

NUOVE EVIDENZE
SCIENTIFICHE
ED ECONOMICHE
A SUPPORTO
DI RIVAROXABAN

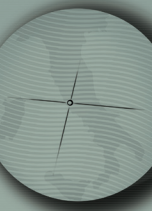
AUTHORS' AFFILIATIONS

Anna Maria Ferriero, Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Stefano Capri

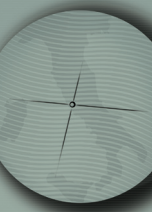
Scuola di Economia e Management, Università Cattaneo-LIUC, Castellanza



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 1

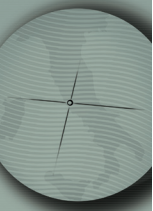
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH





Indice

1	CAPITOLO 1 NUOVE EVIDENZE SCIENTIFICHE A SUPPORTO DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DI RIVAROXABAN <i>Anna Maria Ferriero</i>	1
2	CAPITOLO 2 IMPATTO ECONOMICO DI RIVAROXABAN NEL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE <i>Stefano Capri</i>	16



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Nuove evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia e della sicurezza di rivaroxaban

Anna Maria Ferriero

INTRODUZIONE

Rivaroxaban è un anticoagulante a monosomministrazione orale giornaliera capace di inibire, in modo diretto e altamente selettivo, l'attività enzimatica del fattore X attivato (FXa) della cascata della coagulazione [1].

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato la rimborsabilità del farmaco, per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio [2];
- prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio [3];
- trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e prevenzione della TVP recidivante e dell'Embolia Polmonare (EP) dopo TVP acuta nell'adulto [3];
- trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto [4].

Nel 2016, infine, in virtù delle evidenze scientifiche a disposizione, l'AIFA ha espresso parere favorevole all'inclusione del trattamento dei pazienti sottoposti a cardioversione, per la «Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età' ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio» estendendone la rimborsabilità [5].

Il presente documento fa seguito ad una precedente valutazione di Health Technology

Assessment (HTA), realizzata nel 2013, sull'utilizzo di rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con Fibrillazione Atriale (FA) [1] e si pone come obiettivo quello di aggiornare la precedente versione del report - già oggetto di pubblicazione - alla luce delle nuove evidenze scientifiche a disposizione, emergenti dalla reale pratica clinica e relative all'utilizzo di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA, nel trattamento della TVP e dell'EP e nel trattamento di pazienti affetti da FANV che devono andare incontro o sono stati sottoposti in emergenza ad una procedura di cardioversione.

Prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: evidenze real-life

La FA è la più frequente aritmia cardiaca sostenuta, con una prevalenza di circa 1,5 - 3% nella popolazione generale [6-8]. Nel 2010, a livello mondiale, il numero stimato di uomini e donne con FA era 20,9 e 12,6 milioni, rispettivamente, con tassi di incidenza e prevalenza più elevati nei Paesi sviluppati. Entro il 2030 si prevede che nell'Unione Europea i pazienti con FA saranno 14-17 milioni, con 120.000-215.000 nuove diagnosi per anno [8]. La FA è indipendentemente associata ad un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause di due volte nelle donne e 1,5 negli uomini [8] e a un aumento del rischio di ictus, in caso di FANV, di circa 5 volte [9]. Rischio che può essere ridotto attraverso la somministrazione di un'adeguata terapia anticoagulante [1,7].

A tal proposito, sebbene le evidenze scientifiche a supporto dell'uso dell'anticoagulazione per la prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da FA siano derivate inizialmente dalla terapia con antagonisti della Vitamina K (VKA), trial

TABELLA 1

RACCOMANDAZIONI DELLA EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY PER LA PREVENZIONE DELL'ICTUS IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE			
RACCOMANDAZIONE	CLASSE DI RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	
La terapia anticoagulante orale per prevenire il tromboembolismo è indicata per tutti i pazienti uomini affetti da FA con punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	I	A	
La terapia anticoagulante orale per prevenire il tromboembolismo è indicata per tutte le pazienti donne affette da FA con punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	I	A	
La terapia anticoagulante orale per prevenire il tromboembolismo dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti uomini affetti da FA con punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, in considerazione delle caratteristiche individuali e delle preferenze del paziente.	IIa	B	
La terapia anticoagulante orale per prevenire il tromboembolismo dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti donne affette da FA con punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2, in considerazione delle caratteristiche individuali e delle preferenze del paziente.	IIa	B	
La terapia con VKA (INR 2,0 – 3,0 o superiore) è raccomandata per la prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da AF con stenosi mitralica da moderata a grave o valvole cardiache meccaniche.	I	B	
Quando viene iniziata l'anticoagulazione orale in un paziente affetto da FA che è eleggibile al trattamento con un NAO (apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban), si raccomanda di preferire un NAO rispetto a un VKA.	I	A	
Quando i pazienti vengono trattati con un VKA, il TTR dovrebbe essere mantenuto il più alto possibile e monitorato attentamente.	I	A	
I pazienti affetti da FA già in trattamento con un VKA possono essere presi in considerazione per un trattamento con un NAO se il TTR non è ben controllato nonostante una buona aderenza o su preferenza del paziente senza controindicazioni ai NAO (per esempio: valvola protesica).	IIb	A	
Le combinazioni di anticoagulanti orali e inibitori piastrinici aumentano il rischio di sanguinamento e dovrebbero essere evitate nei pazienti affetti da FA senza nessun'altra indicazione per inibizione piastrinica.	III (danno)	B	
In pazienti maschi o femmine con FA senza ulteriori fattori di rischio per ictus, la terapia anticoagulante o antiaggregante non è raccomandata per la prevenzione dell'ictus.	III (danno)	B	
La monoterapia antiaggregante non è raccomandata per la prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FA, indipendentemente dal rischio di ictus.	III (danno)	A	
I NAO (apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban) non sono raccomandati nei pazienti con valvole cardiache meccaniche (Livello di evidenza B) o stenosi mitralica da moderata a grave (Livello di prove C).	III (danno)	B	C

FA = Fibrillazione Atriale

VKA = Antagonisti della Vitamina K

NAO = Nuovi Anticoagulanti Orali

TTR = Tempo in Range Terapeutico

Modificata da: [8]

clinici randomizzati hanno mostrato - come ampiamente trattato nel precedente report di HTA - che i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) sono altrettanto efficaci e più sicuri rispetto ai

VKA per la prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV [1,7].

Pertanto, le ultime Linee Guida inerenti la gestione della FA, pubblicate ad agosto

2016 dalla European Society of Cardiology (ESC) raccomandano l'utilizzo dei NAO nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV (Tabella 1) [8].

Ferma restando, tuttavia, l'efficacia dimostrata in un contesto sperimentale, gli studi di fase III hanno criteri di inclusione selettivi e la riproducibilità dei loro risultati deve essere valutata in popolazioni più ampie osservate nella reale pratica clinica. Su richiesta dell'European Medicines Agency (EMA), ad esempio, l'utilizzo di rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV è stato valutato in un ampio studio di fase IV denominato XANTUS (*Xarelto® for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation*) [7]. *L'efficacia real life di Xarelto®, inoltre, è stata analizzata anche nello studio americano REVISIT-US (Real-world Evidence on Stroke prevention In patients with aTrial fibrillation in the United States)* [9].

XANTUS - Xarelto® for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation [7]

XANTUS è stato il primo studio osservazionale, non-interventistico, prospettico, internazionale che ha analizzato l'uso di rivaroxaban in contesti real life.

Lo studio ha valutato il profilo di sicurezza e, secondariamente, di efficacia di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV nella pratica clinica.

Gli outcome primari dello studio hanno riguardato la sicurezza di rivaroxaban, in termini di sanguinamenti maggiori - definiti secondo i criteri della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) - mortalità per tutte le cause e qualunque altro evento avverso.

Gli outcome secondari hanno incluso eventi tromboembolici sintomatici (ictus, embolia sistemica non a carico del sistema nervoso centrale, attacco ischemico transitorio e infarto del miocardio) e sanguinamenti non-maggiori (definiti come qualsiasi episodio di sanguinamento che non soddisfi i criteri di sanguinamento maggiore).

Ulteriori outcome includevano la persistenza del trattamento, la soddisfazione del paziente (rilevata mediante questionari standardizzati), l'utilizzo di risorse sanitarie e altre informazioni sull'interruzione del trattamento e sugli altri interventi, come la gestione degli episodi di sanguinamento e ictus.

Tra giugno 2012 e dicembre 2013 sono stati

identificati 10.934 pazienti (con età media pari a 71,5 anni), 6.785 dei quali sono stati arruolati da 311 centri in Europa, Israele e Canada. Dopo l'esclusione di un paziente che non aveva assunto rivaroxaban, l'analisi è stata eseguita su 6.784 pazienti (il 78,7% assumeva una compressa di rivaroxaban da 20 mg al giorno e il 20,8% una da 15 mg al giorno). Il periodo medio di osservazione è stato di 329 giorni.

Alla baseline il valore medio dell'indice CHADS2 è stato pari a 2 mentre il valore CHA2-DS2-VASc medio è stato pari a 3,4; si tratta di valori più vicini a quelli che si riscontrano nella pratica clinica rispetto alla popolazione ad alto rischio arruolata nello studio ROCKET AF.

Nella coorte osservata il numero totale di sanguinamenti maggiori, eventi tromboembolici e mortalità per tutte le cause è risultato basso ed è aumentato progressivamente nel tempo (Figura 1).

Nella maggior parte dei pazienti (96,1%) non si è verificato alcun evento relativo a mortalità per tutte le cause, sanguinamenti maggiori, embolia sistemica/ictus (Figura 2), mentre eventi avversi si sono verificati nel 39,9% dei pazienti (2.709 pazienti) e nel 17,7% (1.200 pazienti) si sono manifestati eventi avversi gravi.

La Tabelle 2 e 3 mostrano, rispettivamente, gli eventi e le cause di morte osservati durante il periodo di trattamento.

L'incidenza di eventi emorragici maggiori è aumentata con l'età e ha mostrato un tasso pari a:

- 0,9 eventi per 100 anni/paziente in pazienti con età < 65 anni;
- 1,7 eventi per 100 anni/paziente in pazienti ≥ 65 anni e ≤ 75;
- 3,2 eventi per 100 anni/paziente in pazienti con età > 75 anni.

L'incidenza, invece, di emorragie maggiori fatali è risultata pari a 0,2 eventi per 100 anni/paziente.

Con riferimento agli eventi tromboembolici sintomatici (ictus/embolia sistemica, attacco ischemico transitorio, infarto del miocardio) si sono verificati rispettivamente 0,8 - 0,5 e 0,4 eventi per 100 anni/paziente.

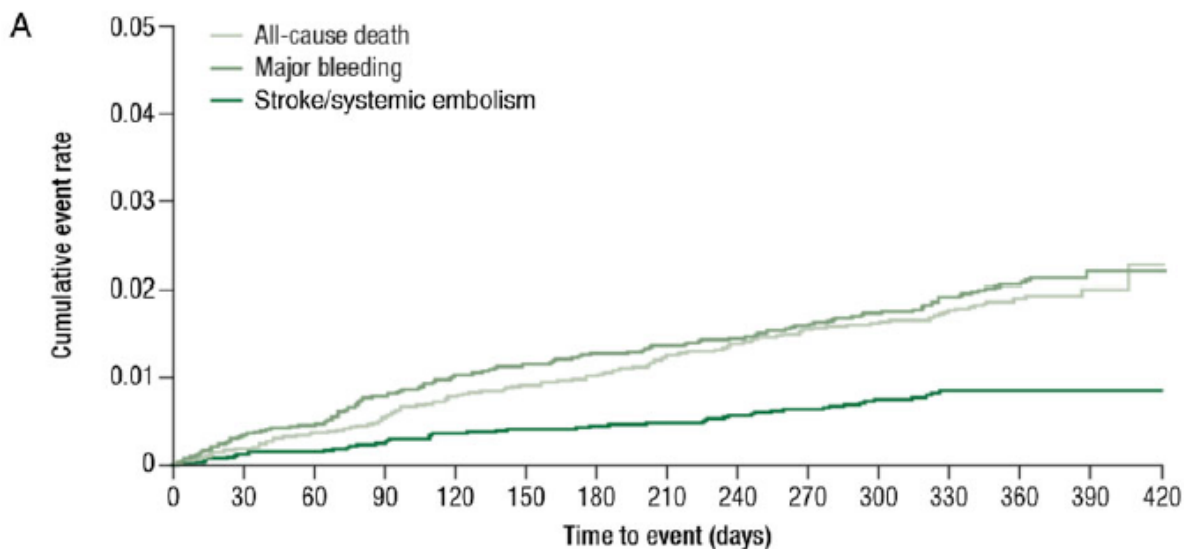
Analizzando gli outcome in funzione ai valori di CHADS2 e CHA2-DS2-VASc si è osservato che il numero dei eventi è generalmente aumentato con l'aumentare del punteggio di rischio (Figura 3).

Si sono rilevati, inoltre, tassi di incidenza più alti per la dose da 15 mg rispetto alla dose da 20 mg:

- emorragie maggiori: 3,1 vs 1,8 eventi per 100 anni/paziente;

FIGURA 1

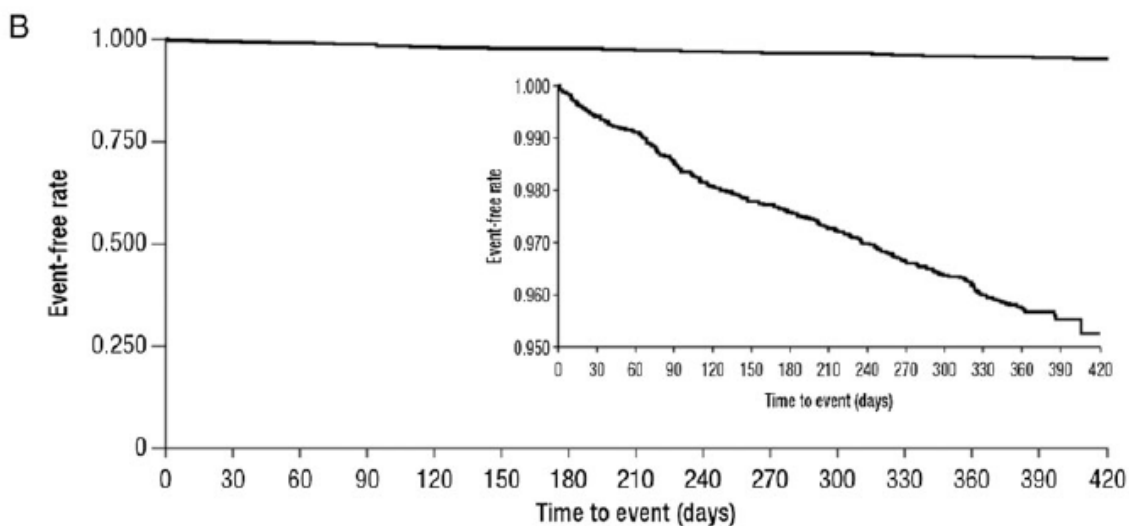
TASSI CUMULATIVI (KAPLAN-MEIER) DI EVENTI EMERGENTI NEL PERIODO DI TRATTAMENTO (MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE, EMORRAGIE MAGGIORI, EMBOLIA SISTEMICA/ICTUS)



Tratta da: [7]

FIGURA 2

TASSO DI TEMPO LIBERO DA EVENTI EMERGENTI CON IL NEL PERIODO DI TRATTAMENTO (MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE, EMORRAGIE MAGGIORI, EMBOLIA SISTEMICA/ICTUS)



Tratta da: [7]

- mortalità per tutte le cause: 3,7 vs 1,4 eventi per 100 anni/paziente;
- eventi tromboembolici: 2,3 vs 1,6 eventi per 100 anni/paziente.

Ciò potrebbe indicare, come gli stessi Autori argomentano, che la scelta del dosaggio potrebbe essere stata basata su altri parametri oltre alla funzionalità renale.

La persistenza al trattamento è rimasta alta

durante il periodo di osservazione (1 anno) con un tasso di interruzione del trattamento pari al 20,1% e il principale motivo di interruzione è stato legato a manifestarsi di un evento avverso. Il tasso di soddisfazione da parte dei pazienti verso il trattamento è stato pari al 75,1%.

In conclusione, lo studio XANTUS rappresenta il primo e ad oggi unico studio prospettico, osservazionale, internazionale,

TABELLA 2

 TIPOLOGIA ED INCIDENZA DI EVENTI
AVVERSI RILEVATI NELLO STUDIO

	Rivaroxaban (N = 6784)	
	Incidence proportion, n (%)	Incidence rate, events per 100 patient-years (95% CI)
All-cause death	118 (1.7)	1.9 (1.6–2.3)
Thromboembolic events (stroke, SE, TIA, and MI)	108 (1.6)	1.8 (1.5–2.1)
Stroke/SE	51 (0.8)	0.8 (0.6–1.1)
Stroke	43 (0.6)	0.7 (0.5–0.9)
Primary haemorrhagic	11 (0.2)	
Primary ischaemic	32 (0.5)	
Haemorrhagic transformation	3 (<0.05)	
No haemorrhagic transformation	29 (0.4)	
Uncertain	0	
SE	8 (0.1)	0.1 (0.1–0.3)
TIA	32 (0.5)	0.5 (0.4–0.7)
MI	27 (0.4)	0.4 (0.3–0.6)
Major bleeding	128 (1.9)	2.1 (1.8–2.5)
Fatal	12 (0.2)	0.2 (0.1–0.3)
Critical organ bleeding	43 (0.6)	0.7 (0.5–0.9)
Intracranial haemorrhage	26 (0.4)	0.4 (0.3–0.6)
Intraparenchymal	6 (0.1)	
Subarachnoid	5 (0.1)	
Intraventricular	6 (0.1)	
Subdural haematoma	6 (0.1)	
Epidural haematoma	1 (<0.05)	
Haemorrhagic transformation of ischaemic stroke	3 (<0.05)	
Missing	2 (<0.05)	
Mucosal bleeding ^a	60 (0.9)	1.0 (0.7–1.3)
Gastrointestinal	52 (0.8)	0.9 (0.6–1.1)
Haemoglobin decrease ≥ 2 g/dL ^b	52 (0.8)	0.9 (0.6–1.1)
Transfusion of ≥ 2 units of packed red blood cells or whole blood ^c	53 (0.8)	0.9 (0.6–1.1)
Non-major bleeding events	878 (12.9)	15.4 (14.4–16.5)

Tratta da: [7]

effettuato con un NAO nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV in ambito real-life completando, così, i dati provenienti dagli studi clinici registrativi.

I dati presentati, riportati anche in scheda tecnica, sottolineano come l'incidenza di ictus e di sanguinamenti maggiori nella pratica clinica quotidiana risulta essere inferiore rispetto a quanto osservato negli studi clinici.

REVISIT-US - Real-world EVIDence on

TABELLA 3

 CAUSE DI MORTE RILEVATE DURANTE
IL PERIODO DI TRATTAMENTO

Adjudicated causes of death	Number of patients (N = 118 ^a), n (%)
Cardiovascular	49 (41.5)
Cardiac decompensation, heart failure	24 (20.3)
Sudden or unwitnessed death	14 (11.9)
MI	6 (5.1)
Non-haemorrhagic stroke	4 (3.4)
Dysrhythmia	1 (0.8)
Venous thromboembolism	0
Other vascular event	0
Cancer	23 (19.5)
Other	16 (13.6)
Bleeding	12 (10.2)
Extracranial haemorrhage	5 (4.2)
Intracranial bleeding	7 (5.9)
Infectious disease	10 (8.5)
Unexplained	9 (7.6)

MI, myocardial infarction.

^aMultiple reasons were recorded for the cause of treatment-emergent adjudicated death of some patients.

Tratta da: [7]

Stroke prevention In patients with a Trial fibrillation in the United States [9]

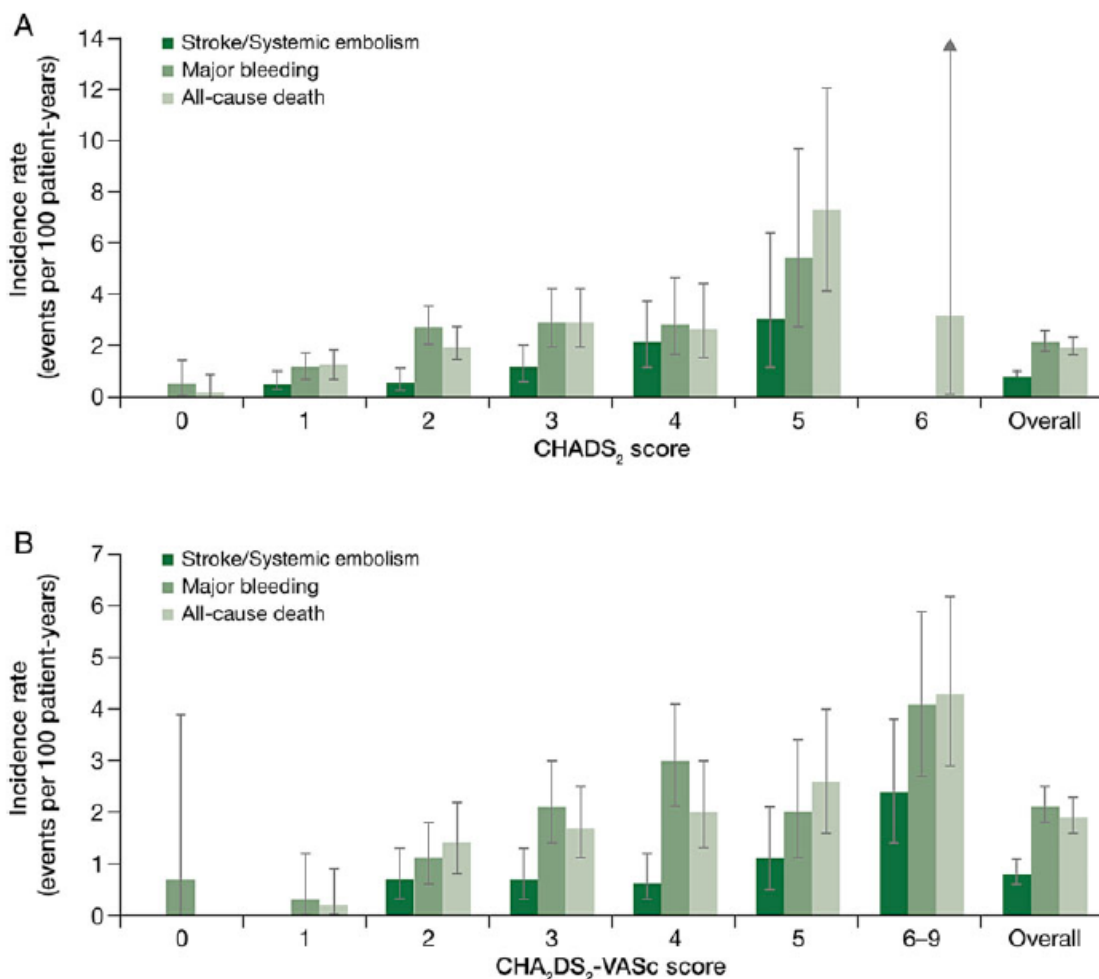
Lo studio REVISIT-US è un'analisi retrospettiva di dati sanitari, condotta sul database statunitense MarketScan, nato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impiego nella vita reale della terapia con rivaroxaban o con apixaban rispetto a warfarin in pazienti adulti con FANV naïve per i NAO, al fine di monitorare il verificarsi di ictus ischemico ed emorragia intracranica (in maniera composita e non).

I pazienti analizzati nello studio REVISIT US avevano punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , copertura medica continua per 180 giorni o più e almeno due codici diagnostici secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie – Nona Edizione (ICD-9) di FANV. I criteri di esclusione hanno compreso precedente storia di ictus, embolia sistemica o emorragia intracranica.

Ogni paziente eleggibile a rivaroxaban o ad apixaban è stato accoppiato 1:1 a un paziente in terapia con warfarin, attraverso la metodologia del propensity score, sulla base di una serie di variabili (quali ad esempio caratteristiche demografiche, punteggio CHA₂DS₂-VASc, utilizzo di farmaci, patologie e altro) in modo da ridurre quanto più possibile le differenze alla baseline tra le coorti in studio. Sono state condotte due differenti

FIGURA 3

OUTCOMES DELLO STUDIO XANTUS IN FUNZIONE DEGLI SCORE CHADS₂ E CHA₂-DS₂-VASC



Tratta da: [7]

analisi: rivaroxaban vs warfarin e apixaban vs warfarin. Pertanto, partendo da 38.831 pazienti eleggibili secondo i criteri di inclusione definiti e accoppiando le coorti secondo la metodologia sopra descritta, 11.411 pazienti in terapia con warfarin sono stati confrontati con 11.411 pazienti in terapia con rivaroxaban e 4.083 pazienti in terapia con apixaban sono stati confrontati con altrettanti pazienti in terapia con warfarin utilizzando i dati del database statunitense relativi al periodo compreso fra il 1° gennaio 2012 e il 31 ottobre 2014.

Risultati dell'analisi rivaroxaban vs warfarin

Nel contesto real life dello studio REVISIT

US, con riferimento all'endpoint composito di emorragia intracranica o ictus ischemico, rivaroxaban ha mostrato una riduzione del numero di eventi del 39% (IC95% 18-55%) rispetto a warfarin.

Inoltre:

- il tasso annuo di incidenza di ictus ischemico con rivaroxaban è stato dello 0,54% contro lo 0,83% con warfarin (HR=0,71; IC al 95% 0,47-1,07);
- il tasso annuo di incidenza di emorragia intracranica con rivaroxaban è stato dello 0,49% contro lo 0,96% con warfarin (HR=0,53; IC al 95% 0,35-0,79);
- rivaroxaban è stato associato a una riduzione non significativa del 29% del rischio di ictus ischemico

accompagnata a una riduzione statisticamente significativa del 47% del rischio di emorragia intracranica rispetto a warfarin (Tabella 4).

Questi risultati confermano il profilo rischio-beneficio positivo di rivaroxaban, in linea con lo studio clinico di Fase III ROCKET AF e quelli dello studio prospettico non-interventistico XANTUS.

Nello studio di Fase III ROCKET AF rivaroxaban è stato associato a un'analogia percentuale di ictus ischemico rispetto a warfarin (1,6% annuo con rivaroxaban contro 1,6% annuo con warfarin) e percentuali significativamente inferiori di emorragia intracranica con rivaroxaban rispetto a warfarin (rispettivamente, 0,5% annuo contro 0,7% annuo) (HR=0,67; IC al 95% 0,47-0,93).

Risultati dell'analisi apixaban vs warfarin

Per quanto riguarda apixaban, sono stati




identificati 18.591 pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione previsti dallo studio e altrettanti nel braccio di confronto con warfarin. Le coorti definitive, dopo l'accoppiamento realizzato sempre secondo la metodologia del propensity score, hanno incluso 4.083 sia per apixaban che per warfarin.

Relativamente all'endpoint composito di emorragia intracranica e ictus ischemico, apixaban ha evidenziato una riduzione del rischio del 37% rispetto a warfarin. Questo risultato deriva dalla combinazione di due outcome differenti. Analizzando, infatti, singolarmente le componenti dell'endpoint, si osserva una riduzione statisticamente significativa del rischio di emorragia intracranica, pari al 62% (8 eventi per apixaban vs 19 per warfarin), ma un aumento non significativo del rischio di ictus ischemico pari al 13% (12 eventi per apixaban vs 10 per warfarin) nei pazienti in terapia con apixaban rispetto a quelli trattati con warfarin (Tabella 5).

In conclusione, lo studio REVISIT-US

TABELLA 4

RIVAROXABAN VS WARFARIN: INCIDENZA DI EMORRAGIE INTRACRANICHE E/O ICTUS ISCHEMICO ALL'INTERNO DELLO STUDIO REVISIT-US




	Rivaroxaban Rate (%/year)	Warfarin Rate (%/year)	HR (95% CI) rivaroxaban vs. warfarin	HR (95% CI) rivaroxaban vs. warfarin
ICH	0.49	0.96	0.53 (0.35–0.79)	
Ischemic stroke	0.54	0.83	0.71 (0.47–1.07)	
Combined	0.95	1.60	0.61 (0.45–0.82)	

0.125 0.25 0.5 1 2 4
Favors rivaroxaban Favors warfarin

Tratta da: [9]

TABELLA 5

APIXABAN VS WARFARIN: INCIDENZA DI EMORRAGIE INTRACRANICHE E/O ICTUS ISCHEMICO ALL'INTERNO DELLO STUDIO REVISIT-US

	Apixaban Rate (%/year)	Warfarin Rate (%/year)	HR (95% CI) apixaban vs. warfarin	HR (95% CI) apixaban vs. warfarin
ICH	0.38	0.97	0.38 (0.17–0.88)	
Ischemic stroke	0.56	0.51	1.13 (0.49–2.63)	
Combined	0.89	1.44	0.63 (0.35–1.12)	

0.125 0.25 0.5 1 2 4
Favors apixaban Favors warfarin

Tratta da: [9]

ha mostrato, attraverso l'analisi di database amministrativi, che l'uso sia di rivaroxaban che di apixaban in pazienti con FANV è associato, nella pratica clinica, a una significativa riduzione del rischio di emorragia intracranica (47% e 62%, rispettivamente) rispetto alla terapia con warfarin. In entrambi i casi, la riduzione del rischio è risultata essere superiore rispetto a quanto osservato in contesti sperimentali; infatti, nel trial ROCKET-AF rivaroxaban ha mostrato una riduzione del rischio di emorragia intracranica del 33% rispetto a warfarin, mentre nel trial ARISTOTLE la riduzione del rischio di emorragia intracranica da parte di apixaban rispetto a warfarin è stata del 58%.

Con rivaroxaban si è assistito, inoltre, anche a una riduzione del rischio di ictus ischemico, in linea con i risultati dello studio ROCKET-AF; al contrario, con apixaban il rischio è risultato in leggero aumento.

Rivaroxaban per il trattamento della Trombosi Venosa Profonda e dell'Embolia Polmonare: lo studio XALIA (*XA inhibition with rivaroxaban for Long-term and Initial Anticoagulation in venous thromboembolism*) [10]

Il tromboembolismo venoso (TEV), comprendente TVP ed EP, è la terza patologia cardiovascolare più comune al mondo, con un'incidenza di 1-2 casi per mille nella popolazione generale e aumento del rischio con l'età. Fino a poco tempo fa, il trattamento standard per la maggior parte dei casi di TEV comprendeva l'utilizzo di agenti parenterali - quali eparina a basso peso molecolare (EBPM) - e i VKA, con un target di INR compreso tra 2,0 e 3,0. In tempi più recenti, invece, trial randomizzati di fase III hanno fornito evidenze a supporto dell'efficacia dei NAO diretti quali apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban per il trattamento acuto e a lungo termine del TEV [10] e le ultime Linee Guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) raccomandano l'utilizzo dei NAO come farmaci di prima scelta nel trattamento del TEV [11].

In particolar modo, lo studio di fase III EINSTEIN DVT, pubblicato nel 2010, ha mostrato che una terapia orale con un singolo farmaco, quale rivaroxaban, risulta essere efficace e sicura quanto la terapia convenzionale basata sulla somministrazione di EBPM e VKA nel trattamento della TVP e per la prevenzione

secondaria del TEV ricorrente [10].

A seguito di ciò, nel 2011 rivaroxaban è stato il primo NAO ad essere approvato da EMA per il trattamento della TVP e per la prevenzione secondaria del TEV recidivante. Tuttavia, dopo aver accertato l'efficacia e la sicurezza in contesti sperimentali, su richiesta di EMA, pochi mesi dopo l'immissione in commercio di rivaroxaban è iniziato lo studio XALIA (*XA inhibition with rivaroxaban for Long-term and Initial Anticoagulation in venous thromboembolism*), primo e ad oggi unico studio di fase IV di un NAO nel TEV il cui obiettivo era quello di confermare, in una popolazione non selezionata, i risultati del trial di fase III.

Si tratta di uno studio multicentrico, internazionale, prospettico, non interventistico su pazienti con diagnosi di TVP trattati con rivaroxaban o con la terapia anticoagulante convenzionale (trattamento iniziale con eparina non frazionata, EBPM o fondaparinux, di solito in associazione con VKA). Criteri di inclusione erano la diagnosi oggettiva di TVP e l'indicazione a ricevere la terapia per almeno tre mesi. La presenza di EP in una fase iniziale è stata considerata come criterio di esclusione, tuttavia, dopo l'approvazione di rivaroxaban anche per quell'indicazione, si è deciso di arruolare nello studio i pazienti con EP concomitante a TVP, escludendo, invece, i pazienti con sola EP.

L'analisi principale dello studio XALIA aveva lo scopo di confrontare con la terapia tradizionale i pazienti trattati con rivaroxaban secondo lo schema utilizzato nello studio EINSTEIN DVT, che prevedeva l'inizio dell'anticoagulante dopo non oltre 48 ore di eventuale precedente terapia con EBPM.

Gli outcome primari dello studio sono stati l'incidenza di eventi avversi emergenti con il trattamento (sanguinamenti maggiori e TEV recidivanti) e la mortalità per tutte le cause.

Gli outcome secondari hanno incluso: eventi avversi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, ictus, infarto del miocardio, angina instabile, sindrome coronarica acuta); altri eventi tromboembolici sintomatici (sindrome di Budd-Chiari, trombosi retinica venosa, trombosi della vena porta, trombosi associata a catetere, trombosi degli arti superiori); utilizzo di risorse sanitarie (ricoveri ospedalieri e durata di degenza); soddisfazione per il trattamento riferita dai pazienti; aderenza al trattamento; altri eventi avversi.

Tra giugno 2012 e marzo 2014 lo studio

ha arruolato 5.142 pazienti in 21 paesi del mondo, tra cui l'Italia; di questi, sono stati esclusi dall'analisi 6 pazienti che non avevano assunto nessuno dei farmaci in studio e altri 368 pazienti (analizzati separatamente) definiti come "early switchers", ovvero pazienti trattati con EBPM per più di 48 ore, ma meno di 15 giorni. L'analisi primaria, quindi, ha incluso 2.619 pazienti nel gruppo di rivaroxaban e 2.149 nel gruppo della terapia anticoagulante standard.

I risultati dell'analisi mostrano una riduzione della frequenza di sanguinamenti maggiori, recidive di TEV e mortalità per tutte le cause con rivaroxaban rispetto alla terapia standard (Tabelle 6-8). Inoltre, con rivaroxaban non si sono manifestati eventi di sanguinamento fatale, mentre due eventi sono stati rilevati con la terapia standard (Tabella 6).

In aggiunta all'analisi principale, per confrontare l'incidenza degli outcome clinici aggiustando per le differenze della popolazione alla baseline (tra cui l'età, la presenza/assenza di cancro e la compromissione della funzionalità renale) è stata condotta un'ulteriore analisi utilizzando la metodica del propensity score.

L'analisi ha mostrato che:

- l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata dello 0,8% nei pazienti trattati con rivaroxaban e 2,1% nei pazienti trattati con terapia standard (HR 0,77, IC 95% 0,40-1,50; P = 0,44);
- l'incidenza di recidive di TEV è stata di 1,4% vs 2,3%, con rivaroxaban vs terapia standard, rispettivamente (HR 0,91; IC 95% 0,54-1,54; P = 0,72);
- l'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata 0,4% con rivaroxaban vs 3,4% con la terapia standard (HR 0,51 IC 95% 0,24 - 1,07; P = 0,074) (Tabella 9 e Figura 4).

Un altro dato di interesse che è emerso dallo studio riguarda l'ospedalizzazione e la durata del ricovero. Lo studio, infatti, ha mostrato che la frequenza dei ricoveri in ospedale, così come la durata di degenza sono inferiori in pazienti trattati con rivaroxaban rispetto alla terapia tradizionale, in linea con quanto emerso nello studio registrativo EINSTEIN DVT [10,12]. Considerando che l'assistenza ospedaliera è tra le principali voci di assorbimento di risorse economiche, l'utilizzo di rivaroxaban potrebbe comportare un risparmio notevole per il SSN. La riduzione degli accessi alle strutture sanitarie, inoltre, potrebbe avere un impatto positivo anche sulla gestione dei pazienti che, come ampiamente trattato nella precedente valutazione di Health Technology Assessment [1], rappresenta un aspetto di rilevanza primaria in corso di terapia anticoagulante.

Inoltre, l'analisi aggiustata secondo il propensity score ha mostrato che il profilo

TABELLA 6

INCIDENZA SANGUINAMENTI MAGGIORI ED EVENTI AVVERSI NELLO STUDIO XALIA:
RIVAROXABAN VS TERAPIA ANTICOAGULANTE STANDARD

	RIVAROXABAN	TERAPIA ANTICOAGULANTE STANDARD
Episodio di sanguinamento maggiore		
Qualsiasi	19 (0,7%)	48 (2,3%)
Fatale	0	2 (0,1%)
Gastrointestinale	3 (0,1%)	18 (0,8%)
Sistema Nervoso Centrale	6 (0,2%)	5 (0,2%)
Qualsiasi sanguinamento riportato dai ricercatori	298 (11,4%)	218 (10,1%)
Eventi avversi		
Qualsiasi evento emerso durante il trattamento	944 (36,0%)	805 (37,5%)
Qualsiasi evento grave emerso durante il trattamento	278 (10,6%)	388 (18,1%)
Qualsiasi evento che ha portato alla sospensione del farmaco in studio	157 (6,0%)	120 (5,6%)
Qualsiasi evento che ha determinato un ricovero ospedaliero o un prolungamento della degenza	235 (9,0%)	318 (14,8%)

Modificata da: [10]

TABELLA 7

INCIDENZA E TIPI DI TEV RICORRENTE POST TRATTAMENTO NELLO STUDIO XALIA		
	RIVAROXABAN	TERAPIA ANTICOAGULANTE STANDARD
TEV recidivante	37 (1,4%)	55 (2,6%)
Tipo di TEV recidivante		
EP fatale	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Morte in cui l'EP potrebbe non essere esclusa	4 (0,2%)	4 (0,2%)
EP non fatale	17 (0,6%)	17 (0,8%)
TVP ricorrente più EP	1 (<0,1%)	4 (0,2%)
TVP ricorrente	13 (0,5%)	30 (1,4%)
Altro	1 (<0,1%)	0

TEV = Tromboembolismo Venoso; EP = Embolia Polmonare; TVP = Trombosi Venosa Profonda

Modificata da: [10]

TABELLA 8

INDICENZA DELLE PRINCIPALI CAUSE DI MORTE DEI PAZIENTI INCLUSI NELLO STUDIO XALIA		
	Rivaroxaban	Terapia anticoagulante standard
Mortalità per tutte le cause	12 (0,5%)	88 (4,1%)
Morte dovuta a TEV		
EP	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
EP non esclusa	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Morte dovuta a sanguinamento	0	0
Morte dovuta a cancro	6 (0,2%)	61 (2,8%)
Malattia cardiovascolare	1 (<0,1%)	10 (0,5%)
Altro	1 (<0,1%)	13 (0,6%)

TEV = Tromboembolismo Venoso; EP = Embolia Polmonare

Modificata da: [10]

di efficacia e sicurezza di rivaroxaban è sovrapponibile a quello della terapia anticoagulante tradizionale in base ad una serie di caratteristiche dei pazienti, tra cui età, peso corporeo, presenza o assenza di malattia neoplastica alla baseline e diversi livelli di funzionalità renale.

In conclusione, i risultati dello studio XALIA hanno confermato il profilo di efficacia e di sicurezza di rivaroxaban nella pratica clinica, secondo quanto già emerso in modo sperimentale nel trial EINSTEIN DVT [10].

Rivaroxaban in pazienti sottoposti a cardioversione: lo studio X-Vert (eXplore

the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTrial fibrillation scheduled for cardioversion) [6,13]

Come già ricordato, la FA rappresenta la più frequente forma di aritmia cardiaca a livello mondiale e, a causa del rischio ben documentato di ictus e altre complicanze ad essa associate, i pazienti sintomatici possono essere sottoposti a cardioversione farmacologica o elettrica per ripristinare rapidamente il ritmo sinusale. Tuttavia, in assenza di adeguata anticoagulazione, la procedura è associata ad

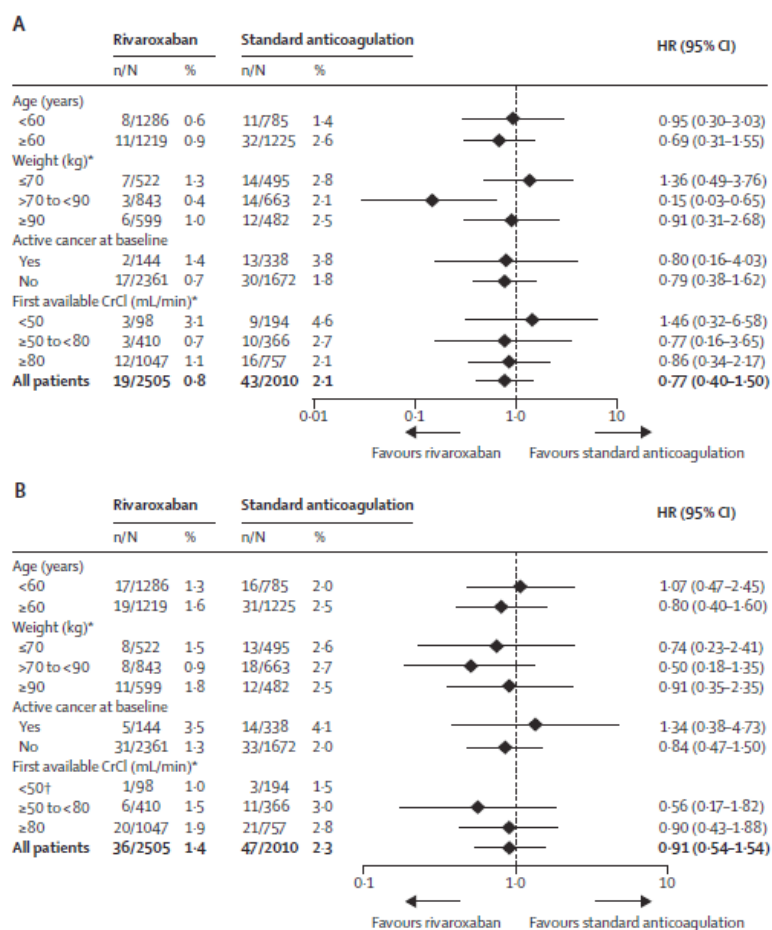
TABELLA 9

 INCIDENZA DI OUTCOME CLINICI NELLO STUDIO XALIA DOPO AGGIUSTAMENTO SECONDO PROPENSITY SCORE:
RIVAROXABAN VS TERAPIA ANTICOAGULANTE STANDARD

	RIVAROXABAN (N = 2.505)	TERAPIA ANTICOAGULANTE STANDARD (N = 2.010)	HAZARD RATIO (IC 95%)	P VALUE
Sanguinamento maggiore	19 (0,8%)	43 (2,1%)	0,77 (0,40 – 1,50)	0,44
Tromboembolismo venoso ricorrente	36 (1,4%)	47 (2,3%)	0,91 (0,54 – 1,54)	0,72
Mortalità per tutte le cause	11 (0,4%)	69 (3,4%)	0,51 (0,24 – 1,07)	0,074
Eventi avversi cardiovascolari maggiori	9 (0,4%)	12 (0,6%)	1,39 (0,53 – 3,64)	0,50
Altri eventi tromboembolici	4 (0,2%)	5 (0,3%)	Non calcolato	Non calcolato

Modificata da: [10]

FIGURA 4

 SICUREZZA ED EFFICACIA DI RIVAROXABAN E DELL'ANTICOAGULAZIONE STANDARD IN SOTTOGRUPPI
DI PAZIENTI SELEZIONATI, DOPO AGGIUSTAMENTO SECONDO PROPENSITY SCORE


Tratta da: [10]

un rischio di complicanze tromboemboliche del 5-7% [6,13]. Pertanto, al fine di ridurre il rischio di questo tipo di complicanze, le più recenti Linee Guida nazionali e internazionali, tra cui le ultime ESC, suggeriscono in pazienti con FA da oltre 48 ore l'uso di una terapia anticoagulante orale per almeno tre settimane prima della procedura e quattro settimane dopo la procedura [6, 8, 13,14].

In alternativa alle tre settimane di anticoagulazione pre-procedurale, è possibile effettuare una cardioversione guidata da ecocardiogramma transesofageo, per escludere una trombosi atriale sinistra, più un trattamento a base di eparina e VKA immediatamente prima, durante e per almeno altre quattro settimane dopo la cardioversione, per accelerare la procedura [6,13].

L'uso dei VKA prima e dopo la cardioversione, ha rappresentato lo standard di terapia per molto tempo, tuttavia, le limitazioni associate all'uso di questi farmaci, tra cui il tempo necessario per raggiungere valori stabili di INR (solitamente superiore alle 3 settimane) [6,13] possono comportare difficoltà gestionali per i medici e imporre restrizioni alle attività quotidiane dei pazienti. In particolare, il mancato raggiungimento di un'adeguata anticoagulazione pre-procedurale è responsabile dell'annullamento di oltre il 50% delle cardioversioni programmate. Ciò comporta un notevole onere finanziario per il sistema sanitario e può avere un impatto negativo anche sulla qualità di vita del paziente e sulla soddisfazione globale per il trattamento [6]. Un'alternativa alla terapia con VKA deriva oggi dai NAO anche in ambito di cardioversione elettiva; infatti, la loro rapida insorgenza d'azione (2-4 ore) e il prevedibile profilo farmacocinetico e farmacodinamico consentono una più rapida strategia di cardioversione [13].

Partendo da questi presupposti, lo studio X-VeRT (*eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTrial fibrillation scheduled for cardioversion*) ha avuto come obiettivo quello di studiare il profilo di efficacia e sicurezza di rivaroxaban nei pazienti con FANV che sono sottoposti a procedura di cardioversione, rispetto alla terapia con warfarin (INR 2,0-3,0) secondo due distinti approcci: cardioversione precoce o ritardata.

Tale studio, quindi, ha permesso di ottenere informazioni rispetto alle diverse tipologie di

pazienti (naïve, già in trattamento con AVK o con qualsiasi NAO) e alle diverse strategie di cardioversione adottate [13].

X-VeRT è stato un trial randomizzato di fase IIIb, open label, multinazionale, a gruppi paralleli, di pazienti con FANV emodinamicamente stabile con durata superiore alle 48 ore o sconosciuta. Pazienti naïve alla terapia anticoagulante o pre-trattati, per cui era prevista una procedura di cardioversione, sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 20 mg una volta al giorno (o 15mg una volta al giorno se la clearance della creatinina era compresa fra 30 e 49 mL/min) o VKA (con aggiustamento di dosaggio per ottenere un INR fra 2,0 e 3,0) in un rapporto 2:1.

I pazienti, in base alla decisione dello sperimentatore, potevano ricevere una cardioversione precoce (ovvero essere trattati per una durata da uno a cinque giorni con rivaroxaban o VKA prima della procedura) o ritardata (ovvero essere trattati con rivaroxaban o VKA per 3-8 settimane prima della procedura). Dopo la cardioversione tutti i pazienti proseguivano il trattamento per almeno altre 6 settimane [6,13].

Nel periodo ottobre 2012-settembre 2013, sono stati arruolati 1.504 pazienti, provenienti da 141 centri in 16 Paesi, sottoposti a cardioversione elettrica (97,6%) o farmacologica (2,4%). Complessivamente 1.002 pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban (dei quali 585 pazienti sono stati assegnati a una cardioversione precoce e 417 a una cardioversione ritardata) e 502 a VKA (287 precoce; 215 ritardata).

Tra i pazienti assegnati alla cardioversione ritardata, il 77,0% di quelli appartenenti al gruppo di rivaroxaban sono stati cardiovertiti entro l'intervallo di tempo stabilito, contro il 36,3% di chi era stato assegnato al trattamento con VKA ($p=0,001$). Il ritardo nell'esecuzione della procedura è stato dovuto principalmente al fallimento nel raggiungimento di un'adeguata anticoagulazione prima della procedura (rivaroxaban: 1 paziente, VKA: 95 pazienti).

Complessivamente, mentre per i pazienti assegnati alla cardioversione precoce il tempo intercorso tra la randomizzazione e la procedura è stato simile nei due gruppi di trattamento (mediana = 1 giorno; range interquartile: 1 - 3; $p = 0,628$), nei pazienti assegnati a cardioversione ritardata, la mediana è stata pari a 22 giorni (range interquartile: 21-26) con rivaroxaban, contro 30 giorni (range interquartile: 22 - 30) con VKA ($p < 0,001$) [13].

TABELLA 10

NUMERO DI PAZIENTI CON EVENTI CLINICI

	Total by treatment			Early		Delayed	
	Rivaroxaban	VKA	RR (95% CI)	Rivaroxaban	VKA	Rivaroxaban	VKA
Efficacy, n (%) ^a	n = 978	n = 492		n = 567	n = 277	n = 411	n = 215
Primary end-point	5 (0.51)	5 (1.02)	0.50 (0.15–1.73)	4 (0.71)	3 (1.08)	1 (0.24)	2 (0.93)
Stroke	2 (0.20)	2 (0.41)		2 (0.35)	1 (0.36)	0	1 (0.47)
Haemorrhagic stroke	2 (0.20)	0		2 (0.35)	0	0	0
Ischaemic stroke	0	2 (0.41)		0	1 (0.36)	0	1 (0.47)
TIA	0	0		0	0	0	0
SE	0	1 (0.20)		0	1 (0.36)	0	0
MI	1 (0.10)	1 (0.20)		1 (0.18)	0	0	1 (0.47)
Cardiovascular death	4 (0.41)	2 (0.41)		3 (0.53)	2 (0.72)	1 (0.24)	0
All-cause death	5 (0.51)	3 (0.61)		3 (0.53)	3 (1.08)	2 (0.49)	0
Safety, n (%) ^b	n = 988	n = 499		n = 575	n = 284	n = 413	n = 215
Major bleeding	6 (0.61)	4 (0.80)	0.76 (0.21–2.67)	3 (0.52)	3 (1.06)	3 (0.73)	1 (0.47)
Fatal	1 (0.10)	2 (0.40)		1 (0.17)	2 (0.70)	0	0
Critical site	2 (0.20)	3 (0.60)		2 (0.35)	2 (0.70)	0	1 (0.47)
ICH	2 (0.20)	1 (0.20)		2 (0.35)	0	0	1 (0.47)
Hb decrease ≥ 2 g/dL	4 (0.40)	1 (0.20)		1 (0.17)	1 (0.35)	3 (0.73)	0
Transfusion ≥ 2 units RBCs or whole blood	3 (0.30)	1 (0.20)		1 (0.17)	1 (0.35)	2 (0.48)	0

Cumulative incidence risk for adjudicated outcomes from randomization up to the date of last study medication plus 2 days. Per protocol, study treatment was to be continued up to 42 days after cardioversion.

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; Hb, haemoglobin; ICH, intracranial haemorrhage; MI, myocardial infarction; N/A, not applicable; RBC, red blood cells; RR, risk ratio; SE, systemic embolism; TIA, transient ischaemic attack; VKA, vitamin K antagonist.

^amITT population.

^bSafety population.

Tratta da: [13]

Outcome di efficacia e sicurezza

L'outcome primario di efficacia era rappresentato dall'endpoint composito di ictus, attacco ischemico transitorio, embolia periferica, infarto del miocardio e morte cardiovascolare. L'outcome secondario comprendeva mortalità per tutte le cause e singole componenti dell'endpoint primario.

L'outcome primario di sicurezza comprendeva i sanguinamenti maggiori, definiti secondo i criteri dell'ISTH, mentre come endpoint secondari di sicurezza sono stati considerati tutti gli eventi di sanguinamento.

Nel braccio di rivaroxaban si è osservato una riduzione del rischio sia di eventi tromboembolici (0,51% rivaroxaban vs 1,02% warfarin; RR 0.50; IC95%: 0,15–1,73) che di eventi emorragici (0,61% rivaroxaban vs 0,80% warfarin; RR 0.76; IC 95%: 0,21–2,67) (Tabella 10) [13].

In ogni gruppo di trattamento ci sono stati due pazienti con ictus (rivaroxaban: 0,20%; IC 95%: 0,04–0,71%; VKA: 0,41%; IC 95%:

0,07–1,41%) e uno con infarto del miocardio, un paziente con embolia sistemica nel gruppo VKA e 6 pazienti con morte cardiovascolare (4 con rivaroxaban e 2 con VKA).

Nella strategia di cardioversione precoce gli eventi inclusi nell'outcome primario di efficacia si sono manifestati in 4/567 pazienti trattati con rivaroxaban (0,71%; IC 95%: 0,24–1,76%) e in 3/277 pazienti nel braccio VKA (1,08%; IC 95%: 0,30–3,06%), mentre nel gruppo della cardioversione ritardata si sono manifestati in 1/411 (0,24%; IC 95%: 0,01–1,29%) e in 2/215 (0,93%; IC 95%: 0,17–3,26%) pazienti nel braccio rivaroxaban e VKA, rispettivamente. Dei 10 pazienti che hanno avuto uno degli eventi dell'outcome primario, 9 eventi si sono verificati entro i primi 21 giorni dopo la cardioversione; un paziente, invece, è morto prima della procedura. Al momento in cui si sono verificati gli eventi, 9 dei 10 pazienti erano in terapia come da protocollo dello studio; un paziente cardiovertito ha sospeso il trattamento in studio 10 giorni dopo la randomizzazione ed è morto altri 10 giorni dopo.

Il rischio di incidenza cumulativa per l'outcome composito di ictus, embolia periferica, attacco ischemico transitorio, infarto del miocardio e mortalità per tutte le cause è stato 6/978 (0,61%; IC 95%: 0,27–1,29%) in pazienti in terapia con rivaroxaban e 6/492 (1,22%; IC 95%: 0,53–2,51%) in pazienti con VKA (risk ratio 0,50; IC 95%: 0,16–1,55).

In pazienti naïve per i NAO, o non trattati, gli eventi dell'outcome primario di efficacia si sono manifestati in 4/565 (0,71%) pazienti nel gruppo di rivaroxaban e in 3/273 (1,10%) pazienti nel braccio VKA. In pazienti precedentemente trattati con NAO, le rispettive incidenze sono state 1/413 (0,24%) con rivaroxaban e 2/219 (0,91%) con VKA. I pazienti sottoposti a ecocardiogramma transesofageo hanno avuto 7 eventi dell'outcome primario (4 nel braccio di rivaroxaban e 3 in quello VKA).

Con riferimento all'outcome di sicurezza, emorragie maggiori si sono verificate in 6/988 (0,61%; IC 95%: 0,26%–1,27%) pazienti nel gruppo rivaroxaban e in 4/499 (0,80%; IC 95%: 0,27–2,00) pazienti nel gruppo VKA (risk ratio 0,76; IC 95%: 0,21–2,67). Emorragia intracranica si è manifestata in 2 (0,2%) pazienti in terapia con rivaroxaban e in uno (0,2%) con VKA. Un sanguinamento fatale è stato riportato in un (0,1%) paziente in trattamento con rivaroxaban e in 2 (0,4%) con VKA.

Nei pazienti candidati alla cardioversione precoce, l'incidenza di sanguinamento maggiore è stata 3/575 (0,5%) nel gruppo rivaroxaban e 3/284 (1,1%) nel gruppo VKA.

Il rischio di qualsiasi evento emorragico confermato (outcome secondario di sicurezza) è risultato simile tra i due bracci di trattamento (8,9 e 7,2% rivaroxaban e VKA, rispettivamente).

Eventi avversi gravi emergenti durante il periodo di trattamento sono stati riportati nell'8,8% dei pazienti in totale, di cui 1,1% sono stati valutati come correlati ai farmaci. Non sono state osservate differenze importanti da un punto di vista clinico nell'incidenza cumulativa globale di eventi avversi ed eventi avversi gravi per trattamento o strategia di cardioversione [13].

Soddisfazione per il trattamento

Nello studio X-VerT, il grado di soddisfazione riferito dal paziente, relativo al trattamento anticoagulante, è stato determinato utilizzando il questionario "Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication" versione II, disponibile in sette Paesi.

Complessivamente, i pazienti hanno riportato maggiore soddisfazione nel gruppo di rivaroxaban rispetto a quello di VKA in termini di convenienza, efficacia e soddisfazione globale [6].

In conclusione, X-VerT è stato il primo studio a mostrare la non inferiorità di rivaroxaban rispetto ai VKA in pazienti con FANV candidati alla cardioversione, con una potenziale migliore gestione dei pazienti e possibili vantaggi sia sul piano organizzativo che economico.

Grazie allo studio X-VerT, infine, rivaroxaban riporta in scheda tecnica la possibilità di effettuare la cardioversione in tutte le tipologie di pazienti, sia naïve alla terapia anticoagulante sia già in terapia con rivaroxaban o in sostituzione a qualsiasi altro anticoagulante [15].

Bibliografia

- [1] Ricciardi W, Kheiraoui F, de Waure C et al. Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA. QJPH - 2013, Volume 2, Number 7. Disponibile online al link: <http://www.ijph.it/pdf/2013-v2-n7.pdf> (Ultimo accesso: 19.07.2017).
- [2] Supplemento ordinario n. 104 alla Gazzetta Ufficiale 8-7-2009 Serie generale - n. 156. Disponibile online al link: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2009/07/08/156/so/104/sg/pdf> (Ultimo accesso: 19.07.2017).
- [3] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 29-8-2013 Serie generale - n. 202. Disponibile online al link: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2013/08/29/202/sg/pdf> (Ultimo accesso: 19.07.2017).
- [4] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 30-7-2014 Serie generale - n. 175. Disponibile online al link: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2014/07/30/175/sg/pdf> (Ultimo accesso: 19.07.2017).
- [5] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 5-10-2016 Serie generale - n. 233. Disponibile online al link: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2016/10/05/233/sg/pdf>

- www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2016/10/05/233/sg/pdf (Ultimo accesso: 19.07.2017).
- [6] Hohnloser SH, Cappato R, Ezekowitz MD et al. Patient-reported treatment satisfaction and budget impact with rivaroxaban vs. standard therapy in elective cardioversion of atrial fibrillation: a post hoc analysis of the X-VERT trial. *Europace*. 2016 Feb;18(2):184-90. doi: 10.1093/europace/euv294. Epub 2015 Oct 20.
- [7] Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 Apr 7;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466. Epub 2015 Sep 1.
- [8] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. Epub 2016 Aug 27.
- [9] Coleman CI, Antz M, Bowrin K et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin*. 2016 Sep 20:1-7.
- [10] Ageno W, Mantovani LG, Haas S et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016 Jan;3(1):e12-21. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00257-4. Epub 2015 Dec 8.
- [11] Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7.
- [12] van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, Lensing AWA. 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.
- [13] Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367. Epub 2014 Sep 2.
- [14] Raviele A, Disertori M, Alboni P et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013;14(3):215-240.
- [15] European Medicines Agency. Xarelto. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al link: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (Ultimo accesso: 30.05.2017).



Impatto economico di rivaroxaban nel trattamento della fibrillazione atriale

Stefano Capri

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA), di cui si stimano cinque milioni di casi incidenti a livello mondiale [1], rappresenta la più diffusa forma di aritmia cardiaca con una prevalenza che tende ad aumentare sia nei Paesi ad alto reddito che nei Paesi in via di sviluppo.

A fronte di una popolazione affetta da FA nel 2010 a livello mondiale di 33,5 milioni di soggetti [2], recenti stime riportano un'attesa per l'anno 2030 di 14-17 milioni di pazienti con FA nella sola Unione Europea, con una previsione di 120.000–215.000 nuove diagnosi ogni anno [3,4].

L'incremento della prevalenza della FA è dovuto sia a un miglioramento delle tecniche diagnostiche dei casi silenti che all'invecchiamento della popolazione e alla presenza di condizioni predisponenti alla FA.

Nonostante i progressi nella gestione dei pazienti con FA, questa patologia continua ad essere associata ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause e di mortalità cardiovascolare oltre che di morbilità, in particolare ictus, insufficienza cardiaca, complicanze cardiovascolari e renali, disabilità cognitive [5,6,7].

E' stato stimato che il 20% di tutti gli ictus si verifica in pazienti affetti da FA e questo tasso raggiunge il 25% in pazienti con più di 80 anni. I pazienti con FA hanno un rischio di ictus aggiustato per l'età 5 volte superiore rispetto alla popolazione generale, a prescindere dal tipo di FA [8,9,10].

Per soddisfare la crescente domanda di cure efficaci per i pazienti con FA, vengono continuamente generate e pubblicate nuove evidenze grazie alle quali, negli ultimi anni, si sono osservati progressi sostanziali.

La elevata diffusione della patologia, oltre che la sua gravità e frequenza di co-morbilità implica, come prevedibile, un impatto economico-sociale e sulla qualità di vita dei pazienti estremamente rilevante.

Di seguito sono riportati in sintesi gli studi più rilevanti che hanno valutato l'impatto economico-sociale della FA.

L'impatto economico complessivo della FA è estremamente importante a livello mondiale: in UK la spesa associata alla FA è stata stimata nell' 1% della spesa sanitaria complessiva e negli Stati Uniti, nel 2008, tale spesa è stata stimata fino a \$26 miliardi; le principali componenti di costo rilevate erano rappresentate dalle complicanze della FA (ad esempio ictus) e dalle ospedalizzazioni [12].

Uno studio condotto in Portogallo [13] ha calcolato l'impatto economico e sociale della FA in 23.084 Disability Adjusted Life Years (di cui 10.521 attribuibili a mortalità prematura e 12.563 a disabilità) e, dal punto di vista economico, con costi diretti pari a €115 milioni (€34 milioni per ricoveri) e costi indiretti stimabili in €25 milioni.

Un dato relativo all'impatto economico della FA in Olanda nel 2009 [14], nella popolazione con più di 55 anni, ha riportato un impatto complessivo a livello nazionale di €583 milioni, di cui la maggioranza (70% circa) dovuta ai ricoveri.

Coerentemente con gli studi sopra riportati, i risultati dello studio Euro Heart Survey, [15] che ha stimato l'impatto economico della FA in 5 paesi europei (Grecia, Italia, Polonia, Spagna e Olanda), hanno confermato che la voce di spesa più rilevante è stata quella relativa ai ricoveri e interventi (70% della spesa complessiva). Tale studio ha stimato come in Italia la spesa complessiva annua per i pazienti con FA sia risultata pari a €3.286 milioni di euro, (€272 milioni in Grecia, €526 milioni in Polonia, €1545 milioni in Spagna e €554 milioni in Olanda).

L'impatto economico della introduzione di rivaroxaban come opzione terapeutica per il trattamento della FANV è stato valutato dal punto di vista della costo-efficacia in una precedente pubblicazione [16].

Il presente capitolo si propone di effettuare

un'analisi aggiornata del potenziale impatto economico associato all'utilizzo di rivaroxaban all'interno del contesto nazionale attraverso un'analisi di Budget Impact. Infine, è stato stimato l'impatto dello sviluppo di utilizzo di rivaroxaban a livello delle singole regioni. Nell'ambito delle seguenti sezioni vengono riportati i dettagli delle suddette analisi.

ANALISI DI BUDGET IMPACT DI RIVAROXABAN NELLA POPOLAZIONE A MAGGIOR BISOGNO MEDICO NON SODDISFATTO

In un precedente report di HTA di rivaroxaban è stata documentata, a partire dalle evidenze di pratica clinica italiana ed internazionale, la presenza di un elevato bisogno medico non soddisfatto nei pazienti con fibrillazione atriale, legato ai limiti dalla terapia tradizionale con VKA e precedente alla commercializzazione dei NAO in Italia.

Ad oggi, ad oltre tre anni dalla loro introduzione nel contesto nazionale, i nuovi anticoagulanti orali hanno contribuito a ridurre il bisogno clinico non soddisfatto nell'ambito delle condizioni di rimborsabilità delineate da AIFA. Il rapporto Osmed 2015 [17], in particolare, ha evidenziato come la percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO si sia ridotta progressivamente passando dal 72,3% nel 2014 al 59% nel 2015. Questi dati confermano la riduzione del sotto-trattamento nella FA ma anche la necessità di una maggiore elezione alla terapia con NAO in questi pazienti.

Peraltro, recentemente, le linee guida ESC 2016 [12] per la gestione dei pazienti con FA, hanno aggiornato la raccomandazione di utilizzo dei NAO, indicandoli come farmaci di prima scelta rispetto a warfarin per i pazienti con FA se non esistono controindicazioni al loro utilizzo (IA). A maggior ragione quindi, i NAO dovrebbero avere un ruolo prioritario nella popolazione che ancora presenta un bisogno clinico non soddisfatto.

Per stimare, ad oggi, la popolazione a maggior bisogno medico e il suo andamento in un periodo di tre anni è stata condotta un'analisi basata sui dati di letteratura riportati

nel precedente report di HTA e sull'utilizzo attuale e futuro dei nuovi anticoagulanti orali.

Complessivamente, sono stati stimati 370.547 soggetti con maggior bisogno clinico non soddisfatto corrispondente al 38% della popolazione totale con FANV nel 2016 (Figura 1). Tale popolazione è composta da:

- pazienti trattati con un farmaco antiaggregante piastrinico e CHA2DS2-VASc score ≥ 2 ;
- pazienti non trattati e CHA2DS2-VASc score ≥ 2 ;
- pazienti trattati con VKA ma con INR instabile e CHA2DS2-VASc score ≥ 2 (Figura 1).

Per il triennio successivo, si è ipotizzato che, nonostante il tasso atteso di crescita dei pazienti con FA, la popolazione a maggior bisogno clinico si riduca in virtù di una quota di pazienti aggiuntivi trattati con NAO. Si è ipotizzato che questa quota tenda a crescere nel tempo per poi stabilizzarsi alla fine del triennio considerato. In particolare, si è stimata una popolazione a maggior bisogno clinico pari a 317.559 soggetti nel 2017, 262.621 soggetti nel 2018 e 247.389 soggetti nel 2019 (corrispondente ad una riduzione del 14,3% 2017 vs 2016, del 29,2% 2018 vs 2016 e del 33,2% 2019 vs 2016).

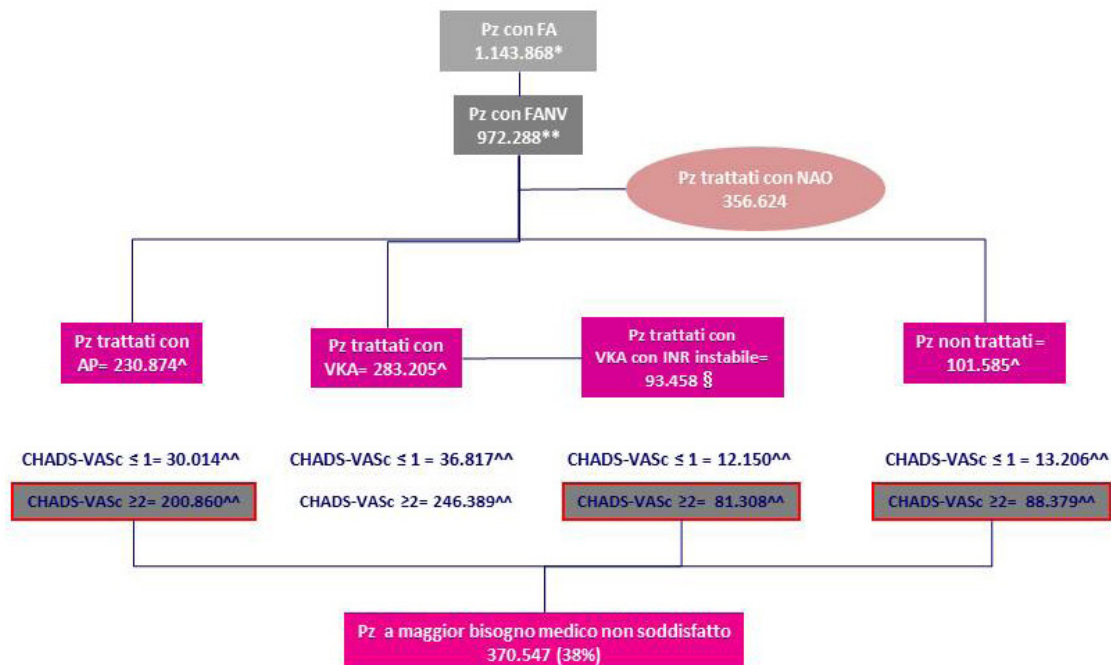
La popolazione a maggior bisogno clinico, è stata stimata anche a livello delle diverse regioni (Appendice A).

Definita la popolazione a maggior bisogno medico, è stata condotta un'analisi di impatto sul budget di rivaroxaban in questa popolazione. Tale analisi ha stimato per il periodo 2017-2019 l'impatto sulla frequenza di eventi e sulla spesa SSN di un ulteriore sviluppo, rispetto alla situazione attuale, dell'utilizzo di rivaroxaban nei pazienti a maggior fabbisogno clinico (scenario con rivaroxaban) rispetto ad uno scenario in cui rivaroxaban non acquisisse ulteriori quote di mercato (scenario senza rivaroxaban). In assenza di studi head-to-head tra i NAO e non essendo corretto effettuare confronti indiretti [16], l'impatto degli altri NAO è stato considerato nell'analisi come riduzione della popolazione a maggior bisogno clinico non soddisfatto.

L'obiettivo dell'analisi è di stimare come lo sviluppo futuro di rivaroxaban all'interno del contesto nazionale e regionale influisca sul numero di eventi, complicanze e costi secondo la prospettiva del SSN, entro un orizzonte temporale di tre anni.

FIGURA 1

STIMA DELLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON FANV A MAGGIOR BISOGNO MEDICO NON SODDISFATTO. PROIEZIONE SULLA POPOLAZIONE ITALIANA RESIDENTE ANNO 2016



*Epidemiologia della fibrillazione atriale. Bollettino informativo a cura del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto. Informazione

Epidemiologia Salute Anno VI - numero 4 - dicembre 2009. Disponibile online al sito: www.ser-veneto.it (Ultimo accesso:21.08.2012). Proiezione sulla popolazione italiana residente - ISTAT 2011

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

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

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

^^Leif Friberg Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study, *European Heart Journal*33, 1500-1510, Gennaio 2012.

METODI E ASSUNZIONI

L'impatto di rivaroxaban è stato stimato nella popolazione è stato stimato, nella popolazione a maggior bisogno clinico non soddisfatto sopra descritta, confrontando esiti e costi nei due scenari "con rivaroxaban" vs "senza rivaroxaban". Non essendo stato possibile effettuare confronti indiretti tra i NAO, questa analisi ha confrontato gli impatti derivanti dal trattamento di una parte dei pazienti a maggior bisogno medico con rivaroxaban versus le terapie non-NAO, come descritto di seguito.

Il confronto si basa sulle seguenti assunzioni:

- nello scenario "senza rivaroxaban":
 - i pazienti sono trattati con ASA,

VKA, o non trattati, in percentuali tratte dalla reale pratica clinica documentata;

- tali percentuali restano costanti nel tempo in questo gruppo.
- nello scenario "con rivaroxaban":
 - pazienti aggiuntivi trattati con rivaroxaban in percentuali pari al 8,2% nel 2017, 9,5% nel 2018 e 9,5% nel 2019.
 - Tali percentuali sono sostanzialmente costanti nel tempo e si sostituiscono in ugual misura ai trattamenti attuali (VKA, ASA e non trattamento).

Le complicanze prese in esame sono state:

- Ictus (ischemico + emorragico);

TABELLA 1

TASSI DI RISCHIO IN ASSENZA DI TRATTAMENTO		
EVENTO	TASSO	FONTE
Ictus ischemico	6.5% ^a	Friberg et al. European Heart J 2012; 33:1500-1510 [18]
Ictus emorragico	0.12%	Lancet 1993; 342(8882):1255-62 [19]
Embolia sistemica	1.02% ^b	Arch Intern Med 1994; 154(13): 1449-57 [20]
Infarto del miocardio	1.96%	J Int Med 2003; 254: 95-101 [21]
Sanguinamenti extra-cranici maggiori	0.46%	Lancet 1993; 342(8882):1255-62 [19]
Sanguinamenti extra-cranici minori	2.42%	Lancet 1993; 342(8882):1255-62 [19]

^aRischio medio ponderato in pazienti con FA e CHA₂DS₂-vasc₂; il 59% degli ictus ischemici è maggiore (Hylek EM et al. N Engl J Med 2003; 349:1019-26); ^bRischio medio ponderato in pazienti a rischio medio/alto

TABELLA 2

TASSI DI MORTALITÀ		
EVENTO	MORTALITÀ	FONTE
Ictus ischemico maggiore	12.6%	Trial Rocket AF [22]
Ictus emorragico	40%	Trial Rocket AF [22]
Embolia sistemica	0%	Chest 1992; 102: 538S [23]
Infarto del miocardio	10%	Hoit BD et al Circulation 1986; 74: 712 [24]
Sanguinamenti extra-cranici maggiori	0%	Assunzione
Sanguinamenti extra-cranici minori	0%	Assunzione

- Embolia sistemica (SE);
- Infarto del miocardio;
- Sanguinamenti extra-cranici maggiori;
- Sanguinamenti extra-cranici minori.

Nelle Tabelle 1 e 2 si riportano i tassi di rischio e mortalità di ciascun evento in assenza di trattamento.

Nella Tabella 3 si riporta il tasso di ciascun evento nei pazienti trattati con antiaggreganti, warfarin e rivaroxaban [25].

COSTI FARMACI E MONITORAGGIO TERAPIA ANTICOAGULANTE

La terapia con VKA e ASA è stata valorizzata con il prezzo al pubblico (Fonte: Compendio farmaceutico telematico – Farmadati –).

La terapia con rivaroxaban è stata valorizzata a un costo/die pari a € 2,09 (prezzo ufficiale ricavo-industria al netto delle riduzioni di legge in quanto distribuito in Distribuzione Diretta o Distribuzione per Conto). Tale prezzo non include lo sconto per gli acquisti da parte delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale previsto per questo prodotto e pertanto i

risultati delle analisi economiche nel caso base vanno considerate come conservative in quanto sovrastimano il costo della terapia con rivaroxaban. Nella Tabella 4 sono presentati i costi di acquisizione dei diversi farmaci considerati nell'analisi budget impact.

Per l'imputazione delle risorse associate al monitoraggio della terapia anticoagulante, si è fatto ricorso a dati presenti in letteratura e ad opinioni di esperti nel settore.

Relativamente al monitoraggio del valore di INR, considerando che i pazienti nella popolazione a maggior fabbisogno clinico sono pazienti con INR non a target, si è assunto che questi pazienti effettuino un controllo alla settimana. Questo dato, peraltro, è in linea se non addirittura sottostimato rispetto a dati riportati in letteratura secondo cui ci sono pazienti in terapia con warfarin che richiedono un monitoraggio dell'INR anche 2-3 volte la settimana [26].

Per i pazienti in terapia con ASA nessuna visita di monitoraggio è stata assunta nel modello. Per rivaroxaban, sebbene nessuna visita di monitoraggio sarebbe necessaria, è stato assunta una visita annuale. È opportuno

TABELLA 3

TASSO DI EVENTI PER I DIVERSI GRUPPI DI TRATTAMENTO			
	ANTIAGGREGANTI	WARFARIN	RIVAROXABAN
Ictus (ischemico+emorragico)	4,6%	2,2%	1,9%
Embolia sistemica	1,2%	0,5%	0,1%
Infarto del miocardio	0,8%	0,6%	0,5%
Sanguinamenti minori	2,7%	5,1%	5,1%
Sanguinamenti extra cranici maggiori	1,4%	1,6%	1,8%

TABELLA 4

COSTI DI ACQUISIZIONE DEI FARMACI		
FARMACO	DOSE/DIE (MG)	COSTO/DIE (€)
rivaroxaban	20	2,09*
warfarin	5	0,07
ASA	100	0,05

* Al netto delle riduzioni di cui alla Determina AIFA del 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006 e al lordo dello sconto alle strutture del SSN specifico per il prodotto

sottolineare che tali visite si riferiscono alla gestione della terapia non alle visite effettuate per la patologia che, invece, risultano le stesse sia per warfarin che per rivaroxaban. La valorizzazione del monitoraggio è stata effettuata sulla base delle tariffe nazionali [23].

COSTI EVENTI

Relativamente ai costi di trattamento dei principali eventi, sia maggiori che minori, si è fatto ricorso a tariffari nazionali e alla letteratura scientifica presente in materia [27,28,29]. Nelle Tabella 4 e 5, vengono presentati i dati di costo utilizzati nel modello.

I costi dell'ictus, differenziati per i diversi livelli di gravità – minore e maggiore -, sono stati tratti da un recente studio condotto in Italia [20]. In particolare, il modello considera per la fase acuta (che include il ricovero e il recupero del paziente dalla dimissione alla fine del 1° trimestre) un costo di € 9.350 per un ictus minore e di € 16.450 per un ictus maggiore. Quest'ultimo è stato calcolato come costo medio ponderato tra il costo di un ictus moderato (€ 14.500) e quello di un ictus grave (€ 27.500); i costi della fase post-acuta, che include l'assistenza post-ricovero, domiciliare/istituzionale, sono stati ricavati dalla stessa fonte [28].

Relativamente alle voci di costo da impiegare per il calcolo del trattamento dei sanguinamenti minori (visita, emocromo, test dell'anticoagulazione, accesso al pronto soccorso), si è fatto riferimento allo studio condotto da Marchetti et al. [29]. La visita, l'emocromo e il test dell'anticoagulazione sono stati valorizzati con le tariffe nazionali [23]. L'accesso al pronto soccorso è stato valorizzato a un costo unitario di € 241 [23]. È stato assunto che solo il 50% dei pazienti acceda al pronto soccorso. Si è fatto riferimento allo studio condotto da Capri et al [27] nel caso dei sanguinamenti maggiori. L'emorragia intracranica è stata valorizzata assumendo lo stesso costo del trattamento di un ictus maggiore (Tabella 5). I costi dell'infarto del miocardio sono stati tratti dallo studio di Berto et al. 2010 [30]. L'embolismo sistemico è stato valorizzato con la tariffa nazionale del DRG 131 "malattie vascolari periferiche senza complicanze".

I costi associati al monitoraggio dei pazienti sono stati valorizzati sulla base delle tariffe nazionali più recenti e assumendo una frequenza del monitoraggio pari ad un controllo settimanale per i pazienti in terapia con warfarin (trattandosi di pazienti con INR instabile) e ad una visita annuale per i pazienti in trattamento con rivaroxaban.

È stata condotta inoltre un'analisi di sensibilità univariata per verificare come

TABELLA 5

DATI DI COSTO PER IL TRATTAMENTO DEGLI EVENTI		
EVENTO	COSTO (€)	Fonte
ICTUS		
-minore- trattamento acuto	9.350	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [28]
maggiore-trattamento acuto	16.450	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [28]
-minore-follow up (per trimestre)	272	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [28]
-maggiore – follow up (per trimestre)	371,50	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [28]
SANGUINAMENTI		
-minori – trattamento acuto	131	Elaborazione da Marchetti M. The Am J Med. 111, 2011: 130-139 [29]
-maggiori – trattamento acuto	7.826,8	Capri et al., 2010 [27]
intra-cranici – trattamento acuto	16.450	Si assume lo stesso costo di un ictus maggiore
intra-cranici – follow up (per trimestre)	353*	Si assume lo stesso costo del follow up di un ictus
EMBOLIA SISTEMICA		
TRATTAMENTO ACUTO^	633	Ministero della salute – Decreto 18 ottobre 2012 – GU n. 23 del 28 gennaio 2013 Tariffa DRG 131 (ricovero ordinario e diurno)
INFARTO DEL MIOCARDIO		
Trattamento acuto	€ 7.758	Berto P et al. Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2010; 12(1):33-50 [30]
follow up (per trimestre)	€ 900	Berto P et al. Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2010; 12(1):33-50 [30]

*Costo medio pesato per livello di gravità

^Costo medio pesato della tariffa in regime di Day Hospital (50%) e della tariffa in regime di ricovero ordinario (50%).

La distribuzione è frutto di un'assunzione

mutano i risultati al variare del costo/die di rivaroxaban (-10, 20 e 30%). Nell'analisi base, infatti, sono stati considerati i costi senza applicare lo sconto obbligatorio per gli acquisti da parte del SSN. Con l'analisi di sensibilità si fornisce un'idea di come si modificano i risultati, utilizzando un range di valori di costo inferiori e più realistici rispetto a quelli usati nel caso base.

RISULTATI

Per quel che riguarda il numero di eventi nei tre anni di riferimento, in Tabella 8 si riportano i risultati ottenuti. Ciò che emerge dall'analisi è che l'ulteriore sviluppo dell'utilizzo di rivaroxaban consentirebbe la progressiva riduzione degli eventi di ictus, embolia sistemica e infarto del miocardio rispetto al trattamento inappropriato (non-NAO). L'aumento dei sanguinamenti osservato è soprattutto guidato dal fatto che all'interno dell'analisi sono stati inclusi anche i pazienti non sottoposti ad

alcuna terapia anticoagulante e che hanno pertanto un rischio di sanguinamento di base inferiore ai pazienti trattati (warfarin, acido acetilsalicilico o rivaroxaban).

Relativamente all'impatto economico osservato entro l'orizzonte temporale di tre anni, come riportato in Tabella 7, l'incremento dell'utilizzo di rivaroxaban all'interno del panorama nazionale consentirebbe un risparmio complessivo di risorse a carico del SSN, tale da più che compensare l'aumento della spesa farmaceutica. Ciò appare ascrivibile alla riduzione della spesa per il trattamento dei principali eventi considerati (costi cessanti per eventi evitati) e alla riduzione dei costi di monitoraggio (Tabella 7). In particolare, l'aumento della spesa farmaceutica legato all'utilizzo aggiuntivo di rivaroxaban mostra un andamento in diminuzione dovuto alla progressiva riduzione della popolazione a bisogno clinico non soddisfatto e al fatto che nell'ipotizzare le quote di mercato di rivaroxaban si è tenuto conto della disponibilità di altre molecole sul mercato.

TABELLA 6

TOTALE DIFFERENZA EVENTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN" VS "SCENARIO SENZA RIVAROXABAN"			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Ictus (ischemico + emorragico)	-692	- 663	-625
Embolia Sistemica	- 220	- 211	- 198
Infarto del miocardio	-165	-158	- 149
Sanguinamenti minori	441	423	398
Sanguinamenti extra-cranici maggiori	164	157	148

TABELLA 7

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN " VS "SENZA RIVAROXABAN"			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Eventi	-€ 11.088.431	-€ 11.964.440	-€ 12.632.604
Monitoraggio	-€ 11.237.925	-€ 11.272.337	-€ 10.142.670
Farmaci	€ 15.587.446	€ 14.934.484	€ 14.068.284
Totale	-€ 6.738.910	-€ 8.302.293	-€ 8.706.990

Ancora più favorevoli risultano gli scenari dell'analisi di sensibilità univariata presentati nelle Tabelle 8, 9, 10 dove è stato calcolato l'impatto economico di rivaroxaban ipotizzando un costo/die della terapia ridotto del -10, 20, 30% rispetto al prezzo riportato in Tabella 6.

È stata condotta inoltre un'ulteriore analisi di budget impact a livello regionale (Appendice B), al fine di valutare l'impatto economico associato all'incremento dell'utilizzo di rivaroxaban all'interno delle diverse Regioni. In Appendice B sono presentati i risultati di tale analisi nel caso base.

CONCLUSIONI

Ad oltre tre anni dalla loro introduzione nel contesto nazionale, i nuovi anticoagulanti orali hanno contribuito a ridurre il bisogno clinico non soddisfatto nell'ambito delle condizioni di rimborsabilità delineate da AIFA. Il rapporto Osmed 2015 ha evidenziato al contempo la riduzione del sotto-trattamento nella FA e la necessità di una maggiore elezione alla terapia con NAO. Le linee guida ESC 2016 hanno raccomandato l'utilizzo dei NAO rispetto a warfarin per i pazienti con FA in assenza di controindicazioni. A maggior ragione, i NAO dovrebbero avere un ruolo prioritario nella popolazione che ancora presenta un bisogno clinico non soddisfatto.

Il presente capitolo ha illustrato i risultati della stima ad oggi della popolazione a maggior bisogno clinico non soddisfatto e della sua progressiva riduzione in un periodo di tre anni guidato dal contributo della terapia con i nuovi anticoagulanti orali.

Definita la popolazione a maggior bisogno medico, è stata condotta un'analisi di impatto sul budget di rivaroxaban in questa popolazione. Tale analisi ha stimato per il periodo 2017-2019 l'impatto sulla frequenza di eventi e sulla spesa SSN di un ulteriore sviluppo, rispetto alla situazione attuale, dell'utilizzo di rivaroxaban nei pazienti a maggior fabbisogno clinico (scenario con rivaroxaban) rispetto ad uno scenario in cui rivaroxaban non acquisisse ulteriori quote di mercato (scenario senza rivaroxaban). In assenza di studi head-to-head tra i NAO e non essendo corretto effettuare confronti indiretti, l'impatto degli altri NAO è stato considerato nell'analisi come riduzione della popolazione a maggior bisogno clinico non soddisfatto.

Secondo l'approccio "incrementale", una volta individuati i pazienti con maggior fabbisogno clinico per ogni anno si è stimato l'impatto dell'acquisizione di nuovi pazienti da parte di rivaroxaban; i risultati del modello evidenziano un rilevante risparmio sia in termini di eventi evitati (ictus maggiori e minori, infarto del miocardio e embolismo sistemico) sia in termini economici. L'incremento di spesa farmaceutica legato al trattamento con rivaroxaban è infatti

TABELLA 8

RISULTATI ANALISI DI SENSIBILITÀ (COSTO/DIE RIVAROXABAN-10%) TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN " VS "SENZA RIVAROXABAN"			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Eventi	-€ 11.088.431	-€ 11.964.440	-€ 12.632.604
Monitoraggio	-€ 11.237.925	-€ 10.767.166	-€ 10.142.670
Farmaci	€ 13.990.683	€ 13.404.610	€ 12.627.143
Totale	-€ 8.335.673	-€ 9.832.167	-€ 10.148.132

TABELLA 9

RISULTATI ANALISI DI SENSIBILITÀ (COSTO/DIE RIVAROXABAN-20%) TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN " VS "SENZA RIVAROXABAN"			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Eventi	-€ 11.088.431	-€ 11.964.440	-€ 12.632.604
Monitoraggio	-€ 11.237.925	-€ 10.767.166	-€ 10.142.670
Farmaci	€ 12.393.920	€ 11.874.736	€ 11.186.001
Totale	-€ 9.932.436	-€ 11.362.041	-€ 11.589.273

TABELLA 10

RISULTATI ANALISI DI SENSIBILITÀ (COSTO/DIE RIVAROXABAN-30%) TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN " VS "SENZA RIVAROXABAN"			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Eventi	-€ 11.088.431	-€ 11.964.440	-€ 12.632.604
Monitoraggio	-€ 11.237.925	-€ 10.767.166	-€ 10.142.670
Farmaci	€ 10.873.194	€ 10.417.713	€ 9.813.486
Totale	-€ 11.453.162	-€ 12.819.064	-€ 12.961.788

ampiamente controbilanciato dalla riduzione di costi legati al trattamento di eventi e dalla riduzione di costi di monitoraggio dell'INR associati al trattamento con VKA. L'analisi al base case e i relativi risultati a livello regionale vanno considerati come conservativi in quanto ottenuti sovrastimando il costo della terapia con rivaroxaban. Quest'ultima è stata infatti valorizzata non includendo lo sconto per gli acquisti da parte delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale previsto per questo prodotto.

Alla luce delle analisi sopra descritte, è possibile sostenere che rivaroxaban rappresenta una fonte di potenziale risparmio per il SSN. Il principale vantaggio associato alla presente valutazione economica è legato alla stima ad oggi del bisogno clinico non soddisfatto nei pazienti con FA in Italia e alla valutazione del contributo e dell'impatto di rivaroxaban nella ulteriore riduzione del bisogno clinico non soddisfatto.

SINTESI DELLE VALUTAZIONI ECONOMICHE DI RIVAROXABAN NEL CONTESTO ITALIANO

Nel contesto italiano dal momento della commercializzazione di rivaroxaban sono stati pubblicati alcuni lavori a carattere economico: una valutazione di costo-efficacia che confronta rivaroxaban vs warfarin in pazienti con FANV [16], una valutazione di budget impact che stima l'impatto sulla spesa SSN dell'utilizzo di rivaroxaban in pazienti con tromboembolismo venoso [31] e una valutazione dell'impatto economico e delle implicazioni organizzative del possibile utilizzo di rivaroxaban in pazienti sottoposti a cardioversione [32]. L'analisi di costo-efficacia confronta rivaroxaban 20mg, somministrato una volta al giorno versus warfarin 5 mg, una volta al giorno somministrati a una popolazione affetta da FANV con età media pari a 73 anni su un orizzonte temporale di 30 anni (o lifetime) considerando la prospettiva del SSN.

I risultati mostrano che rivaroxaban è una terapia costo-efficace nell'ambito del caso base (circa € 7.300/QALY) mentre risulta dominante in tutti i sottogruppi analizzati (rivaroxaban vs warfarin in soggetti con scarso controllo dell'INR e dunque di difficile gestione; rivaroxaban vs ASA e rivaroxaban vs nessun trattamento e cioè in sottogruppi di pazienti con trattamento potenzialmente inappropriato e non adeguata protezione dal rischio di ictus).

Va sottolineato che i risultati delle valutazioni di costo efficacia riportate sono stati ottenuti sovrastimando il prezzo di rivaroxaban in quanto non è noto lo sconto al SSN previsto per questo prodotto. Le analisi di sensibilità probabilistica e univariata condotte sui principali parametri critici confermano la robustezza dei risultati. In particolare, dall'analisi probabilistica, risulta che rivaroxaban è costo-efficace nel 95,8% dei casi rispetto a warfarin [16].

Relativamente alla valutazione di budget impact in pazienti affetti da tromboembolismo venoso (TEV), l'analisi ha stimato l'impatto economico dell'utilizzo di rivaroxaban nel trattamento in acuto e nella prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) in Italia.

La terapia farmacologica e gli esiti clinici della sostituzione dello standard di terapia [eparine a basso peso molecolare (EBPM) e VKA] nel trattamento del TEV sono stati valutati dal punto di vista del SSN considerando un orizzonte temporale di 3 anni. Gli esiti clinici (tromboembolismo sintomatico ricorrente, sanguinamenti maggiori, eventi vascolari e mortalità) sono stati stimati sulla base dei risultati degli studi clinici EINSTEIN, di confronto diretto rivaroxaban versus EBPM-VKA.

I costi diretti sanitari considerati sono stati farmaci, visite di controllo, diagnostica e i ricoveri associabili agli eventi che accompagnano i diversi trattamenti.

Sono stati sviluppati due ipotetici scenari: la completa sostituzione di EBPM-VKA con rivaroxaban e la sostituzione parziale e progressiva con rivaroxaban di tali trattamenti; nel caso di acquisizione progressiva di quote di mercato di rivaroxaban, si è stimato nella TVP una quota di mercato per rivaroxaban del 22% il primo anno, del 25% il secondo e del 27% nel terzo anno; analogamente per i pazienti EP la quota di mercato in termini di pazienti considerata per rivaroxaban è stata del 12% il primo anno, il 16% il secondo ed infine il 20% il terzo.

Nello scenario che prevede la sostituzione completa, il trattamento con rivaroxaban risulterebbe associato ad un risparmio annuo di € 11,3 milioni nei pazienti TVP e di € 6,6 milioni nei pazienti EP. Nell'ipotesi di una acquisizione progressiva di rivaroxaban, ai tassi di crescita considerati, il risparmio legato all'introduzione di tale trattamento è stato stimato in €8,4 milioni su base triennale nei pazienti TVP e €3,2 nei pazienti EP per un totale di oltre 1.000 eventi evitati nella TVP e 284 nell'EP.

Complessivamente l'introduzione di rivaroxaban è risultata essere vantaggiosa per il SSN, oltre ad essere associata ad una rilevante diminuzione nella numerosità degli eventi. A tali risparmi è inoltre associata una riduzione importante di giornate di degenza (circa 116.000 giornate di degenza nei 3 anni considerati nella TVP e più di 23.000 nella EP) [31].

La valutazione condotta da Hohnloser et al [32] ha stimato il possibile impatto economico sulla struttura ospedaliera dell'utilizzo di rivaroxaban in pazienti con FANV candidati alla cardioversione elettiva; lo studio è basato su una analisi post hoc dei risultati dello studio prospettico, multicentrico, denominato X-Vert specificatamente rispetto ai pazienti Italiani e UK. A tal fine è stato sviluppato un modello economico che ha quantificato i costi ospedalieri della impossibilità di effettuare la cardioversione e quindi della necessità di ri-programmarla. Sono stati considerati i costi farmacologici, monitoraggio INR, procedura di cardioversione e di ri-programmazione della procedura per i pazienti trattati con rivaroxaban vs VKA.

Nel contesto italiano, considerando i dati dello studio X-Vert riferiti ai pazienti sottoposti a cardioversione "delayed", l'utilizzo di rivaroxaban è risultato associato a un possibile risparmio pari a 360€/paziente; considerando che tutti i 632 pazienti X-Vert inclusi nella analisi *post-hoc* venissero trattati con rivaroxaban, gli autori concludono che il possibile risparmio per il SSN italiano sarebbe quantificabile in € 228.000, corrispondenti al costo di circa 340 procedure di cardioversione [32].

Pur essendo questo studio metodologicamente differente rispetto alle valutazioni di budget impact classiche (che prendono in considerazione il punto di vista del SSN), l'analisi fornisce interessanti spunti in termini di valutazioni che tengano conto, oltre che delle variabili di costi e di esiti, delle implicazioni organizzative associate alle differenti scelte terapeutiche.

Le valutazioni economiche condotte fino ad oggi con differenti metodologie e punti di vista delle analisi confermano che lo sviluppo dell'utilizzo di rivaroxaban può portare

ad ulteriori risparmi per il SSN oltre che a benefici clinici per i pazienti e a miglioramenti organizzativi per le strutture ospedaliere.



Appendice A

La dimensione della popolazione con indicazione al trattamento è stata ottenuta proiettandola sulla popolazione residente al 1° gennaio 2016 (dati ISTAT) mentre i dati epidemiologici della FA sono stati reperiti dal Sistema epidemiologico della regione Veneto [33]. Per l'analisi, sono stati considerati i pazienti a maggior bisogno medico (non trattati, trattati con ASA, trattati con VKA instabili; tutti con CHADS₂vasc ≥ 2). La stima del numero di ictus evitabili e dei relativi costi cessanti attraverso l'utilizzo di un farmaco anticoagulante orale di efficacia almeno pari al warfarin, come ad esempio rivaroxaban, nella popolazione a maggior bisogno clinico è stata ottenuta come descritto nel precedente report di HTA [16].

TABELLA 11

Stima ICTUS EVITABILI attraverso l'utilizzo di rivaroxaban nella popolazione di pazienti con FANV a Maggior bisogno medico non soddisfatto							
	Popolazione con FANV	Popolazione a maggior bisogno clinico NON soddisfatto				ICTUS evitabili	Costi CESSANTI
		Pazienti trattati con AP (CHADS ₂ -vasc ≥ 2)	Pazienti trattati con VKA con INR instabile (CHADS ₂ -vasc ≥ 2)	Pazienti non trattati (CHADS ₂ -vasc ≥ 2)	TOTALE		
ABRUZZO	22.282	4.603	1.863	2.025	8.492	161	€ 3.391.043,25
BASILICATA	9.355	1.933	782	850	3.565	68	€ 1.423.744,22
BOLZANO	7.348	1.518	615	668	2.801	53	€ 1.118.332,44
CALABRIA	30.005	6.199	2.509	2.727	11.435	218	€ 4.566.467,54
CAMPANIA	77.622	16.036	6.491	7.056	29.583	563	€ 11.813.149,04
EMILIA ROMAGNA	76.178	15.737	6.370	6.924	29.032	552	€ 11.593.210,39
FVG	22.106	4.567	1.849	2.009	8.425	160	€ 3.364.310,68
LAZIO	90.163	18.626	7.540	8.196	34.362	654	€ 13.721.583,19
LIGURIA	31.490	6.506	2.633	2.862	12.001	228	€ 4.792.484,21
LOMBARDIA	158.906	32.828	13.289	14.444	60.560	1.153	€ 24.183.427,02
MARCHE	27.062	5.591	2.263	2.460	10.314	196	€ 4.118.489,17
MOLISE	5.431	1.122	454	494	2.070	39	€ 826.557,13
PIEMONTE	78.476	16.212	6.563	7.133	29.908	569	€ 11.942.977,03
PUGLIA	61.982	12.805	5.183	5.634	23.622	449	€ 9.432.977,01
SARDEGNA	26.700	5.516	2.233	2.427	10.176	193	€ 4.063.448,46
SICILIA	75.257	15.547	6.293	6.841	28.681	545	€ 11.453.153,49
TOSCANA	66.950	13.831	5.599	6.086	25.515	485	€ 10.188.938,43
TRENTO	8.334	1.722	697	757	3.176	60	€ 1.268.241,84
UMBRIA	15.952	3.296	1.334	1.450	6.080	116	€ 2.427.736,00
VALLE D'AOSTA	2.111	436	177	192	805	15	€ 321.317,84
VENETO	78.578	16.232	6.571	7.142	29.945	569	€ 11.958.255,80
NAZIONALE	972.288	200.860	81.308	88.379	370.547	7.046	147.969.844



Appendice B

Si è provveduto a valutare per le singole Regioni Italiane l'impatto di rivaroxaban nella ulteriore riduzione del bisogno clinico non soddisfatto, confrontando due scenari relativi ai trattamenti della popolazione che ancora presenta un fabbisogno clinico insoddisfatto: scenario "con rivaroxaban" vs "senza rivaroxaban" entro un orizzonte temporale di tre anni.

L'analisi condotta a livello regionale conferma che l'ulteriore utilizzo di rivaroxaban all'interno delle singole Regioni comporterebbe un considerevole risparmio di risorse secondo la prospettiva dei singoli SSR.

		TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON CONTINUA CRESCITA DI RIVAROXABAN" VS "TERAPIA ATTUALE" "SCENARIO CON CONTINUA CRESCITA DI RIVAROXABAN" VS "TERAPIA ATTUALE"		
		1 anno	2 anno	3 anno
ABRUZZO	Totale	- 154.434	-178.684	-199.536
	eventi	-254.110	-274.186	-289.498
	monitoraggio	-257.536	-246.748	-232.437
	farmaci	357.213	342.249	322.399
BASILICATA	Totale	-63.670	-73.901	-82.721
	eventi	-106.694	-115.123	-121.553
	monitoraggio	-106.960	-102.480	-96.536
	farmaci	149.984	143.702	135.367
BOLZANO	Totale	-45.328	-53.561	-60.748
	eventi	-83.803	-90.424	-95.473
	monitoraggio	-79.331	-76.007	-71.599
	farmaci	117.805	112.870	106.324
CALABRIA	Totale	-207.969	-240.627	-268.70
	eventi	-342.200	-369.234	-389.855
	monitoraggio	-346.813	-332.285	-313.013
	farmaci	481.044	460.893	434.161
CAMPANIA	Totale	-537.995	-622.476	-695.115
	eventi	-885.235	-955.171	-1.008.513
	monitoraggio	-897.170	-859.587	-809.731
	farmaci	1.244.410	1.192.282	1.123.129
EMILIA ROMAGNA	Totale	-354.777	-444.943	-525.857
	eventi	-868.774	-937.409	-989.759
	monitoraggio	-707.273	-677.645	-638.341
	farmaci	1.221.269	1.170.110	1.102.244

		TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON CONTINUA CRESCITA DI RIVAROXABAN " VS "TERAPIA ATTUALE" "SCENARIO CON CONTINUA CRESCITA DI RIVAROXABAN" VS "TERAPIA ATTUALE"		
		1 anno	2 anno	3 anno
FVG	Totale	-247.927	-268.020	-283.444
	eventi	-252.111	-272.029	-287.220
	monitoraggio	-350.219	-335.548	-316.086
	farmaci	354.403	339.557	319.863
LAZIO	Totale	-624.915	-723.046	-807.420
	eventi	-1.028.257	-1.109.491	-1.171.452
	monitoraggio	-1.042.120	-998.465	-940.554
	farmaci	1.445.461	1.384.911	1.304.586
LIGURIA	Totale	-218.258	-252.532	-282.000
	eventi	-359.130	-387.502	-409.142
	monitoraggio	-363.972	-348.725	-328.499
	farmaci	504.843	483.695	455.641
LOMBARDIA	Totale	-1.234.439	-1.401.813	-1.543.123
	eventi	-1.812.237	-1.955.407	-2.064.609
	monitoraggio	-1.969.735	-1.887.222	-1.777.763
	farmaci	2.547.533	2.440.816	2.299.249
MARCHE	Totale	-205.251	-233.964	-258.306
	eventi	-308.628	-333.011	-351.608
	monitoraggio	-330.474	-316.630	-298.266
	farmaci	433.851	415.677	391.568
MOLISE	Totale	-37.642	-43.553	-48.636
	eventi	-61.938	-66.831	-70.564
	monitoraggio	-62.773	-60.144	-56.655
	farmaci	87.069	83.422	78.583
PIEMONTE	Totale	-547.840	-633.087	-706.307
	eventi	-894.979	-965.684	-1.019.614
	monitoraggio	-910.968	-872.808	-822.185
	farmaci	1.258.107	1.205.405	1.135.491
PUGLIA	Totale	-401.794	-470.419	-529.967
	eventi	-706.877	-762.722	-805.317
	monitoraggio	-688.602	-659.756	-621.490
	farmaci	993.685	952.059	896.840

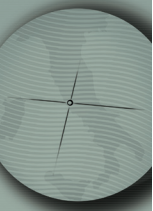
		TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON CONTINUA CRESCITA DI RIVAROXABAN " VS "TERAPIA ATTUALE" "SCENARIO CON CONTINUA CRESCITA DI RIVAROXABAN" VS "TERAPIA ATTUALE"		
		1 anno	2 anno	3 anno
SARDEGNA	Totale	-189.522	-218.395	-243.133
	eventi	-304.504	-328.560	-346.909
	monitoraggio	-313.071	-299.957	-282.559
	farmaci	428.053	410.122	386.335
SICILIA	Totale	-521.609	-603.518	-673.944
	eventi	-858.273	-926.079	-977.797
	monitoraggio	-869.845	-833.407	-785.069
	farmaci	1.206.509	1.155.968	1.088.922
TOSCANA	Totale	-583.155	-651.032	-707.065
	eventi	-763.538	-823.859	-869.868
	monitoraggio	-892.952	-855.546	-805.925
	farmaci	1.073.336	1.028.373	968.728
TRENTO	Totale	-59.736	-68.723	-76.412
	eventi	-95.042	-102.550	-108.277
	monitoraggio	-98.298	-94.180	-88.718
	farmaci	133.604	128.007	120.583
UMBRIA	Totale	-107.217	-124.718	-139.832
	eventi	-181.924	-196.297	-207.259
	monitoraggio	-181.030	-173.447	-163.387
	farmaci	255.738	245.025	230.814
VALLE D'AOSTA	Totale	-16.783	-18.991	-20.848
	eventi	-24.080	-25.982	-27.433
	monitoraggio	-26.554	-25.441	-23.966
	farmaci	33.850	32.432	30.551
VENETO	Totale	-508.831	-595.849	-671.369
	eventi	-896.114	-966.908	-1.020.906
	monitoraggio	-872.420	-835.874	-787.393
	farmaci	1.259.702	1.206.933	1.136.931

Bibliografia

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [2] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-847.
- [3] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34: 2746 - 2751.
- [4] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-220.
- [5] Raunsø J, Pedersen OD, Dominguez H, et al. EchoCardiography and Heart Outcome Study Investigators. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12:692-7. doi:10.1093/eurjhf/hfq052.
- [6] Køber L, Torp-Pedersen C, Gadsbøll N, Hildebrandt P, Højlund-Carlsen PF. Is digoxin an independent risk factor for long-term mortality after acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 1994;15:382-8.
- [7] Pedersen OD, Søndergaard P, Nielsen T, et al. DIAMOND study group investigators. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2866-70. doi:10.1093/eurheartj/ehl359.
- [8] American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX, USA: American Heart Association; 1999. Available from: <http://www.nanocortex.com/Articles/HeartDiseaseStrokeStatistics.pdf>. Accessed May 29, 2014
- [9] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
- [10] Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967-972.
- [11] Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1-19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.057.
- [12] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-1678. Epub 2016 Aug 27.
- [13] *Rev Port Cardiol*. 2015 Jan;34(1):1-11. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.005. Epub 2014 Dec 19. Burden of disease and cost of illness of atrial fibrillation in Portugal. Gouveia M, Costa J Alarcão J, Augusto M, Caldeira D, Pinheiro L, Vaz Carneiro A, Borges M.
- [14] The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. H. E. Heemstra Email author R. Nieuwlaat M. Meijboom H. J. Crijns. *Netherlands Heart Journal* September 2011, Volume 19, Issue 9, pp 373-378
- [15] Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation . Anna Ringborg, Robby Nieuwlaat, Peter Lindgren, Bengt Jonsson, Dogan Fidan, Aldo P. Maggioni, Jose Lopez-Sendon, Janina Stepinska, Dennis V. Cokkinos, and Harry J.G.M. Crijns. *Europace* (2008) 10, 403-411
- [16] Rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione di HTA. Ricciardi W et al. *QIJPH* - 2013, Volume 2, Number 7
- [17] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016
- [18] Friberg et al. *European Heart J* 2012; 33:1500-1510.
- [19] EAFT. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993 Nov 20;342(8882):1255-62.
- [20] Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 July 11;154(13):1449-57.
- [21] Edvardsson N, Juul-Møller S, Ombus R, Pehrsson K. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003;254:95-101.
- [22] ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):340-347.
- [23] Eckman MH, Levine HJ, Pauker SG. Decision analytic and cost-effectiveness issues concerning anticoagulant prophylaxis in heart disease. *Chest* 1992 Oct;102(4 Suppl):538S-49S.
- [24] Hoit BD, Gilpin EA, Hennin H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986;74:712-21.
- [25] Oxford Outcomes. Rivaroxaban versus alternative comparators in stroke prevention in atrial fibrillation treatment: a systematic review. 2011 May 6.
- [26] Scardi et al. Nuovi modelli operativi per la gestione della

- profilassi anticoagulante. Arch Chest Dis 2002; 58: 1, 64-9.
- [27] Capri et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with fondaparinux in patients undergoing major orthopaedic surgery in Italy: a cost-effectiveness analysis. Internal and Emergency Medicine, 2010, 5:33- 40 2010.
- [28] Lucioni C, Mazzi S, Micieli G, Sacchetti ML, Toni D. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. Pharmacoeconomics 2010 Jul 1.
- [29] Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. Am J Med. 2001;111:130-139.
- [30] Berto P et al. Pharmacoeconomics - Italian Research Articles 2010; 12(1):33-50.
- [31] Daniela Paola Roggeri, Alessandro Roggeri, Vittorio Pengo. Il trattamento del tromboembolismo venoso: analisi di budget impact di rivaroxaban in Italia. Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2014; 15(4): 113-127.
- [32] Stefan H. Hohnloser, Riccardo Cappato, Michael D. Ezekowitz, et al. Patient-reported treatment satisfaction and budget impact with rivaroxaban vs. standard therapy in elective cardioversion of atrial fibrillation: a post hoc analysis of the X-Vert trial. Europace 2015 doi:10.1093/europace/euv294
- [33] Informazione Epidemiologia Salute, Anno VI - numero 4 - dicembre 2009; Sistema Epidemiologico Regionale, www.ser-veneto.it





QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH