Più NAO meno ictus

Il caso della prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale

Dr.ssa Anna Maria Ferriero

Istituto di Sanità Pubblica – Sezione di Igiene

UCSC Roma

Epidemiologia FA: dati nazionali

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



Fibrillazione Atriale e Ictus

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

- L'ictus associato alla FA, rispetto all'ictus non associato alla FA, è caratterizzato da:
  - maggiore gravità,
  - più alta mortalità,
  - maggiore durata di degenza ospedaliera,
  - aumento di disabilità,
  - maggiore rischio di ricorrenza.

FA e Ictus: dati nazionali

- In Italia, l'ictus costituisce la terza causa di decesso, colpendo **circa 200.000 nuovi soggetti all'anno**
  - mortalità a 28 giorni del 27% circa negli uomini e del 35% nelle donne

Velardi, et al. 2011

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

Manobianca G, et al. Stroke 2008

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

Raviele A, et al. G Ital Cardiol 2011



Prevenzione dell'Ictus nei pazienti con FA

- La Fibrillazione Atriale (FA) comporta un **aumento del rischio di morte di 1,5-1,9 volte,** prevalentemente a seguito di fenomeni tromboembolici sistemici e indipendentemente da concomitanti malattie.

- Secondo le linee guida europee, nel paziente con FA non valvolare è indicata la **terapia anticoagulante mantenendo un INR tra 2 e 3**.



Terapia con anticoagulanti orali tradizionali

- Nonostante sia trascorso oltre mezzo secolo dalla loro introduzione nell'uso clinico, i cumarinici, **farmaci antagonisti della vitamina K (VKA)** di cui fanno parte il warfarin e l'acenocumarolo, rappresentano ancora la classe di anticoagulanti orali (AO) di riferimento nella prevenzione del tromboembolismo venoso ed arterioso, in particolare nei pazienti con FA, protesi valvolari e trombosi ventricolare sinistra.

- L'utilizzo di anticoagulanti orali tradizionali si è rivelato fondamentale per la **riduzione del rischio di ictus e della mortalità nei soggetti affetti da FA,** in particolare nella popolazione sopra i 65 anni:
  - nei pazienti trattati con warfarin l'incidenza di ictus si riduce del 64% rispetto ai controlli e il warfarin somministrato in dosi aggiustate appare più efficace rispetto alla terapia antiaggregante piastrinica, con una riduzione del rischio del 39%.



Efficacia degli AO tradizionali

- Dalla letteratura si evince che **gli anticoagulanti orali sono più efficaci dei farmaci antiaggreganti**, benché associati ad un **maggior rischio emorragico e a numerose difficoltà logistiche.**
- Di conseguenza, secondo le Linee Guida la scelta del trattamento antitrombotico più opportuno dovrebbe essere basata su tre criteri:

1. la stratificazione del rischio tromboembolico;

2. la qualità della TAO attuabile;

3. il rischio emorragico del singolo paziente.



Limiti degli AO tradizionali

- A fronte della loro elevata efficacia nella profilassi cardioembolica, tuttavia, i VKA sono caratterizzati da **numerose limitazioni,** soprattutto a causa dei loro effetti farmacocinetici e farmacodinamici non prevedibili e della necessità del monitoraggio routinario dei fattori della coagulazione, aspetti questi che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica.

- Gli antagonisti della vitamina K rappresentano lo standard di cura nell'ambito della FANV ma la loro efficacia e sicurezza potrebbe essere compromessa da :
  - **possibili interazioni con altri farmaci e con alcuni alimenti**
  - **da continui monitoraggi dell'INR**



Gestione dei pazienti in TAO con VKA

- I VKA non possono essere somministrati a dosi fisse, come avviene per altri farmaci, ma ogni paziente richiede una **dose personalizzata** per il raggiungimento del livello di **INR desiderato**.

- L'INR deve poi essere mantenuto all'interno di un **corretto range terapeutico** attraverso un controllo a lungo termine che richiede la convergenza di molteplici attività cliniche, laboratoristiche ed educazionali.

- **Quali le procedure per la corretta gestione dei pazienti che assumono VKA?**
  - monitoraggio periodico del livello di anticoagulazione
  - permanenza del paziente nel range terapeutico ottimale
  - prescrizione della dose giornaliera idonea di anticoagulante
  - valutazione della qualità conseguita con il trattamento
  - gestione della TAO in situazioni particolari
  - educazione sanitaria del paziente

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995;155:469-73.

Permanenza nel range terapeutico

- **Obiettivo di una TAO ben condotta→ mantenere il pz nel range terapeutico per almeno il 70% del tempo.**

- **ATTENZIONE!** un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporta un incremento della mortalità del 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazioni.

- Lo studio di coorte condotto da **Degli Esposti nel 2011** su 10.833 appartenenti a tre ASL del Centro Nord ha evidenziato un TTR medio pari a:
  - 56.3%, nel caso di pz già da tempo in trattamento,
  - 47.9%, nel caso di pazienti neo trattati.
  - 60% nei pz a più alta aderenza.

- **Tra i pz attualmente in TAO, circa 1/3 ha valori di INR al di fuori del range terapeutico.**

Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population.

TAO: il contesto organizzativo

I due principali modelli organizzativi per il management della TAO sono:

- modello della **Usual Care (UC): "routine medical care"**, modello prevalente in Francia, Canada e Stati Uniti →il controllo della terapia è affidato ai MMG e a singoli specialisti;

- modello delle **Anticoagulation Clinics (ACC): "coordinate medical care"**, presente in molti Paesi Europei (es. Olanda, Inghilterra e Spagna) e caratterizzato dalla presenza di Centri Specializzati per la sorveglianza della TAO.

Paese	Popolazione tot.	Pz. in TAO (N.)	pz. monitorizzati in ACC (%)	pz. monitorizzati in RMC (%)	Farmaco in uso
Canada*	32.000.000	275.000	5	95	warfarin (84%)
Inghilterra^	63.000.000	750.000	80	20	warfarin
Francia*	60.000.000	600.000	0	100	fluindione 78% acenocumarolo 18% warfarin 3%
Italia*	60.000.000	650.000	25	75	warfarin 77% acenocumarolo 23%
Olanda^	16.300.000	325.072	100	0	acenocumarolo 71% fenprocumone 21%
Spagna*	42.000.000	400.000	90	5	acenocumarolo
US*	280.000.000	2.500.000	25	75	warfarin (79%)

I Centri di Sorveglianza

Una review condotta da **Ansell** et al. ha messo in evidenza una **riduzione del 40%** del rischio combinato di emorragie maggiori e tromboembolismo nei pz seguiti in ACC rispetto ai pz seguiti in un regime di UC

Ansell JE, Weitz JI, Comerota AJ. Advances in therapy and the management of antithrombotic drugs for venous thromboembolism. Hematology⁄ the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2000; 266–284.

Chiquette et al. hanno riscontrato una **riduzione del 77%** del rischio emorragico nei pz seguiti in ACC rispetto all'UC, con una riduzione del 50% di sanguinamenti fatali.

Chiquette E, Amato MG, Busse HI. Comparison of an Anticoagulation Clinic With Usual Medical Care. Arch Intern Med. 1998;158:1641-1647.

Anche dal punto di vista economico, se si tiene conto dei costi risparmiati con le complicanze evitate, le ACC consentirebbero un **risparmio** globale di circa 1.000 dollari per pz/anno di terapia.

Scardi S, Mazzone C. Nuovi modelli operativi per la gestione della profilassi anticoagulante. Monaldi Arch Chest Dis 2002;58(1):64–69.
Finazzi G, Pengo V, Testa S, Tripodi A. Automonitoraggio della terapia anticoagulante Orale mediante Coagulometri Portatili. Raccomandazioni della Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA). Luglio 2005. Disponibile online al sito: http://www.fcsa.it (Ultimo accesso: 28.04.2012)]

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

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

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

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



TAO con VKA: caratteristiche dei pazienti in trattamento

- La revisione sistematica di **Ogilvie del 2011** sull'utilizzo degli AO nei pz con **FA** ha evidenziato che tra i:

  - **pz a basso rischio tromboembolico**:
    - 34% no trattamento
    - 29% terapia antiaggregante piastrinica
    - 37% TAO con VKA
  - **pz a rischio tromboembolico moderato**:
    - 24% no trattamento
    - 31% terapia antiaggregante piastrinica
    - 45% TAO con VKA;
  - **pz ad alto rischio tromboembolico**:
    - 13% no trattamento,
    - 30% terapia antiaggregante piastrinica
    - 58% TAO con VKA

Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Characterization of the proportion of untreated and antiplatelet therapy treated patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2011;108(1):151-61.

Sotto-trattamento dei pazienti con FA in Italia

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

- **l'uso di farmaci antiaggreganti presenta un incremento significativo nelle fasce più a rischio di ictus** *(da 21% circa in pazienti con score 0 a 39% in pazienti con score 4+);*

- **non si registra un analogo incremento relativamente all'uso di anticoagulanti orali,** *che invece appaiono meno utilizzati proprio nella fascia di pazienti a più alto rischio di ictus*

- **nel complesso, al 37% dei pazienti non è stato prescritto alcun farmaco antitrombotico, al 31% è stato prescritto un antiaggregante, solo al 26.6% un anticoagulante orale.** *Il 5.5% dei pazienti sono in trattamento con entrambe i farmaci.*



Mazzaglia G. et al. Thrombosis and Haemostasis 2010; 103(5): 968-75;
Report Studio Health Search – data on file

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

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

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



I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

- La disponibilità dei **NAO** consente di rispondere ad un bisogno clinico ancora oggi insoddisfatto permettendo anche di:
  - **trattare in modo appropriato** i **pazienti con FANV oggi esclusi dall'anticoagulazione** per i problemi gestionali e i **pazienti in terapia con warfarin ma non ben controllati**
  - ottenere un **importante risparmio di risorse economiche**

- **Inibitori del fattore Xa**

  Apixaban, rivaroxaban

- **Inibitori diretti della trombina**

  Dabigatran etexilato

Principali caratteristiche dei NAO e degli antagonisti della vitamina K a confronto

Antagonisti della vitamina K (VKA)	Nuovi anticoagulanti orali (NOAC)
Necessità di monitoraggio regolare - Interazioni con alimenti e farmaci - Finestra terapeutica limitata - Variabilità inter- e intra-individuale della risposta ai differenti dosaggi	Regime a dose fissa senza necessità di monitoraggio routinario - Bassa potenzialità di interazioni con alimenti e farmaci - Finestra terapeutica più ampia - Effetto anticoagulante prevedibile
Ritardato inizio di azione	Rapido inizio di azione
Emivita lunga	Emivita breve
Metabolismo prevalentemente epatico	Metabolismo prevalentemente renale
Antidoto disponibile	Antidoto non disponibile
Monitoraggio della scoagulazione tramite INR	Test di monitoraggio non standardizzato



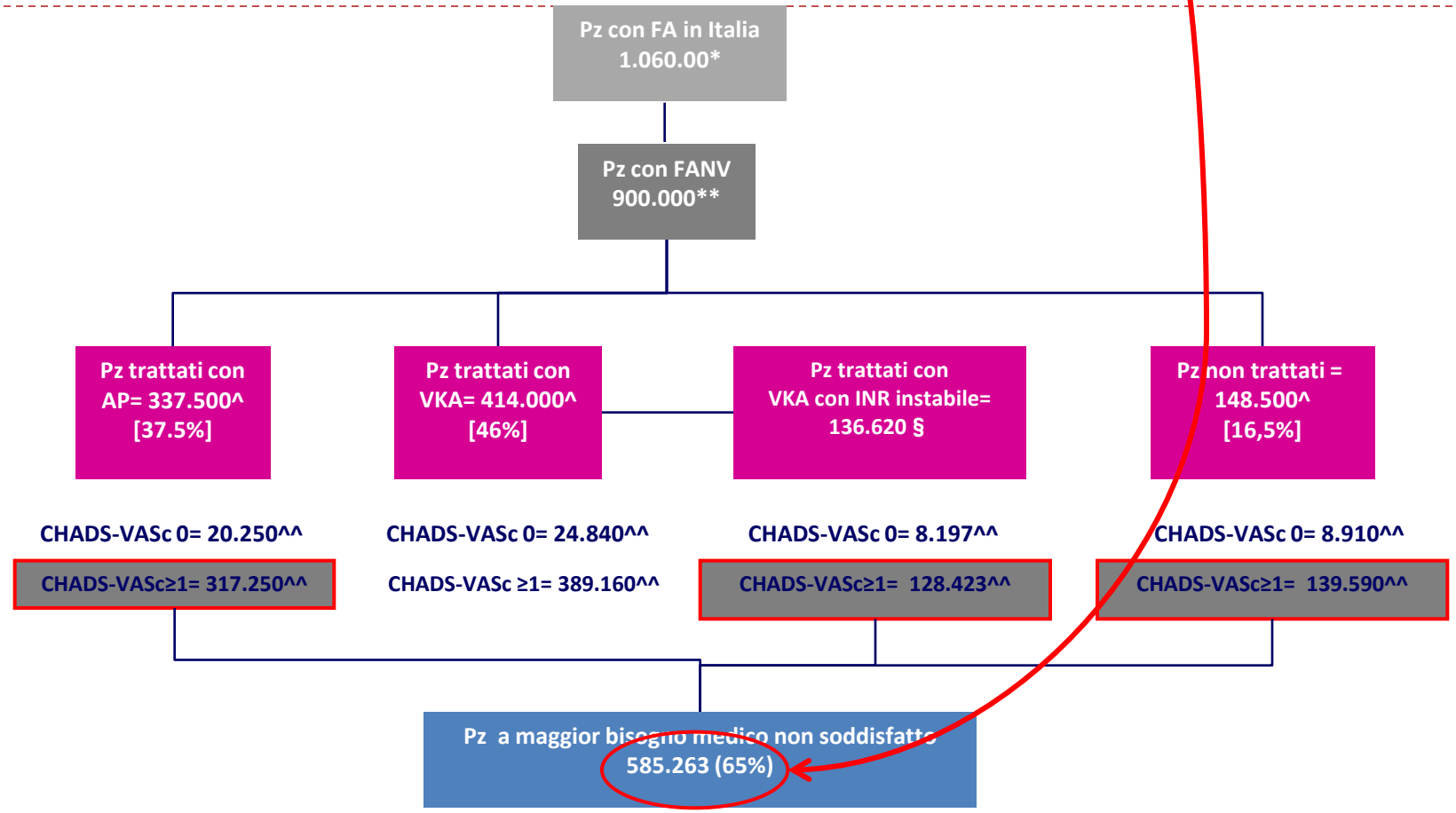
Vantaggi dell'impiego dei NAO

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

- **trattare in modo appropriato** sia i **pazienti con FANV oggi esclusi dall'anticoagulazione** per i problemi gestionali sia i **pazienti in terapia con warfarin ma non ben controllati**
- ottenere un **importante risparmio di risorse economiche** legato a:
  - *migliore prevenzione degli eventi cerebrovascolari e delle sequele invalidanti associate.*
  - *riduzione delle emorragie intracraniche, così come evidenziato dai trials clinici di confronto tra i nuovi anticoagulanti orali e il warfarin*
  - *inutilità del monitoraggio periodico della TAO con VKA*



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



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

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

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

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

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

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

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

…nei pazienti con FANV e maggior bisogno medico non soddisfatto

Oggi nella reale pratica clinica…

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

N. TOT ictus 21.664

In una situazione «ideale»…

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

Ictus evitabili 11.129

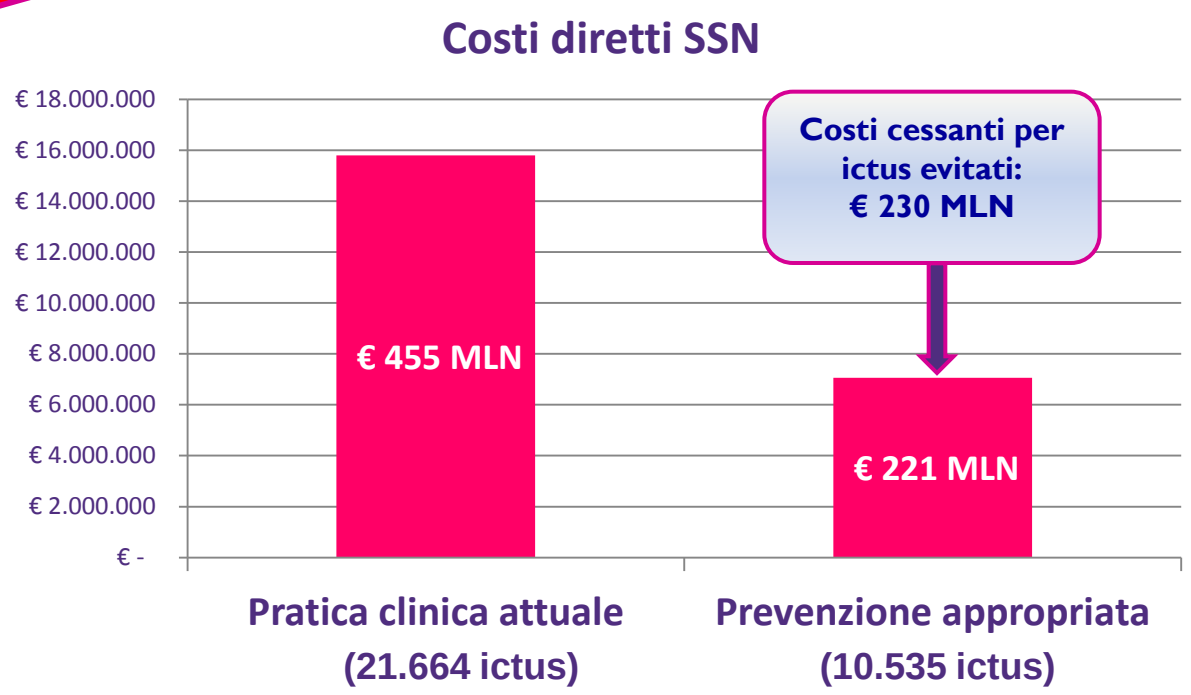
(1) Fonte dati:rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale: risultati di una valutazione HTA.

(2) Fuster V. *et al*. Eur Heart J. 2006; 27(16): 1979-2030; (3) Hart R. *et al*. Ann Intern Med 2007; 146(12): 857-67

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

11.129 ictus evitabili ogni anno





Costo medio paziente/anno: 21.000 € (ricovero, riabilitazione, assistenza post-acuta)

Valutazione economica di Rivaroxaban

Analisi costo-efficacia (ACE) di rivaroxaban confrontato con le tre diverse alternative maggiormente utilizzate (warfarin, placebo, aspirina), secondo la prospettiva del **Servizio Sanitario Nazionale** (SSN) italiano nell'ambito di soggetti affetti da FA per la prevenzione dell'ictus.

È stato considerato un **caso base** in cui rivaroxaban è confrontato con warfarin e **tre analisi per sottogruppi**

1. **Rivaroxaban vs warfarin** nel gruppo di soggetti sottoposti al trattamento con vitamina K, di difficile gestione che comportano un elevato impiego di risorse dovuto a un'elevata frequenza del monitoraggio dell'INR e uno scarso controllo dell'international monitorized ratio (INR)*;*
2. **Rivaroxaban vs Acido acetilsalicilico – ASA** - nel sottogruppo non sottoposto a terapia con vitamina K;
3. **Rivaroxaban vs nessun trattamento** nel sottogruppo non sottoposto a terapia con vitamina K.



Valutazione economica: risultati

- Rivaroxaban risulta essere l'alternativa costo-efficace nel caso base in tutti e tre gli scenari di riferimento e dominante in tutti i sottogruppi nell'ambito dei tre diversi scenari di riferimento.

- Tali risultati possono essere considerati robusti, come confermato dalle analisi di sensibilità probabilistica e dall'analisi univariata.



Analisi di Budget Impact di Rivaroxaban

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

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

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

- L'impatto di rivaroxaban è stato valutato confrontando due scenari:
  - **scenario "CON rivaroxaban"** (percentuali dei pazienti trattati con il nuovo farmaco crescenti e pari all'8% nel primo anno, 20% nel secondo anno e 30% nel terzo anno).
  - **scenario "SENZA rivaroxaban**": i pazienti sono trattati secondo l'attuale pratica clinica: (pazienti non trattati, trattati con VKA, trattati con antiaggreganti piastrinici) - le percentuali dei pazienti trattati sono tratte dalla reale pratica clinica documentata



BIM: risultati

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

- A livello nazionale consente:
  - nonostante un **incremento di spesa farmaceutica un risparmio complessivo di risorse sanitarie** a carico del SSN pari a € -7 mln nel primo anno, € -19 mln nel secondo anno e pari a € - 32 mln nel terzo anno
  - una notevole **riduzione di eventi per ictus pari a -642 nel primo anno, -1.636 nel secondo anno e - 2.504 nel terzo anno**

Differenza costi €/mln (scenario con rivaroxaban vs scenario senza)			
	ANNO 1	**ANNO 2**	**ANNO 3**
EVENTI	-€ 10,68	-€ 28,52	-€ 46,23
MONITORAGGIO	-€ 11,21	-€ 29,94	-€ 43,75
FARMACI	**€ 15,33**	**€ 39,08**	**€ 57,40**
TOTALE	**-€ 6,56**	**-€ 19,37**	**-€ 32,58**

Queste analisi non prendono in considerazione altri importanti risparmi su altri costi quali i costi diretti a carico delle famiglie e indiretti a carico della collettività

La valutazione dell'impatto economico da parte di organismi internazionali

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

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



Grazie per l'attenzione

Anna Maria Ferriero

Istituto di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene

Università Cattolica del Sacro Cuore

annamariaferriero@hotmail.it