

# Analisi di impatto di budget di edoxaban in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare in Italia

*Budget impact analysis of edoxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in Italy*

Andrea Marcellusi<sup>1,2</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Daniele Rossi<sup>1</sup>, Stefano Cavallo<sup>3</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are approved for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) and represent an alternative to Vitamin K antagonists (VKA).

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the economic impact of the introduction of edoxaban in the market of novel oral anticoagulants (NOACs) for the treatment of patients aged 65 years or older with NVAf from the National Health Service (NHS) perspective.

**Method:** A budget impact model was developed to reconstruct the therapeutic pathway and the safety profile of each treatment considered in the analysis. The model considered the treatment costs and the costs of the management of NOAC associated bleeding (Major and Clinically relevant nonmajor bleeding). Cost of major bleeding was estimated using two methods: associating the national tariffs for the remuneration of hospital assistance to the frequencies of each type of major bleeding emerged from clinical trials or to the frequencies of each type of major bleeding estimated through spontaneous reporting of adverse drug reactions (ADRs) collected by Italian Medicines Agency. The model considered a 5-year time horizon. A deterministic sensitivity analysis (DSA) was

performed in order to take into account the variability of the parameters.

**Results:** In the first year of the analysis, the introduction of edoxaban could generate a reduction in the expenditure of about € 432,771 and € 506.118 considering respectively the frequencies emerged from clinical trials or the frequencies estimated through spontaneous reporting of ADRs for to calculate management cost of major bleeding. In the fifth year of its introduction, edoxaban could generate a reduction in the expenditure of about € 2.2 million and of about € 2.7 million using respectively the first and the second calculation method for the management cost of major bleeding.

## Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la più frequente aritmia cardiaca di rilevanza clinica, che interessa soprattutto gli ultrasessantacinquenni [1]. L'importanza della FA è legata al fatto che essa è uno dei più importanti fattori di rischio per ictus cerebrale, patologia che rappresenta la prima causa di disabilità nel soggetto anziano e la terza causa di morte in Italia [2,3].

Gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants - NOACs) sono approvati per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale non valvolare e rappresentano un'alternativa agli antagonisti della vitamina K (Vitamin K Antagonists - VKAs). Il termine fibrillazione atriale non valvolare (FANV) si riferisce alla fibrillazione atriale in assenza di una valvola cardiaca a protesi meccanica o stenosi mitralica di tipo moderato o grave (di solito di origine reumatica) [4-6]. Sia l'inibitore diretto orale della trombina (dabigatran), che gli inibitori del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) negli studi di fase III sono risultati almeno non inferiori, se non superiori, al warfarin nella riduzione dell'ictus e delle embolie sistemiche nei pazienti affetti da fibrillazione atriale [7-10]. Ma la peculiarità che più li contraddistingue è nella sicurezza d'impiego, con una significativa riduzione del rischio emorragico, in particolare dei sanguinamenti intracranici [11]. Le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiolo-

<sup>1</sup> Centre for Economics and International Studies-Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", via Columbia 2, 00133 Rome, Italy

<sup>2</sup> Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University London, Kingston Hill, Kingston upon Thames KT2 7LB, London, UK.

<sup>3</sup> Daiichi Sankyo Italia S.p.A.

## Corresponding author:

Prof. Francesco Saverio Mennini  
Institute: Economic Evaluation and HTA (EEHTA) - Faculty of Economics  
University: University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy.  
Address: Via Columbia 2  
Postal code: 00133 Rome - Italy  
E-mail: f.mennini@uniroma2.it

gia, pur lasciando discrezionalità di scelta prescrittiva, favoriscono l'impiego dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) in sostituzione del warfarin nella maggior parte dei pazienti affetti da fibrillazione atriale con CHA2DS2-VASc score  $\geq 1$  [12]. L'European Heart Rhythm Association si propone di coordinare un modo unificato di informare i medici sull'uso dei diversi NAO; nella guida pratica del 2018 sono stati identificati 20 scenari clinici concreti per i quali sono state formulate risposte pratiche, basate sulle evidenze disponibili.

L'obiettivo dello studio è stato quello di sviluppare un modello di Budget Impact di edoxaban per il trattamento di pazienti adulti affetti da FANV al fine di quantificare il reale impatto economico della terapia farmacologica. In particolare, si è tentato di stimare l'impatto economico derivante dall'introduzione sul mercato di edoxaban per il trattamento dei pazienti con età  $\geq 65$  anni con FANV, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), confrontando lo scenario in cui sia presente la nuova terapia con lo scenario caratterizzato dai NAO attualmente presenti sul mercato.

### Metodi

Per la realizzazione delle stime di costo associate ai pazienti con FANV trattati con i NAO è stato sviluppato un modello excel tramite il quale è stato possibile ricostruire il percorso terapeutico e il profilo di sicurezza per ciascuna opzione di trattamento utilizzabile. Per la realizzazione del modello sono state seguite le linee guida suggerite dall'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR)* [13, 14].

Edoxaban è stato approvato in Europa nel 2015 ed in Italia nel 2016 per la prevenzione di ictus ed embolismo sistemico in pazienti adulti affetti da FANV che presentano uno o più fattori di rischio (insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio) e per il trattamento e la prevenzione di recidive di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare negli adulti. Il modello di budget impact è stato sviluppato con l'intento di simulare l'impatto economico di edoxaban in pazienti adulti con FANV nei 5 anni successivi rispetto alla sua introduzione sul mercato nazionale dei NAO.

La dose di edoxaban approvata in Europa è di 60 mg in mono somministrazione giornaliera, con riduzione a 30 mg in pazienti con caratteristiche pre-specificate [15]. I dati elaborati in questo studio fanno riferimento al dosaggio raccomandato di edoxaban.

### Popolazione eleggibile e orizzonte temporale

Come primo step è stata individuata la popolazione dei pazienti eleggibile al trattamento con edoxaban (**Tabella 1**). Dalla ricerca condotta da IQVIA sono risultati presenti in media circa 470.340 pazienti con FANV in trattamento con i NAO nel 2017 [16]. La maggior parte di questi pazienti risultava avere un'età  $\geq 65$  anni. Partendo dalla popolazione residente in Italia al 1° Gennaio 2017 con età  $\geq 65$  anni [17] e considerando il numero assoluto di pazienti con FANV in trattamento con i NAO è stato possibile stimare una proporzione di pazienti con FANV in trattamento con i NAO pari a circa il 3,5% (dati IQVIA riportati alla popolazione residente).

Il modello ha considerato un orizzonte temporale pari a 5 anni di analisi (Step 2). Il numero di pazienti con FANV in trattamento con i NAO per ciascun anno di analisi è stato ottenuto applicando la percentuale del 3,5% alla popolazione residente reale o stimata dalle previsioni ISTAT (scenario mediano) [18]. In **Tabella 1** è riportato il numero di pazienti in trattamento con i NAO per ciascun anno considerato nell'analisi.

### Scenari di analisi

La struttura del modello si basa su due scenari d'analisi alternativi (Step 3):

- 1. mondo senza edoxaban**, che prevede l'attuale distribuzione dei pazienti in trattamento con i NAO presenti sul mercato (apixaban, rivaroxaban e dabigatran) (**Tabella 2**),
- 2. mondo con edoxaban**, che prevede l'introduzione di edoxaban sul mercato con quote di pazienti crescenti fino a raggiungere nell'ultimo anno di analisi una quota pari al 32,7% dei pazienti eleggibili (**Tabella 2**).

### Parametri di costo

#### Costo dei trattamenti

Con riferimento al costo dei trattamenti (step 4), il modello ha stimato i costi annuali di ciascun trattamento sulla base dei dosaggi indicati in scheda tecnica (**Tabella 3**). Ciascun costo annuo è stato calcolato assumendo un'aderenza pari al 90%.

#### Altri costi associati alla malattia

Con riferimento agli altri costi associati alla malattia (step 5), il modello ha considerato i costi relativi alla gestione e al trattamento dei sanguinamenti associati a ciascun trattamento.

All'interno dei trial registrativi di non-inferiorità condotti per i NAO (edoxaban, apixaban, rivaroxaban, dabiga-

**Tabella 1** Stima della popolazione eleggibile al trattamento con edoxaban per anno di analisi

	2017	2018	2019	2020	2021
Popolazione residente età $\geq 65$ ITALIA	13.528.550	13.674.019	13.781.306	13.938.229	14.102.175
<b>Pazienti in trattamento con i NAO</b>	470.340	475.398	479.128	484.583	490.283

**Tabella 2** Distribuzione percentuale dei pazienti per scenario di analisi

<b>Mondo senza edoxaban</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
Rivaroxaban	39,8%	39,1%	38,4%	37,7%	38,1%
Dabigatran	25,2%	24,7%	24,2%	23,8%	23,2%
Apixaban	35,0%	36,3%	37,4%	38,4%	38,6%
<i>Totale</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>
<b>Mondo con edoxaban</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
Edoxaban	8,5%	11,9%	16,7%	23,3%	32,7%
Rivaroxaban	36,1%	35,3%	34,2%	32,6%	30,4%
Dabigatran	23,2%	21,0%	17,9%	13,6%	7,6%
Apixaban	32,2%	31,8%	31,2%	30,5%	29,4%
<i>Totale</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>	<i>100,0%</i>

**Tabella 3** Costo annuo dei NAO

<b>Costo terapia</b>	<b>mg/day</b>	<b>Costo/anno</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Fonte</b>
Edoxaban	60	€ 447,12	60 mg 1 volta al giorno	Prezzi pubblicati dalle nuove gare bandite post negoziazione (marzo 2019)
Apixaban	10	€ 443,88	5 mg 2 volte al giorno	
Rivaroxaban	20	€ 456,84	20 mg 1 volta al giorno	
Dabigatran 150 mg	300	€ 447,12	300 mg presi come 1 capsula da 150 mg 2 volte al giorno	
Dabigatran 110 mg	220	€ 447,12	220 mg presi come 1 capsula da 110 mg 2 volte al giorno	

tran) rispetto al warfarin, il principale outcome di sicurezza era rappresentato dal *major bleeding* [8, 9] (o *major hemorrhage*) [10] o dal *major and nonmajor clinically relevant bleeding* [7]. In appendice (**Tabella A**) sono riportate le definizioni di *major bleeding* e *nonmajor clinically relevant bleeding* adottate nell'ambito di ciascun trial clinico.

I tassi di sanguinamento considerati nel modello sono quelli relativi al *major bleeding* e al *nonmajor clinically relevant bleeding*. Ai fini dell'analisi di budget impact, tali tassi sono stati trasformati in probabilità annue mediante la

formula: dove  $p$  rappresenta la probabilità,  $r$  rappresenta il tasso e  $t$  rappresenta il tempo. Tali probabilità sono state infine standardizzate in base ad un valore medio di CHADS=2 (**Tabella 4**).

Per apixaban e dabigatran, poiché gli studi clinici non riportavano i tassi di incidenza associati all'evento avverso *clinically relevant nonmajor bleeding*, la probabilità associata a tale sanguinamento è stata ottenuta come differenza tra la probabilità di *major or nonmajor clinically relevant bleeding* e la probabilità di *major bleeding*.

**Tabella 4** Probabilità annue di *major bleeding* e *nonmajor clinically relevant bleeding* standardizzate per CHADS=2

	ENGAGE AF-TIMI 48 [9]	ROCKET AF [7]	ARISTOTLE [8]	RE-LY [10]	RE-LY [10]	Stima ponderata*
<b>Sanguinamenti</b>	<b>Edoxaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Dabigatran 110 mg</b>	<b>Dabigatran 150 mg</b>	<b>Dabigatran</b>
<i>Major bleeding</i>	1,94%	2,03%	2,01%	2,55%	2,78%	2,64%
<i>Clinically relevant nonmajor bleeding</i>	5,93%	6,40%	1,79%	10,41%	10,98%	10,62%

\* 57,5% dei pazienti con dosaggio 110 mg

Per dabigatran è stata considerata una stima ponderata tra i due dosaggi, assumendo che il dosaggio pari a 110 mg sia corrisposto al 57,5% dei pazienti in trattamento con dabigatran.

Il costo di gestione dell'evento avverso *nonmajor clinically relevant bleeding* è stato ottenuto dalla letteratura ed è risultato pari a € 131 [19].

Il costo associato al *major bleeding* è stato stimato considerando il costo del ricovero associato alla gestione e al trattamento di ciascun sanguinamento maggiore e la frequenza con cui ciascun sanguinamento si manifesta conseguentemente alla somministrazione di ciascun NAO. I costi dei ricoveri sono stati ottenuti dal tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti [20] (**Tabella 5 e 6**), mentre le frequenze relative a ciascun sanguinamento sono state ottenute secondo due diverse modalità: dagli studi clinici condotti per ciascun trattamento in analisi [21-24] (**Tabella 5**) e dai dati resi disponibili dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2018 per principio attivo [25] (**Tabella 6**).

Il costo del *major bleeding* associato a ciascun trattamento è stato ottenuto come media ponderata dei costi associati a ciascuna tipologia di sanguinamento e delle rispettive frequenze. Per dabigatran il costo associato al sanguinamento maggiore è stato ottenuto mediante una media ponderata dei costi relativi ai due dosaggi e assumendo che il dosaggio pari a 110 mg sia corrisposto al 57,5% dei pazienti in trattamento con dabigatran. Per edoxaban, poiché dallo studio clinico non è stato possibile risalire alla distribuzione dei sanguinamenti maggiori in altre locazioni, il costo associato a tali sanguinamenti è stato stimato moltiplicando la frequenza totale dei sanguinamenti in altre locazioni stimata per edoxaban per il costo medio dei sanguinamenti maggiori in altre locazioni stimati per gli altri trattamenti.

#### Analisi di sensibilità

Al fine di considerare la variabilità intrinseca dei dati utilizzati nel modello è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica (DSA). La DSA prevede un approccio deterministico ad una via in cui i risultati del modello sono ottenuti facendo variare un parametro alla volta in funzione

**Tabella 5** Tariffe e proporzione di eventi associati a ciascun sanguinamento maggiore (dati da trial clinici)

Eventi di <i>Major bleeding</i>	Edoxaban [24]	Rivaroxaban [23]	Apixaban [21]	Dabigatran 150 mg [22]	Dabigatran 110 mg [22]	Tariffe considerate nel calcolo del costo del sanguinamento		Fonte costo
						DRG	Costo	
Intracranico	11,6%	13,7%	21,5%	9,3%	7,8%	DRG 14	€ 3.891,00	[20]
Gastrointestinale/retroperitoneale	50,4%	60,8%	51,7%	55,4%	47,1%	Media DRG 174, 175	€ 2.704,0	[20]
In altra locazione	38,0%	25,4%	26,9%	35,3%	45,1%	-	-	[20]
<b>Totale</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>			
Stratificazione "altre locazioni"								
Respiratorio	-	1,2%	1,2%	2,1%	2,9%	Media DRG 85, 86	€ 3.563,5	[20]
Muscolare/articolare/intraspinale	-	5,0%	3,7%	3,1%	4,6%	Media DRG 233, 234	€ 5.910,0	[20]
Genito-urinario	-	7,5%	10,3%	3,8%	6,3%	Media DRG 315, 369	€ 3.717,0	[20]
Oculare	-	4,7%	11,6%	2,6%	4,3%	DRG 43	€ 1.225,0	[20]
Pericardico	-	0,0%	-	0,7%	0,6%	DRG 555	€ 6.207,0	[20]
Chirurgico	-	4,7%	-	11,5%	15,2%	DRG 574	€ 3.738,0	[20]
Sconosciuto*	38,0%	2,2%	-	11,5%	11,2%	-	-	-
<b>Totale</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	-	-	-
	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Dabigatran		
Costo <i>Major bleeding</i>	€ 2.922,3	€ 3.031,4	€ 3.022,5	€ 2.766,0	€ 2.843,1	€ 2.810,3		

\* Non valorizzato

**Tabella 6** Tariffe e proporzione di eventi associati a ciascun sanguinamento maggiore (dati da segnalazioni AIFA 2018)

Eventi di <i>Major bleeding</i>	Segnalazioni AIFA 2018 [25]				Tariffe considerate nel calcolo del costo del sanguinamento		Fonte Costo
	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran			
Intracranico	14,0%	29,7%	31,9%	43,8%	DRG 14	€ 3.891,0	[20]
Gastrointestinale	33,3%	42,0%	27,2%	38,6%	Media DRG 174, 175	€ 2.704,0	[20]
In altra locazione	52,7%	28,3%	40,9%	17,6%	-	-	[20]
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	-	-	-
Stratificazione "altre locazioni"							
Apparato respiratorio (emottisi, emotorace)	16,3%	43,6%	14,6%	38,7%	Media DRG 85, 86	€ 3.563,5	[20]
Sistema muscolare/articolare/intraspinale	4,1%	30,8%	9,4%	22,6%	Media DRG 233, 234	€ 5.910,0	[20]
Apparato genito-urinario (Vaginale, Ematuria)	69,4%	17,9%	47,9%	0,0%	Media DRG 315, 369	€ 3.717,0	[20]
Oculare	4,1%	5,1%	4,2%	9,7%	DRG 43	€ 1.225,0	[20]
Anemia/calco emoglobina	2,0%	0,0%	10,4%	3,2%	DRG 395	€ 1.676,0	[20]
Shock	4,1%	2,6%	12,5%	22,6%	DRG 127	€ 3.052,0	[20]
Emorragie di nnd	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	DRG 574	€ 3.738,0	[20]
Orecchio	0,0%	0,0%	1,0%	3,2%	Media DRG 63, 73	€ 2.782,0	[20]
Totale	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	-	-	-
	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Dabigatran	
Costo <i>Major bleeding</i>	€ 3.347,8	€ 3.473,8	€ 3.404,3	€ 3.392,7	€ 3.392,7	€ 3.665,5	

della variabilità riscontrata in letteratura o assunta dagli autori. In particolare, nella presente analisi sono state considerate le seguenti variazioni:

- Proporzione di eventi di *major bleeding* per la stima del costo: IC 95% (**Tabelle D e E** in appendice);
- CHADs medio: Min=1,5, Max=2,5;
- Nessuna standardizzazione delle stime di incidenza sulla base di un valore medio di CHADs;
- Percentuale di pazienti con FANV in trattamento con i NAO: Min=3%, Max= 4%;
- Pari safety (esclusione del costo dei sanguinamenti dai risultati di budget impact).

### Risultati

Di seguito vengono riportati i risultati del modello di Budget Impact confrontando lo scenario senza edoxaban e lo scenario in cui si ipotizza l'introduzione del farmaco innovativo con quote crescenti nel corso degli anni in analisi.

Sulla base delle evidenze disponibili e delle assunzioni effettuate, il modello ha stimato una riduzione della spesa al quinto anno pari a circa € 2,2 milioni considerando per il calcolo del costo del *major bleeding* le frequenze riportate dai trial clinici, e una riduzione pari a circa € 2,7 milioni considerando per il costo del *major bleeding* i dati provenienti dalle segnalazioni AIFA 2018 (**Tabella 7**). La voce di

**Tabella 7** Stime di spesa annuali per scenario e voce di spesa e impatto sul budget dell'introduzione di edoxaban

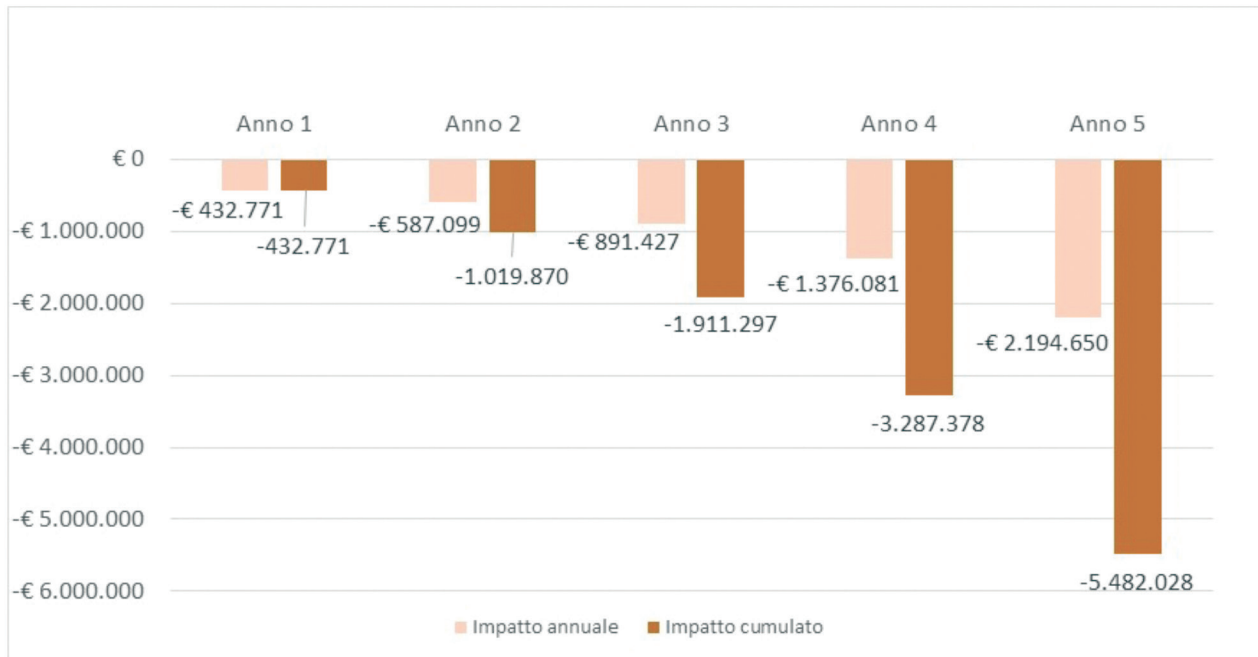
Impatto sul budget considerando le frequenze da trial clinici per la stima del costo del <i>Major bleeding</i>			
Voci di costo	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget
Costo Farmaco	€ 220.420.090	€ 220.198.604	-€ 221.485
Costo di gestione e trattamento dei sanguinamenti da NAO	€ 35.059.556	€ 33.086.392	-€ 1.973.164
<b>TOTALE SPESA</b>	<b>€ 255.479.646</b>	<b>€ 253.284.996</b>	<b>-€ 2.194.650</b>
Impatto sul budget considerando le frequenze da segnalazioni AIFA 2018 per la stima del costo del <i>Major bleeding</i>			
Voci di costo	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget
Costo Farmaco	€ 220.420.090	€ 220.198.604	-€ 221.485
Costo di gestione e trattamento dei sanguinamenti da NAO	€ 39.943.993	€ 37.420.547	-€ 2.523.447
<b>TOTALE SPESA</b>	<b>€ 260.364.083</b>	<b>€ 257.619.151</b>	<b>-€ 2.744.932</b>

costo per cui si è riscontrato il maggiore impatto in termini di riduzione della spesa è risultata essere quella relativa alla gestione e al trattamento dei sanguinamenti da NAO.

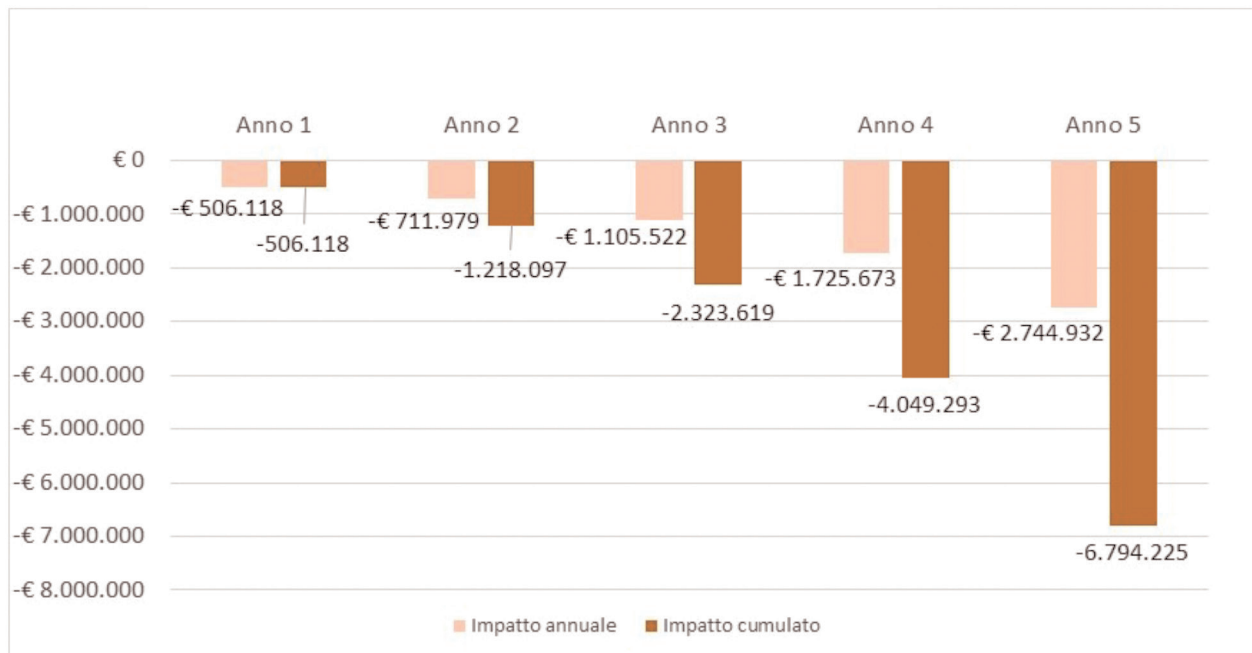
Partendo dalla popolazione residente a livello regionale è stato possibile stimare la spesa annuale per scenario e

l'impatto sul budget dell'introduzione di edoxaban sul mercato per ciascuna regione italiana (**Table B e C** in appendice).

Nelle **Figure 1 e 2** sono riportati gli impatti annui e cumulati per ciascun anno di analisi.



**Figura 1.** Impatti di budget annuali e cumulati dovuti all'introduzione di edoxaban (dati da trial per la stima del *major bleeding*)



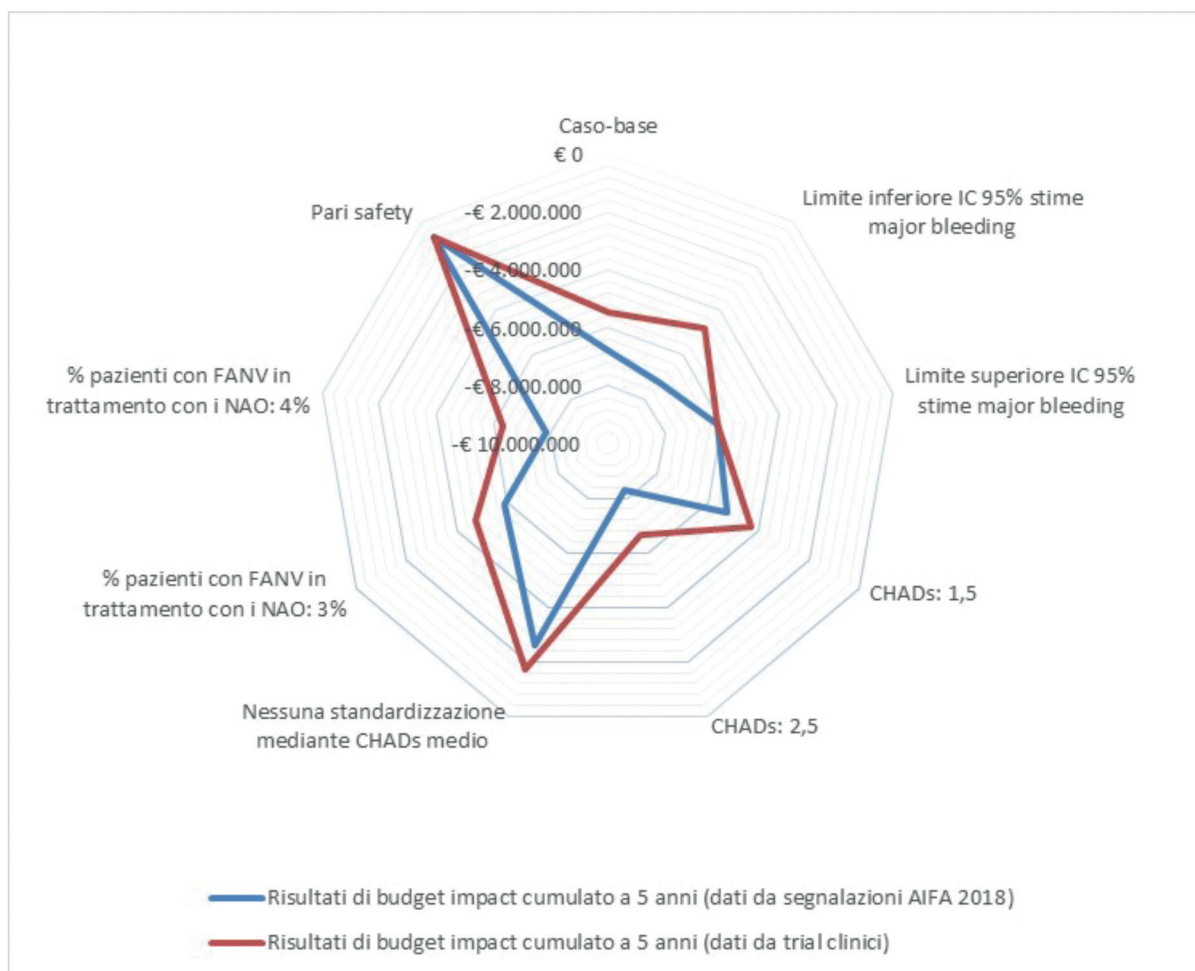
**Figura 2.** Impatti di budget annuali e cumulati dovuti all'introduzione di edoxaban (dati da segnalazioni AIFA 2018 per la stima del *major bleeding*)

In **Figura 3** sono riportati i risultati dell'analisi di sensibilità deterministica. Dall'osservazione del grafico radar è possibile notare come i risultati di budget impact cumulato a 5 anni risultino particolarmente sensibili alla standardizzazione delle stime di incidenza dei sanguinamenti secondo un valore medio di CHADs; infatti, considerando le stime di incidenza del *major bleeding* e del *clinically relevant non-major bleeding* provenienti da ciascun trial clinico senza effettuare alcuna standardizzazione delle stesse rispetto ad un valore medio di CHADs, si otterrebbe un risparmio cumulato a 5 anni rispettivamente pari a circa € 2,6 (considerando i dati provenienti dalle segnalazioni AIFA per la stima del costo del *major bleeding*) e € 1,7 milioni (considerando i dati provenienti dai trial clinici per la stima del costo del *major bleeding*). Inoltre, assumendo una parità di safety tra i trattamenti oggetto di analisi, dunque considerando nell'analisi di budget impact solamente il costo dei farmaci, è possibile osservare un risparmio cumulato a 5 anni pari a -€ 668.984.

La fibrillazione atriale rappresenta la più comune aritmia che si incontra nella pratica clinica e risulta la causa di

un terzo delle ospedalizzazioni per alterazioni del ritmo cardiaco [26]. Nei paesi occidentali la prevalenza della fibrillazione atriale è stimata tra lo 0,4 % e l'1% nell'intera popolazione, aumentando con l'età fino al 5% oltre i 65 anni e all'8% nelle persone con più di 80 anni [26]. I nuovi anticoagulanti orali hanno dimostrato di essere superiori o non-inferiori nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica e superiori a warfarin nella riduzione del rischio di sanguinamento [7-10].

L'analisi di impatto di budget è stata condotta al fine di stimare il potenziale impatto economico dell'introduzione di edoxaban sul mercato dei NAO per il trattamento di pazienti con FANV con età ≥ 65 anni. Tale impatto è stato stimato in termini di soli costi diretti; più in particolare si è tenuto conto dei costi dei farmaci e dei costi di gestione e trattamento dei sanguinamenti da NAO. Il modello ha stimato come l'introduzione di edoxaban potrebbe generare un risparmio pari a circa € 432.771 al primo anno di analisi se si considerano le frequenze provenienti dagli studi clinici per il calcolo del *major bleeding*, ed un risparmio pari a circa € 506.118 se per il calcolo del *major bleeding* si conside-



**Figura 3.** Risultati DSA – Grafico radar

rano le frequenze dei sanguinamenti maggiori provenienti dalle segnalazioni AIFA 2018. Tali risparmi sono stati stimati rispettivamente pari a circa € 2,2 milioni e € 2,7 milioni al quinto anno di analisi. Tuttavia, tali stime rappresentano il prodotto di una serie di assunzioni che sono state effettuate e di cui bisogna tenere conto ai fini di una corretta interpretazione dei risultati. Il primo limite dello studio riguarda la stima della probabilità del *nonmajor clinically relevant bleeding* per apixaban e dabigatran; tale probabilità risultava mancante dagli studi clinici di confronto diretto con il warfarin ed è stata dunque ottenuta come differenza tra la probabilità di *major or nonmajor clinically relevant bleeding* e la probabilità di *major bleeding*. Il secondo limite riguarda l'assunzione effettuata in merito ai due differenti dosaggi di dabigatran: il modello assume che al 57,5% dei pazienti sia corrisposto il dosaggio da 110 mg. Infine, il costo del *major bleeding* stimato mediante le frequenze riportate dalle segnalazioni AIFA risulta essere un dato fortemente soggetto a variabilità in quanto riflette l'andamento delle segnalazioni realizzate dagli operatori sanitari e dai pazienti. Tale stima, se da una parte tenta di dare un riscontro reale di quelli che sono i sanguinamenti maggiori da NAO nella realtà nazionale, d'altra parte va interpretata tenendo conto della sua variabilità intrinseca. L'analisi di sensibilità deterministica è stata sviluppata proprio al fine di valutare in che misura ciascun parametro vada ad impattare sui risultati di budget impact. In particolare, da tale analisi è emerso come, assumendo una pari safety tra i trattamenti considerati, sia possibile ottenere un risparmio cumulato a 5 anni pari a -€ 668.984. L'identificazione dei sanguinamenti maggiori da segnalazioni AIFA così come l'associazione delle tariffe DRG ai sanguinamenti considerati nell'analisi è stata effettuata mediante il supporto di un team di clinici esperti.

### Conclusioni

L'analisi di budget impact ha dimostrato come, tenendo in considerazione i limiti riportati in precedenza, l'introduzione della nuova terapia anticoagulante con edoxaban per il trattamento dei pazienti con età  $\geq 65$  anni con fibrillazione atriale non valvolare in Italia possa generare una riduzione della spesa sanitaria in termini sia di spesa per il trattamento, sia in termini di spesa di gestione e trattamento dei sanguinamenti da NAO. In particolare, le riduzioni di spesa stimate per ogni anno di analisi sono risultate riscontrabili soprattutto in termini di spesa associata alla gestione dei sanguinamenti maggiori relativi a ciascun farmaco.

### Finanziamento

Lo studio è stato realizzato grazie al supporto non condizionato di Daiichi Sankyo Italia S.p.A.

### Bibliografia

1. Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle malattie (Ccm). Progetto FAI: la fibrillazione atriale in Italia. La Medicina di iniziativa e il medico di medicina generale per garantire l'accesso a servizi e cure efficaci riducendo i costi per il SSN e i costi sociali legati all'elevato rischio di ictus cerebrale. 2014; Available from: <http://www.ccm-network.it/progetto.jsp?id=node/1896&idP=740>.
2. Ministero della Salute. Malattie dell'apparato cardiovascolare. Ictus. Ultimo aggiornamento 17 gennaio 2013. Available from: [http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?lingua=italiano&id=28&area=Malattie\\_cardiovascolari](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=28&area=Malattie_cardiovascolari).
3. Regione Emilia-Romagna. Ictus cerebrale. Pubblicato il 26/10/2018. Available from: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/assistenza-ospedaliera/le-reti-hub-spoke-1/ictus/ictuscerebrale>.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739-2791.
5. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS et al (2013) Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 6:451-460.
6. Lip GYH, Collet JP, Caterina R et al (2017) Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 19:1757-1758.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883-891.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:981-992.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al (2013) Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369:2093-2104.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139-1151.
11. Riva L, Di Pasquale G (2017) Nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale: evidenze di efficacia e sicurezza nel mondo reale. *G Ital Cardiol* 18:188-198.
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37:2893-2962.
13. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L et al (2007) Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health* 10:336-347.
14. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F et al (2014) Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health* 17:5-14.
15. AIFA, Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Available from: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000707\\_044315\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000707_044315_RCP.pdf&sys=m0b113).
16. IQVIA – RWD, Longitudinal Patient Database – MAT. Aprile 2018.
17. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione residente al 1 Gennaio 2014. Statistiche Demografiche 2015.
18. ISTAT. Available from: <http://demo.istat.it/previsioni2017/index.php?lingua=ita>.
19. Capri S (2017) Impatto economico di rivaroxaban nel trattamento della fibrillazione atriale. *Ital J Public Health* 6:16-25.



20. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG).
21. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al (2014) Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 63:2141-2147.
22. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al (2011) Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 123:2363-2372.
23. Piccini JP, Garg J, Patel MR et al (2014) Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKETAF trial. *Eur Heart J* 35:1873-1880.
24. Eisen A, Giugliano RP, Ruff CT et al (2016) Edoxaban vs warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the US Food and Drug Administration approval population: An analysis from the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) trial. *Am Heart J* 172:144-151.
25. AIFA. Sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Available from: [https://bi.aifa.gov.it/SASVisualAnalyticsViewer/VisualAnalyticsViewer\\_guest.jsp?reportName=FVG\\_Intro0\\_report&reportPath=/Shared+Data/BI+FARMACOVIGILANZA/Public/Report/&appSwitcherDisabled=true](https://bi.aifa.gov.it/SASVisualAnalyticsViewer/VisualAnalyticsViewer_guest.jsp?reportName=FVG_Intro0_report&reportPath=/Shared+Data/BI+FARMACOVIGILANZA/Public/Report/&appSwitcherDisabled=true).
26. Istituto Superiore di Sanità, R.I. Distribuzione temporale degli episodi di fibrillazione atriale 2012; Available from: <http://old.iss.it/binary/publ/cont/dodici52web.pdf>.
27. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al (2010) Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 160:635-641.
28. Bayer. Clinical Protocol. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multicenter, Event-Driven, Non-inferiority Study Comparing the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Rivaroxaban (BAY 59-7939) With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation Protocol 39039039AFL3001; Phase 3 (EudraCT number 2006-004595-13) BAY59-7939/11630 JNJ39039039 (rivaroxaban, BAY 59-7939) 2006; Available from: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1009638/suppl\\_file/nejmoa1009638\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1009638/suppl_file/nejmoa1009638_protocol.pdf).
29. Bristol-Myers Squibb (BMS) and Pfizer. Clinical Protocol CV185030. A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Nonvalvular Atrial Fibrillation (ARISTOTLE: Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) 2006; Available from: [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1107039/suppl\\_file/nejmoa1107039\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1107039/suppl_file/nejmoa1107039_protocol.pdf)

## APPENDICE

**Tabella A:** Definizioni di major bleeding e nonmajor clinically relevant bleeding adottate negli studi clinici

NAO	Definizione di <i>Major bleeding</i>	Definizione di <i>Non-major clinically relevant bleeding</i>	Fonti
Edoxaban	<p><b>A major bleeding event</b> is defined as clinically overt bleeding event (ie, bleeding that is visualized by examination or radiologic imaging) that meets <math>\geq 1</math> of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fatal bleeding</li> <li>2. Symptomatic bleeding in a critical area or organ such as:               <ul style="list-style-type: none"> <li>· Retroperitoneal</li> <li>· Intracranial</li> <li>· Intraocular</li> <li>· Intraspinal</li> <li>· Intraarticular</li> <li>· Pericardial</li> <li>· Intramuscular with compartment syndrome</li> </ul> </li> </ol>	<p><b>A clinically relevant nonmajor bleeding event</b> is defined as clinically overt bleeding event that requires medical attention. Examples of bleeding requiring medical attention include, but are not limited to, bleeding events that result in the following diagnostic or therapeutic measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Requires or prolongs hospitalization</li> <li>· Laboratory evaluation</li> <li>· Imaging studies</li> <li>· Endoscopy, colonoscopy, cystoscopy, or bronchoscopy</li> <li>· Nasal packing</li> <li>· Compression</li> <li>· Ultrasound-guided closure of an aneurysm</li> <li>· Coil embolization</li> <li>· Inotropic support</li> <li>· Surgery</li> <li>· Interruption or stopping study medication at the advice of a health care provider</li> <li>· Changing concomitant therapies (eg, reducing the dose of or discontinuing aspirin) at the advice of a health care provider</li> </ul>	[27]
Rivaroxaban	<p><b>Major bleeding</b> is defined as clinically overt bleeding that is associated with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A fall in hemoglobin of 2 g/dL or more, or</li> <li>• A transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood, or</li> <li>• A critical site: intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal, or</li> <li>• A fatal outcome</li> </ul>	<p><b>Non-major clinically relevant bleeding</b> is defined as overt bleeding not meeting the criteria for major bleeding but associated with medical intervention, unscheduled contact (visit or telephone call) with a physician, (temporary) cessation of study treatment, or associated with discomfort for the subject such as pain or impairment of activities of daily life.</p>	[28]
Apixaban	<p><b>Major bleeding</b> is defined as bleeding that is clinically overt and that satisfies one of the following criteria: 1) bleeding resulting in a decrease in hemoglobin of 2 g/dL or more over a 24-hour period; 2) bleeding leading to a transfusion of 2 or more units of packed red blood cells; 3) bleeding that occurs in a critical site (intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome or retroperitoneal); or 4) bleeding that leads to death.</p>	<p><b>Clinically relevant non-major bleeding</b> is defined as a bleeding event that is clinically overt, that satisfies none of the additional criteria required for the event to be adjudicated as a major bleeding event, that leads to either 1) hospital admission for bleeding or 2) physician guided medical or surgical treatment for bleeding or 3) a change in antithrombotic therapy.</p>	[29]
Dabigatran	<p><b>Major bleeding</b> was defined as a reduction in the hemoglobin level of at least 20 g per liter, transfusion of at least 2 units of blood, or symptomatic bleeding in a critical area or organ.</p>	* definizione non presente	[10]

**Tabella B:** Stime di spesa annuali per scenario e impatto sul budget dell'introduzione di edoxaban per regione (dati da trial per la stima del costo del *major bleeding*)

Regioni	Anno 1			Anno 3			Anno 5		
	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget
Piemonte	€ 19.963.329	€ 19.928.138	-€ 35.191	€ 20.187.452	€ 20.115.419	-€ 72.033	€ 20.472.340	€ 20.296.476	-€ 175.864
Valle d'Aosta	€ 534.004	€ 533.062	-€ 941	€ 544.976	€ 543.031	-€ 1.945	€ 557.548	€ 552.759	-€ 4.790
Liguria	€ 8.053.536	€ 8.039.340	-€ 14.196	€ 8.019.789	€ 7.991.173	-€ 28.616	€ 8.017.001	€ 7.948.133	-€ 68.869
Lombardia	€ 40.330.199	€ 40.259.107	-€ 71.093	€ 41.179.343	€ 41.032.406	-€ 146.937	€ 42.130.973	€ 41.769.055	-€ 361.918
Trentino-Alto Adige	€ 3.929.135	€ 3.922.209	-€ 6.926	€ 4.053.247	€ 4.038.784	-€ 14.463	€ 4.185.977	€ 4.150.018	-€ 35.959
Veneto	€ 19.896.927	€ 19.861.854	-€ 35.074	€ 20.370.234	€ 20.297.549	-€ 72.685	€ 20.915.248	€ 20.735.579	-€ 179.668
Friuli-Venezia Giulia	€ 5.687.813	€ 5.677.786	-€ 10.026	€ 5.756.879	€ 5.736.337	-€ 20.542	€ 5.832.824	€ 5.782.718	-€ 50.106
Emilia-Romagna	€ 19.176.895	€ 19.143.091	-€ 33.804	€ 19.365.592	€ 19.296.492	-€ 69.101	€ 19.683.138	€ 19.514.054	-€ 169.084
Marche	€ 6.784.438	€ 6.772.479	-€ 11.959	€ 6.836.769	€ 6.812.374	-€ 24.395	€ 6.924.931	€ 6.865.443	-€ 59.487
Toscana	€ 17.052.132	€ 17.022.073	-€ 30.059	€ 17.191.980	€ 17.130.635	-€ 61.345	€ 17.420.119	€ 17.270.474	-€ 149.644
Umbria	€ 4.043.500	€ 4.036.372	-€ 7.128	€ 4.072.118	€ 4.057.588	-€ 14.530	€ 4.125.215	€ 4.089.778	-€ 35.437
Lazio	€ 22.666.466	€ 22.626.510	-€ 39.956	€ 23.186.242	€ 23.103.508	-€ 82.733	€ 23.850.727	€ 23.645.842	-€ 204.885
Campania	€ 19.284.654	€ 19.250.660	-€ 33.994	€ 19.778.706	€ 19.708.132	-€ 70.575	€ 20.474.043	€ 20.298.164	-€ 175.878
Abruzzo	€ 5.584.355	€ 5.574.511	-€ 9.844	€ 5.660.566	€ 5.640.368	-€ 20.198	€ 5.777.986	€ 5.728.351	-€ 49.635
Molise	€ 1.349.981	€ 1.347.601	-€ 2.380	€ 1.365.150	€ 1.360.278	-€ 4.871	€ 1.388.961	€ 1.377.029	-€ 11.932
Puglia	€ 15.738.228	€ 15.710.485	-€ 27.743	€ 16.083.828	€ 16.026.437	-€ 57.391	€ 16.508.125	€ 16.366.315	-€ 141.810
Basilicata	€ 2.306.563	€ 2.302.498	-€ 4.066	€ 2.340.080	€ 2.331.730	-€ 8.350	€ 2.393.837	€ 2.373.274	-€ 20.564
Calabria	€ 7.462.405	€ 7.449.250	-€ 13.154	€ 7.613.509	€ 7.586.342	-€ 27.167	€ 7.828.519	€ 7.761.269	-€ 67.249
Sicilia	€ 18.862.856	€ 18.829.605	-€ 33.251	€ 19.156.851	€ 19.088.495	-€ 68.356	€ 19.654.025	€ 19.485.191	-€ 168.834
Sardegna	€ 6.799.809	€ 6.787.823	-€ 11.986	€ 7.061.083	€ 7.035.887	-€ 25.195	€ 7.338.037	€ 7.275.001	-€ 63.036
<b>ITALIA</b>	<b>€ 245.507.225</b>	<b>€ 245.074.454</b>	<b>-€ 432.771</b>	<b>€ 249.824.627</b>	<b>€ 248.933.200</b>	<b>-€ 891.427</b>	<b>€ 255.479.646</b>	<b>€ 253.284.996</b>	<b>-€ 2.194.650</b>

**Tabella C:** Stime di spesa annuali per scenario e impatto sul budget dell'introduzione di edoxaban per regione (dati da segnalazioni AIFA 2018 per la stima del costo del *major bleeding*)

Regioni	Anno 1			Anno 3			Anno 5		
	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget	Mondo senza	Mondo con	Impatto sul budget
Piemonte	€ 20.351.026	€ 20.309.871	-€ 41.155	€ 20.576.263	€ 20.486.930	-€ 89.333	€ 20.863.744	€ 20.643.785	-€ 219.960
Valle d'Aosta	€ 544.374	€ 543.273	-€ 1.101	€ 555.472	€ 553.060	-€ 2.412	€ 568.208	€ 562.217	-€ 5.990
Liguria	€ 8.209.940	€ 8.193.337	-€ 16.603	€ 8.174.250	€ 8.138.761	-€ 35.489	€ 8.170.276	€ 8.084.139	-€ 86.137
Lombardia	€ 41.113.431	€ 41.030.290	-€ 83.142	€ 41.972.458	€ 41.790.232	-€ 182.226	€ 42.936.462	€ 42.483.797	-€ 452.665
Trentino-Alto Adige	€ 4.005.441	€ 3.997.341	-€ 8.100	€ 4.131.313	€ 4.113.376	-€ 17.936	€ 4.266.008	€ 4.221.032	-€ 44.975
Veneto	€ 20.283.335	€ 20.242.317	-€ 41.018	€ 20.762.566	€ 20.672.424	-€ 90.142	€ 21.315.120	€ 21.090.402	-€ 224.718
Friuli-Venezia Giulia	€ 5.798.273	€ 5.786.547	-€ 11.726	€ 5.867.756	€ 5.842.281	-€ 25.475	€ 5.944.340	€ 5.881.671	-€ 62.669
Emilia-Romagna	€ 19.549.320	€ 19.509.786	-€ 39.534	€ 19.738.574	€ 19.652.878	-€ 85.696	€ 20.059.454	€ 19.847.974	-€ 211.480
Marche	€ 6.916.195	€ 6.902.209	-€ 13.986	€ 6.968.446	€ 6.938.192	-€ 30.254	€ 7.057.326	€ 6.982.923	-€ 74.403
Toscana	€ 17.383.292	€ 17.348.139	-€ 35.153	€ 17.523.098	€ 17.447.020	-€ 76.078	€ 17.753.169	€ 17.566.003	-€ 187.166
Umbria	€ 4.122.027	€ 4.113.691	-€ 8.336	€ 4.150.547	€ 4.132.527	-€ 18.020	€ 4.204.084	€ 4.159.761	-€ 44.322
Lazio	€ 23.106.660	€ 23.059.932	-€ 46.727	€ 23.632.809	€ 23.530.206	-€ 102.604	€ 24.306.722	€ 24.050.464	-€ 256.258
Campania	€ 19.659.171	€ 19.619.416	-€ 39.756	€ 20.159.645	€ 20.072.120	-€ 87.525	€ 20.865.480	€ 20.645.502	-€ 219.978
Abruzzo	€ 5.692.805	€ 5.681.293	-€ 11.512	€ 5.769.588	€ 5.744.539	-€ 25.049	€ 5.888.453	€ 5.826.373	-€ 62.080
Molise	€ 1.376.198	€ 1.373.415	-€ 2.783	€ 1.391.442	€ 1.385.401	-€ 6.041	€ 1.415.516	€ 1.400.593	-€ 14.923
Puglia	€ 16.043.872	€ 16.011.427	-€ 32.445	€ 16.393.603	€ 16.322.429	-€ 71.174	€ 16.823.738	€ 16.646.371	-€ 177.367
Basilicata	€ 2.351.358	€ 2.346.603	-€ 4.755	€ 2.385.150	€ 2.374.795	-€ 10.355	€ 2.439.604	€ 2.413.885	-€ 25.720
Calabria	€ 7.607.328	€ 7.591.944	-€ 15.384	€ 7.760.145	€ 7.726.454	-€ 33.691	€ 7.978.190	€ 7.894.078	-€ 84.111
Sicilia	€ 19.229.181	€ 19.190.295	-€ 38.886	€ 19.525.812	€ 19.441.040	-€ 84.773	€ 20.029.784	€ 19.818.617	-€ 211.167
Sardegna	€ 6.931.865	€ 6.917.847	-€ 14.018	€ 7.197.079	€ 7.165.833	-€ 31.247	€ 7.478.331	€ 7.399.489	-€ 78.842
<b>ITALIA</b>	<b>€ 250.275.094</b>	<b>€ 249.768.976</b>	<b>-€ 506.118</b>	<b>€ 254.636.259</b>	<b>€ 253.530.737</b>	<b>-€ 1.105.522</b>	<b>€ 260.364.083</b>	<b>€ 257.619.151</b>	<b>-€ 2.744.932</b>

**Tabella D:** IC 95% per la proporzione di eventi di *major bleeding* stimata mediante i dati provenienti dai trial clinici

Eventi di Major bleeding	Edoxaban (n=345)			Rivaroxaban (n=401)			Apixaban (n=242)			Dabigatran 150 mg (n=419)			Dabigatran 110 mg (n=348)		
		SE	IC 95%		SE	IC 95%		SE	IC 95%		SE	IC 95%		SE	IC 95%
Intra-cranico	11,6%	0,02	8,4% - 15,1%	13,7%	0,02	10,5% - 17,2%	21,5%	0,03	16,5% - 26,9%	9,3%	0,01	6,7% - 12,2%	7,8%	0,01	5,2% - 10,6%
Gastrointestinale	50,4%	0,03	45,2% - 55,7%	60,8%	0,02	56,1% - 65,6%	51,7%	0,03	45,5% - 57,9%	55,4%	0,02	50,6% - 60,1%	47,1%	0,03	52,3%
In altra locazione	38,0%	0,03	32,8% - 43,2%	25,4%	0,02	21,2% - 29,7%	26,9%	0,03	21,5% - 32,6%	35,3%	0,02	30,8% - 39,9%	45,1%	0,03	39,9% - 50,3%

SE: standard error

IC 95%: Intervallo di confidenza al 95%

**Tabella E:** IC 95% per la proporzione di eventi di *major bleeding* stimata mediante i dati provenienti dalle segnalazioni AIFA 2018

Eventi di Major bleeding	Edoxaban (n=93)			Rivaroxaban (n=138)			Apixaban (n=235)			Dabigatran (n=176)		
		SE	IC 95%		SE	IC 95%		SE	IC 95%		SE	IC 95%
Intra-cranico	14,0%	0,04	7,5% - 21,5%	29,7%	0,04	22,5% - 37,7%	31,9%	0,03	26,0% - 37,9%	43,8%	0,04	36,4% - 51,1%
Gastrointestinale	33,3%	0,05	23,7% - 43,0%	42,0%	0,04	34,1% - 50,0%	27,2%	0,03	21,7% - 33,2%	38,6%	0,04	31,3% - 46,0%
In altra locazione	52,7%	0,05	43,0% - 62,4%	28,3%	0,04	21,0% - 36,2%	40,9%	0,03	34,5% - 47,2%	17,6%	0,03	11,9% - 23,3%

SE: standard error

IC 95%: Intervallo di confidenza al 95%