farmaci.

La valorizzazione delle ospedalizzazioni legate a ciascun evento è stata fatta utilizzando dati di *real world* italiani, la valorizzazione della diagnostica e visite di controllo è stata fatta sulla base delle tariffe nazionali vigenti e la spesa farmaceutica è stata stimata considerando i prezzi di rimborso al netto delle scontistiche di legge e degli sconti negoziati, tenendo conto dei diversi possibili canali distributivi.

Ricoveri

I costi unitari per i ricoveri correlati agli eventi considerati per il caso base sono riportati in Tabella I.

Diagnostica e visite di controllo

I costi unitari per i controlli (esami diagnostici e visite mediche) e la relativa frequenza nei due trattamenti sono riportati in Tabella II.

Per quanto riguarda la frequenza dei controlli INR, il lavoro di Pradelli et al. [22] riporta che la maggioranza dei pazienti effettua un controllo ogni 15 giorni, per questa ragione

	Costo unitario* (€)	Referenza
Tromboembolia ricorrente sistemica	5.072,00	Degli Esposti, 2013 [24]
	6.597,37	SDO, 2010 [25]
Evento emorragico maggiore	6.949,80	Capri, 2010 [26]
Evento vascolare	8.514,60	Roggeri, 2013 [27]
	5.532,2	Fattore, 2012 [28]

Tabella I. Costi unitari ricoveri nel caso base

* Dove disponibile in letteratura più di un dato è stato utilizzato il valore medio per valorizzare il costo dell'evento

	Frequenza	Costo unitario (€)
Rivaroxaban		
Visita specialistica	Dopo 30 gg quindi ogni 3 mesi [29]	20,66 [30]
Clearance creatinina (prelievo venoso, clearance creatinina)	Dopo 3 mesi di trattamento quindi ogni 6 mesi [31]	4,18 (1,60+2,58) [30]
EBPM/VKA		
Controllo INR (visita generale, prelievo venoso e tempo di protrombina)	Ogni 15 giorni [22]	26,09 (20,66+2,58+2,85) [30]

Tabella II. Costi unitari e frequenza esami diagnostici e visite di controllo

considerando che i pazienti con episodio acuto di TVP ed EP sono nuovi al trattamento con anticoagulante orale (sono sottoposti a controlli più frequenti nel primo mese per poi diradarli sulla base dei valori di INR), tale intervallo è stato considerato come il più rappresentativo di questa popolazione.

Farmaci

I costi unitari dei farmaci sono riportati in Tabella III [32].

Dal punto di vista distributivo, coerentemente con la regolamentazione vigente e con quanto riportato nelle Gazzette Ufficiali, è stato considerato il canale territoriale per warfarin e acenocumarolo (valorizzazione tramite prezzo al pubblico) e il canale distribuzione diretta per rivaroxaban (valorizzazione tramite prezzo ex factory), come riportato in Gazzetta Ufficiale.

Per quanto riguarda il trattamento con EBPM, la valorizzazione della spesa SSN ha tenuto conto:

- del prezzo massimo di cessione alle strutture SSN per la percentuale di pazienti ricoverati (in ciascuna patologia, come da studi EINSTEIN) e per la durata del ricovero [23];
- del prezzo al pubblico per la percentuale di pazienti non ricoverati;
- del prezzo al pubblico per i giorni successivi al ricovero per i pazienti ospedalizzati (come da determinazione AIFA 2013 [33]).

Per tutti i farmaci sono stati considerati i prezzi al netto delle riduzioni transitorie di legge e dagli sconti negoziati.

Analisi di scenario

Per testare la robustezza dei risultati dei modelli, sono stati considerati, in alternativa ai costi *real world* degli eventi, i DRG di rimborso riportato in Tabella IV.

RISULTATI

Ipotesi 1: sostituzione completa EBPM/VKA con rivaroxaban

Considerando quanto sopra riportato rispetto a durata e costi delle terapie farmacologiche, frequenza e costo dei controlli, frequenza di insorgenza e costi di eventi avversi, in Tabella V e in Figura 1 è riportato l'impatto sulla spesa SSN nel caso in cui l'attuale trattamento della TVP con EBPM/VKA venisse completamente sostituito con il trattamento con rivaroxaban.

La sostituzione totale del trattamento standard (EBPM/VKA) con rivaroxaban determinerebbe una riduzione di episodi di tromboembolia ricorrente sintomatica (-902),

	Confezione	Prezzo al pubblico (€/confezione)	Prezzo ex-factory (€/confezione)
Rivaroxaban	28 cpr da 15 o 20 mg	101,85	61,71
Warfarin	30 cpr da 5 mg	2,17	1,31
Acenocumarolo	20 cpr da 4 mg	2,03	1,23
Enoxaparina	6.000 UI 10 siringhe	67,02	40,61
	8.000 UI 10 siringhe	76,12	46,12

Tabella III. Costi unitari farmaci

	Costo unitario (€)	Referenza
Tromboembolia ricorrente sistemica	3.665,16	Media ponderata per numerosità ricoveri [34] tra DRG 128 (tromboflebite venosa profonda RO) e DRG 78 (embolia polmonare)
Evento emorragico maggiore	3.558,27	Media ponderata per numerosità ricoveri [34] tra DRG 14 (emorragia intracranica), DRG 174 (emorragia GI con CC) e DRG 175 (emorragia GI senza CC)
Evento vascolare	3.562,87	Media ponderata per numerosità ricoveri [34] tra DRG 121 (IMA con complicanze maggiori), DRG 122 (IMA senza complicanze maggiori), DRG 524 (ischemia cerebrale transitoria), DRG 559 (ictus ischemico acuto) e DRG 14 (emorragia intracranica)

Tabella IV. Costi unitari dei ricoveri nell'analisi di scenario

	EBPM/VKA	Rivaroxaban	Differenza rivaroxaban vs EBPM/VKA
Eventi (n.)			
Tromboembolia ricorrente sintomatica	3.005	2.103	-902
Evento emorragico maggiore	1.202	801	-401
Evento vascolare	801	701	-100
Mortalità totale	2.905	2.204	-701
Costi (€ x 1.000.000)			
Farmaci	10,77	38,17	27,40
Monitoraggio	36,59	6,63	-29,96
Eventi	31,51	22,77	-8,74
Spesa complessiva	78,87	67,56	-11,30
Giornate di degenza (n.)			-156.254

Tabella V. Risultati ipotesi 1 nella TVP: sostituzione completa EBPM/VKA con rivaroxaban

sanguinamenti maggiori (-401), eventi vascolari (-100) e mortalità totale (-701). A questa riduzione di eventi, si associa un risparmio legato alla sostituzione di EBPM/VKA sulla spesa complessiva di circa € 11,3 mln, corrispondenti ad un risparmio medio per paziente trattato con rivaroxaban pari a € 112,9.

Il trattamento della TVP con rivaroxaban in alternativa a EBPM/VKA, grazie alla ridotta durata di degenza e considerando la percentuale di pazienti ricoverati all'evento indice [23], comporterebbe inoltre un risparmio di 156.254 giornate di ricovero.

Considerando, come analisi di scenario, la valorizzazione degli eventi tramite DRG (come riportato in Tabella IV), la sostituzione completa di EBPM/VKA con rivaroxaban, porterebbe comunque ad un risparmio di € 7,64 mln.

Per quanto riguarda l'EP, l'impatto sulla spesa SSN della sostituzione completa di EBPM/VKA con rivaroxaban è riportato in Tabella VI e in Figura 2.

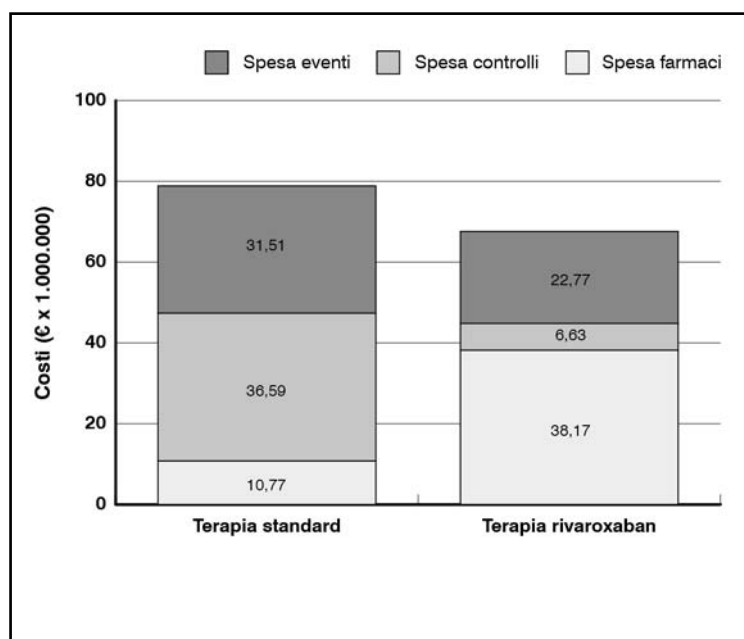


Figura 1. Risultati ipotesi 1 nella TVP: totale differenza costi trattamento con EBPM/VKA vs trattamento con rivaroxaban

	EBPM/VKA	Rivaroxaban	Differenza rivaroxaban vs EBPM/VKA
Eventi (n.)			
Tromboembolia ricorrente sintomatica	961	1.121	160
Evento emorragico maggiore	1.174	587	-587
Evento vascolare	480	320	-160
Costi (€ x 1.000.000)			
Farmaci	6,75	23,16	16,41
Monitoraggio	22,47	3,75	-18,72
Eventi	17,14	12,87	-4,27
Spesa complessiva	46,36	39,78	-6,58
Giornate di degenza (n.)			-48.029

Tabella VI. Risultati ipotesi 1 nell'EP: sostituzione completa EBPM/VKA con rivaroxaban

La sostituzione totale del trattamento standard dell'EP (EBPM+VKA) con rivaroxaban, comporta una sovrapponibile incidenza di eventi tromboembolici, una riduzione di sanguinamenti maggiori (-587) ed una riduzione di eventi vascolari (-160); questa variazione nel tasso di insorgenza di eventi, oltre che la riduzione dei costi associati ai controlli, comporta un risparmio legato alla sostituzione di EBPM/VKA sulla spesa complessiva di circa € 6,6 mln corrispondenti ad un risparmio medio per paziente trattato con rivaroxaban pari a € 123,3.

Inoltre, dal punto di vista dei ricoveri, il trattamento dell'EP con rivaroxaban in alternativa a EBPM/VKA, grazie alla ridotta durata di degenza e considerando la percentuale di pazienti ricoverati all'evento indice [23], porterebbe ad una risparmio di 48.029 giornate di ricovero.

Considerando, come analisi di scenario, la valorizzazione degli eventi tramite DRG (come riportato in Tabella IV), la sostituzione completa di EBPM/VKA con rivaroxaban, porterebbe comunque ad un risparmio di € 4,38 mln.

Ipotesi 2: sostituzione parziale e progressiva EBPM/VKA con rivaroxaban, orizzonte temporale 3 anni

Nell'ipotesi 2 è stato calcolato l'impatto sulla spesa SSN della sostituzione parziale e progressiva della terapia standard EBPM/VKA con rivaroxaban nei primi 3 anni di rimborsabilità. In Tabella VII e in Figura 3 sono riportati i risultati dell'ipotesi 2 nella TVP (quote di mercato in termini di pazienti trattati con rivaroxaban pari al 22% il primo anno, 25% il secondo anno e 27% il terzo anno), mentre in Tabella VIII e in Figura 4 sono riportati i risultati nell'EP (quote di mercato in termini di pazienti trattati con rivaroxaban pari al 12% il primo anno, 16% il secondo anno e 20% il terzo anno).

Relativamente all'impatto economico complessivo nei primi tre anni, l'introduzione di rivaroxaban all'interno del panorama nazionale consentirebbe un risparmio di risorse a carico del SSN pari a € 8,4 mln nella TVP e a 3,2 mln nell'EP oltre che ad una riduzione del numero di giornate di degenza a fronte di un piccolo incremento della spesa farmaceutica.

In Tabella IX è riportato l'impatto complessivo dell'introduzione di rivaroxaban nei prossimi tre anni sulla base dei tassi di penetrazione del mercato e la numerosità di pazienti sopra riportati, considerando insieme le indicazioni TVP ed EP. Come risulta evidente dai risultati illustrati riportati, in entrambe le

indicazioni e complessivamente, l'aumento di spesa farmacologica legato all'introduzione di rivaroxaban è più che compensato dalla riduzione di eventi e dalla riduzione di spesa associate al monitoraggio/ controlli.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I VKA, che sono stati fino ad oggi l'unico trattamento disponibile per i pazienti affetti da TVP ed EP, sono caratterizzati da una gestione estremamente complessa oltre che onerosa. Il trattamento con VKA, infatti, è gravato da importanti limitazioni specialmente per quanto riguarda l'elevata variabilità del dosaggio terapeutico inter- ed intra-individuale, le importanti e frequenti interazioni farmacologiche (anche con farmaci di frequente utilizzo) e con la dieta

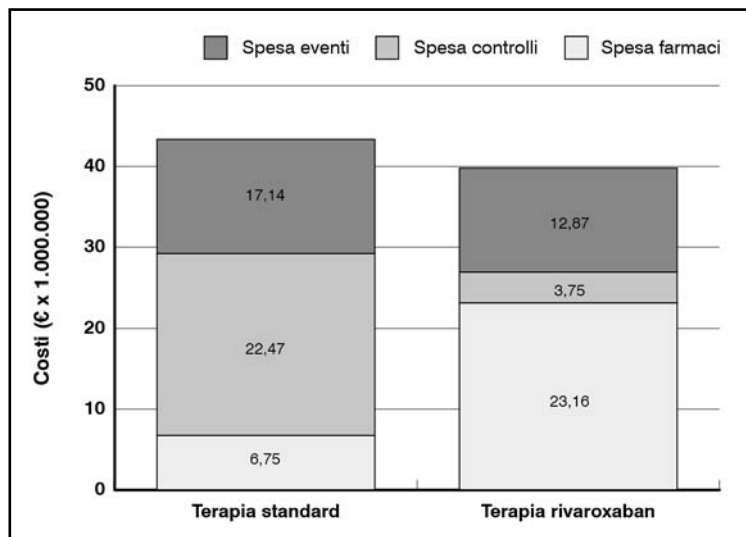


Figura 2. Ipotesi 1 nell'EP: totale differenza costi trattamento con EBPM/VKA vs trattamento con rivaroxaban

	Anno 1			Anno 2			Anno 3		
	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post RVB vs pre-RVB	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post-RVB vs pre-RVB	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post-RVB vs pre-RVB
Eventi (n.)									
Tromboembolia ricorrente sintomatica	3.005	2.807	-198	3.026	2.799	-227	3.044	2.797	-247
Evento emorragico maggiore	1.202	1.114	-88	1.210	1.109	-101	1.218	1.108	-110
Evento vascolare	801	779	-22	807	782	-25	812	784	-28
Costi (€ x 1.000.000)									
Farmaci	10,77	16,80	6,03	10,84	17,74	6,90	10,91	18,40	7,49
Monitoraggio/ controlli	36,59	29,99	-6,60	36,84	29,30	-7,54	37,07	28,87	-8,19
Eventi	31,51	29,59	-1,92	31,73	29,53	-2,20	31,93	29,53	-2,39
Spesa complessiva	78,87	76,38	-2,49	79,41	76,57	-2,84	79,90	76,81	-3,09
Giornate di degenza (n.)			-34.376			-39.335			-42.743

Tabella VII. Risultati ipotesi 2 nella TVP: sostituzione parziale e progressiva terapia standard con rivaroxaban (quote di mercato in termini di pazienti trattati con rivaroxaban pari al 22% il primo anno, 25% il secondo anno e 27% il terzo anno)

Pre-RVB = Terapia pre-rivaroxaban (EBPM/VKA)

Post-RVB = Terapia post-rivaroxaban (mix EBPM/VKA e rivaroxaban)

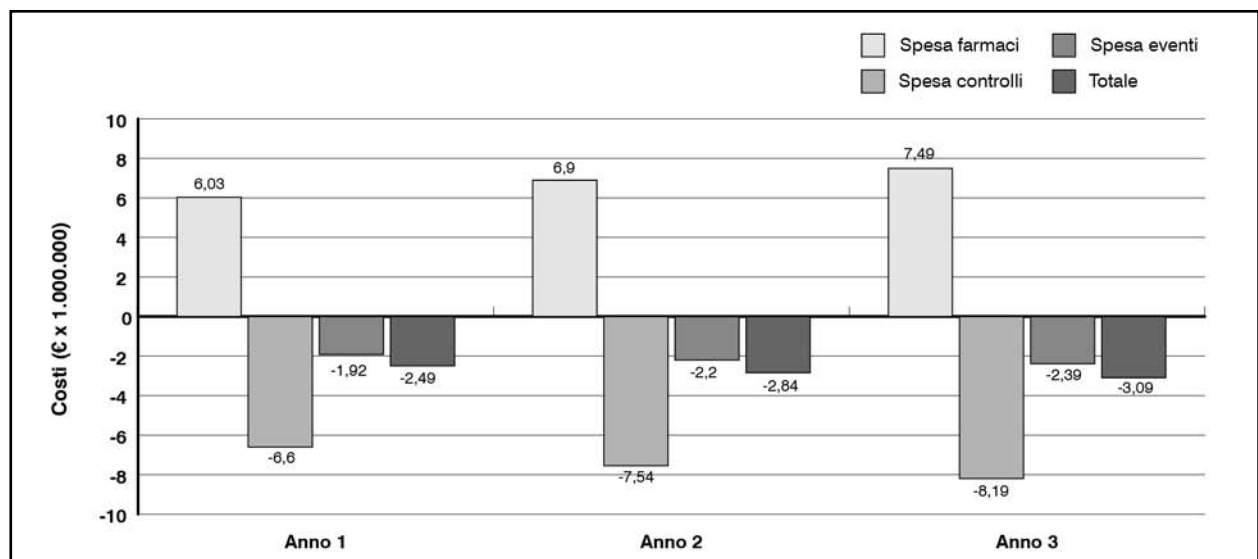


Figura 3. Ipotesi 2 nella TVP: totale differenza costi terapia pre-rivaroxaban (EBPM/VKA) vs terapia post-rivaroxaban (mix EBPM/VKA e rivaroxaban)

	Anno 1			Anno 2			Anno 3		
	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post RVB vs pre-RVB	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post-RVB vs pre-RVB	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post-RVB vs pre-RVB
Eventi (n.)									
Tromboembolia ricorrente sintomatica	961	979	18	968	994	26	974	1.006	32
Evento emorragico maggiore	1.174	1.103	-71	1.183	1.089	-94	1.191	1.072	-119
Evento vascolare	480	461	-19	484	459	-25	487	455	-32
Costi (€ x 1.000.000)									
Farmaci	6,75	8,72	1,97	6,81	9,45	2,64	6,85	10,18	3,33
Monitoraggio/controlli	22,47	20,22	-2,25	22,64	19,62	-3,02	22,79	18,99	-3,80
Eventi	17,14	16,63	-0,51	17,27	16,58	-0,69	17,38	16,52	-0,86
Spesa complessiva	46,36	45,57	-0,79	46,72	45,65	-1,07	47,02	45,69	-1,33
Giornate di degenza (n.)			-5.764			-7.744			-9.743

Tabella VIII. Risultati ipotesi 2 nell'EP: Sostituzione parziale e progressiva terapia standard con rivaroxaban (quote di mercato in termini di pazienti trattati con rivaroxaban pari al 12% il primo anno, 16% il secondo anno e 20% il terzo anno)

Pre-RVB = Terapia pre-rivaroxaban (EBPM/VKA)

Post-RVB = Terapia post-rivaroxaban (mix EBPM/VKA e rivaroxaban)

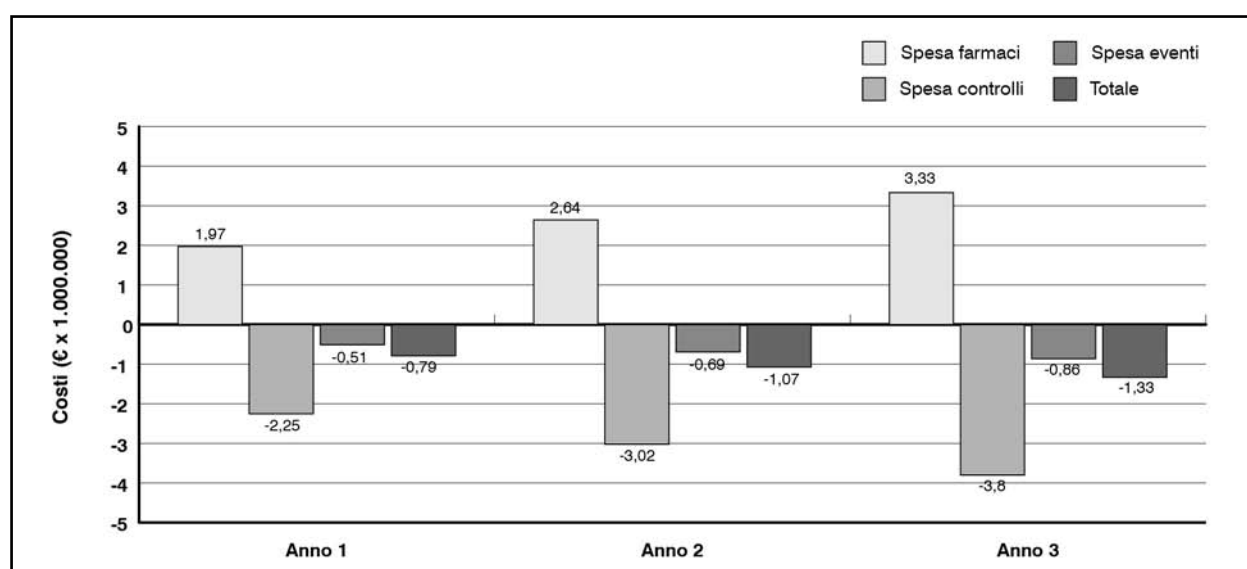


Figura 4. Ipotesi 2 nell'EP: totale differenza costi terapia pre-rivaroxaban (EBPM/VKA) vs terapia post-rivaroxaban (mix EBPM/VKA e rivaroxaban)

	Anno 1			Anno 2			Anno 3		
	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post RVB vs pre-RVB	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post-RVB vs pre-RVB	Pre-RVB	Post-RVB	Delta post-RVB vs pre-RVB
Eventi (n.)									
Tromboembolia ricorrente sintomatica	3.966	3.786	-180	3.994	3.793	-201	4.018	3.804	-215
Evento emorragico maggiore	2.376	2.217	-159	2.393	2.198	-195	2.409	2.180	-229
Evento vascolare	1.281	1.240	-41	1.291	1.241	-50	1.299	1.239	-59
Mortalità totale	2.905	2.750	-154	2.925	2.748	-177	2.943	2.751	-192
Costi (€ x 1.000.000)									
Farmaci	17,52	25,52	8,00	17,65	27,19	9,54	17,76	28,58	10,82
Monitoraggio/controlli	59,05	50,22	-8,83	59,48	48,92	-10,56	59,85	47,86	-11,99
Eventi	48,65	46,21	-2,44	49,00	46,11	-2,89	49,31	46,05	-3,26
Spesa complessiva	125,22	121,95	-3,27	126,13	122,22	-3,91	126,92	122,49	-4,43
Giornate di degenza (n.)			-40.140			-47.079			-52.486

Tabella IX. Sostituzione parziale e progressiva terapia standard con rivaroxaban (TVP+EP)

Pre-RVB = Terapia pre-rivaroxaban (EBPM/VKA)

Post-RVB = Terapia post-rivaroxaban (mix EBPM/VKA e rivaroxaban)

del paziente. Inoltre, la terapia con VKA necessita di frequenti controlli ed aggiustamenti di dosaggio per mantenere i valori di INR all'interno del range terapeutico; tali necessità, interagendo pesantemente con la quotidianità dei pazienti, mettono a rischio la compliance al trattamento e costituiscono una problematica estremamente rilevante specialmente in pazienti anziani e con problemi logistici. La frequenza dei vari controlli INR costituisce inoltre una criticità economica molto importante, sia dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale, sia dal punto di vista del paziente e della sua famiglia [22].

Rivaroxaban, farmaco disponibile in formulazione orale a dosaggio di mantenimento fisso, fornisce una valida alternativa al trattamento con VKA, evitandone molte delle problematiche gestionali (non necessita di controlli INR e di una fase iniziale di trattamento concomitante con EBPM, oltre a non presentare le numerose interazioni farmacologiche dei VKA) con un profilo di efficacia

e di sicurezza dimostrato in studi clinici di confronto diretto rispetto ai VKA [20,21].

La presente valutazione di impatto sulla spesa SSN dell'utilizzo di rivaroxaban nel trattamento di pazienti affetti da TVP ed EP, che considera oltre ai costi farmacologici i costi relativi alla diagnostica e ai controlli ed al trattamento degli eventi principali, mostra come, a fronte di un aumento di spesa farmacologica, il farmaco fornisce dei significativi vantaggi in termini di eventi evitati e relativi costi ed una riduzione della necessità di controlli INR e spese annesse tali da comportare una riduzione sulla spesa complessiva per il SSN.

APPENDICE

Nelle tabelle che seguono sono riportati i risultati della valutazione di budget impact suddivisi per singola Regione/Provincia Autonoma considerando lo stesso uptake di mercato di rivaroxaban ipotizzato a livello nazionale e considerando le tariffe di rimborso per le prestazioni delle singole Regioni/Provincia Autonoma.

		Anno 1	Anno 2	Anno 3
Abruzzo	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	2.203	2.218	2.232
	Costi totali (€)	-52.896	-60.525	-65.770
	Eventi (€)	-42.321	-48.425	-52.621
	Monitoraggio (€)	-143.145	-163.793	-177.984
	Farmaci (€)	132.570	151.693	164.835
Basilicata	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	967	974	980
	Costi totali (€)	-22.996	-26.314	-28.593
	Eventi (€)	-18.579	-21.259	-23.101
	Monitoraggio (€)	-62.615	-71.648	-77.855
	Farmaci (€)	58.198	66.593	72.363
Bolzano	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	855	861	866
	Costi totali (€)	-14.950	-17.107	-18.589
	Eventi (€)	-16.432	-18.803	-20.432
	Monitoraggio (€)	-49.993	-57.204	-62.160
	Farmaci (€)	51.475	58.900	64.003
Calabria	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	3.286	3.309	3.329
	Costi totali (€)	-81.594	-93.364	-101.453
	Eventi (€)	-63.142	-72.250	-78.509
	Monitoraggio (€)	-216.244	-247.437	-268.875
	Farmaci (€)	197.792	226.323	245.931
Campania	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	9.683	9.750	9.810
	Costi totali (€)	-240.409	-275.088	-298.922
	Eventi (€)	-186.040	-212.876	-231.320
	Monitoraggio (€)	-637.142	-729.049	-792.213
	Farmaci (€)	582.773	666.837	724.611

continua >

> segue

		Anno 1	Anno 2	Anno 3
Emilia Romagna	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	7.346	7.397	7.443
	Costi totali (€)	-15.771	-18.046	-19.609
	Eventi (€)	-141.148	-161.509	-175.502
	Monitoraggio (€)	-316.770	-362.464	-393.867
	Farmaci (€)	442.147	505.927	549.760
FVG	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	2.051	2.065	2.077
	Costi totali (€)	-100.218	-114.675	-124.610
	Eventi (€)	-39.398	-45.081	-48.987
	Monitoraggio (€)	-184.234	-210.810	-229.074
	Farmaci (€)	123.414	141.216	153.451
Lazio	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	9.326	9.391	9.449
	Costi totali (€)	-231.556	-264.959	-287.914
	Eventi (€)	-179.189	-205.037	-222.801
	Monitoraggio (€)	-613.679	-702.202	-763.040
	Farmaci (€)	561.312	642.280	697.927
Liguria	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	2.627	2.645	2.661
	Costi totali (€)	-62.938	-72.017	-78.256
	Eventi (€)	-50.466	-57.746	-62.749
	Monitoraggio (€)	-170.557	-195.160	-212.068
	Farmaci (€)	158.085	180.889	196.561
Lombardia	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	16.437	16.551	16.653
	Costi totali (€)	-481.158	-550.565	-598.265
	Eventi (€)	-315.816	-361.372	-392.681
	Monitoraggio (€)	-1.154.637	-1.321.192	-1.435.658
	Farmaci (€)	989.295	1.131.999	1.230.074
Marche	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	2.593	2.611	2.627
	Costi totali (€)	-35.460	-40.574	-44.090
	Eventi (€)	-49.822	-57.009	-61.948
	Monitoraggio (€)	-141.706	-162.146	-176.195
	Farmaci (€)	156.068	178.581	194.053
Molise	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	526	529	533
	Costi totali (€)	-12.537	-14.347	-15.589
	Eventi (€)	-10.103	-11.561	-12.562
	Monitoraggio (€)	-34.083	-39.000	-42.379
	Farmaci (€)	31.649	36.214	39.352
Piemonte	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	7.340	7.391	7.437
	Costi totali (€)	-184.515	-211.132	-229.425
	Eventi (€)	-141.037	-161.382	-175.364
	Monitoraggio (€)	-485.279	-555.280	-603.389
	Farmaci (€)	441.801	505.530	549.328
Puglia	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	6.798	6.845	6.887
	Costi totali (€)	-168.786	-193.133	-209.866
	Eventi (€)	-130.615	-149.455	-162.404
	Monitoraggio (€)	-447.322	-511.848	-556.194
	Farmaci (€)	409.151	468.170	508.732
Sardegna	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	2.753	2.772	2.789
	Costi totali (€)	-71.088	-81.342	-88.389
	Eventi (€)	-52.893	-60.522	-65.766
	Monitoraggio (€)	-183.881	-210.406	-228.635
	Farmaci (€)	165.686	189.586	206.012

continua >

> segue

		Anno 1	Anno 2	Anno 3
Sicilia	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	8.391	8.449	8.501
	Costi totali (€)	-208.334	-238.386	-259.039
	Eventi (€)	-161.218	-184.474	-200.456
	Monitoraggio (€)	-552.133	-631.777	-686.514
	Farmaci (€)	505.017	577.865	627.931
Toscana	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	6.197	6.240	6.279
	Costi totali (€)	-136.759	-156.488	-170.044
	Eventi (€)	-119.072	-136.248	-148.052
	Monitoraggio (€)	-390.681	-447.037	-485.767
	Farmaci (€)	372.994	426.797	463.775
Trento	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	890	896	902
	Costi totali (€)	-23.369	-26.740	-29.057
	Eventi (€)	-17.099	-19.566	-21.261
	Monitoraggio (€)	-59.834	-68.464	-74.396
	Farmaci (€)	53.564	61.290	66.600
Umbria	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	1.487	1.498	1.507
	Costi totali (€)	-35.161	-40.232	-43.718
	Eventi (€)	-28.576	-32.698	-35.531
	Monitoraggio (€)	-96.099	-109.961	-119.488
	Farmaci (€)	89.514	102.427	111.301
Valle d'Aosta	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	215	216	217
	Costi totali (€)	-6.474	-7.407	-8.050
	Eventi (€)	-4.122	-4.717	-5.126
	Monitoraggio (€)	-15.265	-17.466	-18.980
	Farmaci (€)	12.913	14.776	16.056
Veneto	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	8.193	8.249	8.300
	Costi totali (€)	-183.584	-210.066	-228.266
	Eventi (€)	-157.408	-180.114	-195.719
	Monitoraggio (€)	-519.257	-594.159	-645.637
	Farmaci (€)	493.081	564.207	613.090

Tabella I. Totale differenza costi scenario con rivaroxaban vs scenario senza rivaroxaban nella TVP – ipotesi base (uptake rivaroxaban: 22% anno 1, 25% anno 2 e 27% anno 3)

		1 anno	2 anno	3 anno
Abruzzo	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	1.174	1.183	1.190
	Costi totali (€)	-16.338	-21.954	-27.617
	Eventi (€)	-11.268	-15.141	-19.047
	Monitoraggio (€)	-48.357	-64.978	-81.743
	Farmaci (€)	43.287	58.165	73.173
Basilicata	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	515	519	523
	Costi totali (€)	-7.233	-9.718	-12.225
	Eventi (€)	-4.947	-6.647	-8.362
	Monitoraggio (€)	-21.289	-28.606	-35.986
	Farmaci (€)	19.003	25.535	32.123
Bolzano	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	456	459	462
	Costi totali (€)	-4.479	-6.018	-7.572
	Eventi (€)	-4.375	-5.879	-7.396
	Monitoraggio (€)	-16.912	-22.724	-28.588
	Farmaci (€)	16.808	22.585	28.412

continua >

> segue

		1 anno	2 anno	3 anno
Calabria	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	1.751	1.765	1.776
	Costi totali (€)	-25.906	-34.810	-43.791
	Eventi (€)	-16.812	-22.590	-28.418
	Monitoraggio (€)	-73.678	-99.001	-124.546
	Farmaci (€)	64.584	86.781	109.173
Campania	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	5.159	5.199	5.232
	Costi totali (€)	-76.329	-102.564	-129.027
	Eventi (€)	-49.534	-66.559	-83.732
	Monitoraggio (€)	-217.085	-291.698	-366.961
	Farmaci (€)	190.290	255.693	321.666
Emilia Romagna	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	3.914	3.944	3.970
	Costi totali (€)	-2.392	-3.214	-4.042
	Eventi (€)	-37.581	-50.498	-63.527
	Monitoraggio (€)	-109.183	-146.709	-184.562
	Farmaci (€)	144.372	193.993	244.047
FVG	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	1.092	1.101	1.108
	Costi totali (€)	-33.001	-44.343	-55.785
	Eventi (€)	-10.490	-14.095	-17.732
	Monitoraggio (€)	-62.809	-84.396	-106.172
	Farmaci (€)	40.298	54.148	68.119
Lazio	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	4.969	5.008	5.040
	Costi totali (€)	-73.519	-98.787	-124.277
	Eventi (€)	-47.710	-64.108	-80.649
	Monitoraggio (€)	-209.091	-280.956	-353.448
	Farmaci (€)	183.282	246.277	309.820
Liguria	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	1.399	1.410	1.419
	Costi totali (€)	-19.920	-26.767	-33.674
	Eventi (€)	-13.437	-18.055	-22.714
	Monitoraggio (€)	-58.102	-78.072	-98.216
	Farmaci (€)	51.619	69.360	87.256
Lombardia	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	8.758	8.826	8.882
	Costi totali (€)	-154.019	-206.956	-260.355
	Eventi (€)	-84.087	-112.988	-142.141
	Monitoraggio (€)	-392.961	-528.023	-664.263
	Farmaci (€)	323.029	434.055	546.049
Marche	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	1.382	1.392	141
	Costi totali (€)	-10.195	-13.700	-17.235
	Eventi (€)	-13.265	-17.825	-22.424
	Monitoraggio (€)	-47.890	-64.350	-80.954
	Farmaci (€)	50.960	68.475	86.143
Molise	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	280	282	284
	Costi totali (€)	-3.972	-5.337	-6.713
	Eventi (€)	-2.690	-3.615	-4.547
	Monitoraggio (€)	-11.616	-15.608	-19.635
	Farmaci (€)	10.334	13.886	17.469
Piemonte	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	3.911	3.941	3.967
	Costi totali (€)	-58.623	-78.772	-99.097
	Eventi (€)	-37.552	-50.458	-63.477
	Monitoraggio (€)	-165.330	-222.155	-279.475
	Farmaci (€)	144.259	193.841	243.855

continua >

> segue

		1 anno	2 anno	3 anno
Puglia	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	3.622	3.650	3.674
	Costi totali (€)	-53.588	-72.007	-90.587
	Eventi (€)	-34.776	-46.729	-58.786
	Monitoraggio (€)	-152.410	-204.794	-257.635
	Farmaci (€)	133.598	179.516	225.834
Sardegna	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	1.467	1.478	1.488
	Costi totali (€)	-22.540	-30.288	-38.102
	Eventi (€)	-14.083	-18.923	-23.806
	Monitoraggio (€)	-62.558	-84.060	-105.748
	Farmaci (€)	54.101	72.695	91.452
Sicilia	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	4.471	4.505	4.534
	Costi totali (€)	-66.145	-88.880	-111.812
	Eventi (€)	-42.925	-57.678	-72.560
	Monitoraggio (€)	-188.121	-252.779	-318.000
	Farmaci (€)	164.901	221.577	278.748
Toscana	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	3.302	3.328	3.349
	Costi totali (€)	-42.522	-57.138	-71.881
	Eventi (€)	-31.703	-42.600	-53.591
	Monitoraggio (€)	-132.611	-178.190	-224.167
	Farmaci (€)	121.792	163.652	205.877
Trento	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	474	478	481
	Costi totali (€)	-7.409	-9.957	-12.525
	Eventi (€)	-4.553	-6.118	-7.696
	Monitoraggio (€)	-20.346	-27.340	-34.394
	Farmaci (€)	17.490	23.501	29.565
Umbria	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	792	799	804
	Costi totali (€)	-11.061	-14.863	-18.699
	Eventi (€)	-7.608	-10.223	-12.861
	Monitoraggio (€)	-32.682	-43.915	-55.246
	Farmaci (€)	29.229	39.275	49.408
Valle d'Aosta	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	114	115	116
	Costi totali (€)	-2.083	-2.798	-3.520
	Eventi (€)	-1.098	-1.475	-1.855
	Monitoraggio (€)	-5.201	-6.989	-8.792
	Farmaci (€)	4.216	5.666	7.127
Veneto	Pazienti eleggibili al trattamento (n.)	4.365	4.399	4.427
	Costi totali (€)	-58.027	-77.971	-98.088
	Eventi (€)	-41.910	-56.315	-70.845
	Monitoraggio (€)	-177.120	-237.996	-299.403
	Farmaci (€)	161.003	216.340	272.160

Tabella II. Totale differenza costi scenario con rivaroxaban vs scenario senza rivaroxaban nell'EP – ipotesi base (uptake rivaroxaban: 12% anno 1, 16% anno 2 e 20% anno 3)

BIBLIOGRAFIA

1. Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 943-53; <http://dx.doi.org/10.1592/phco.29.8.943>
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. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-8; <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
4. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism Study. A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x>
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93; <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.6.585>
6. Aylin P, Bottle A, Kirkwood G, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in England: 1996/7 to 2005/6. *Clin Med* 2008; 8: 388-92; <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.8-4-388>
7. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7; <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001>
8. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8; <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.6.761>
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. ; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 160-98; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0670>
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 419-94; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>
11. Wittkowsky AK. Effective anticoagulation therapy: defining the gap between clinical studies and clinical practice. *Am J Manag Care* 2004; 10 (Suppl): 297-306
12. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 51-60
13. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulation therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893; <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00007>
14. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from European Heart Rhythm Association, endorsed by European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13: 723-46; <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eur126>
15. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al; American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Ed). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 257-298; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0674>
16. Becattini C, Lignali A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drug Des Devel Ther* 2010; 25: 49-60; <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S6074>
17. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 15-20; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-241851>
18. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 234-56; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0673>
19. Xarelto® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
20. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
21. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
22. Pradelli L, Iannazzo S, Zaniolo O, et al. Organization and estimated patient-borne costs of oral anticoagulation therapy in Italy: results from a survey. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8: 119-28; <http://dx.doi.org/10.2165/11313890-000000000-00000>
23. van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, et al. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 829-37; <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.879439>
24. Degli Esposti L, Didoni G, Simon T, et al. Analysis of disease patterns and cost of treatments for prevention of deep venous thrombosis after total knee or hip replacement: results from the Practice Analysis of Thromboprophylaxis

- after Orthopaedic Surgery (PATHOS) study. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 1-7; <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S39978>
25. Le Prestazioni di Ricovero Ospedaliero. Rapporto sui costi. Indagine 2010. Regione Umbria
 26. 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>
 27. Roggeri A, Gnani R, Dalmaso M, et al. Resource consumption and healthcare costs of acute coronary syndrome: a retrospective observational administrative database analysis. *Crit Pathw Cardiol* 2013; 12: 204-9; <http://dx.doi.org/10.1097/HPC.0b013e3182a78c06>
 28. Fattore G, Torbica A, Susi A, et al. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC Neurology* 2012; 12: 137; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-12-137>
 29. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-51; <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut083>
 30. 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
 31. Palareti G, Ageno W, Ferrari A., et al. Clinical management of rivaroxaban-treated patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 655-67; <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2013.773310>
 32. Farmadati Italia. Banche Dati del Farmaco, Parafarmaco e Dispositivo Medico.
 33. Modalità e condizioni di impiego del medicinale «PHT Eparine». GU Serie Generale n.175 del 27-7-2013
 34. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, Dati SDO 2012. Tavola 2.2.6 - Descrizione dell'attività per DRG (versione 24) – Attività per Acuti in Regime ordinario. Anno 2012