

COL PATROCINIO DI:



SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie

Modelli Organizzativi in Sanità

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLA GESTIONE DELLA TROMBOSI VENOSA IN REGIONE LOMBARDIA



**Gestione del Tromboembolismo Venoso:
Diagnosi, Prevenzione
e Trattamento con Fondaparinux**

crems

CENTRO RICERCA IN ECONOMIA E MANAGEMENT
IN SANITÀ E NEL SOCIALE

Introduzione	3
Definizione	3
Differenza tra trombosi arteriosa e trombosi venosa.....	3
Trombosi venosa superficiale.....	4
Fisiopatologia del tromboembolismo venoso.....	4
Fattori di rischio	4
Segni e sintomi	4
Diagnosi.....	5
Complicanze	5
Epidemiologia.....	5
Trattamento farmacologico	5
Anticoagulanti orali	6
Antagonisti della vitamina K (AVK).....	6
Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO/DOAC)	6
Prescrivibilità degli anticoagulanti orali	6
Eparina, Eparine a basso peso molecolare e fondaparinux	6
Indicazioni terapeutiche delle EBPM e del fondaparinux	6
Prescrivibilità delle EBPM e del fondaparinux	7
Analisi di farmacoutilizzazione	12
Regione Lazio e Asl Roma 2: un focus su EBPM e fondaparinux.....	12
Confronto costo/die delle terapie con EBPM/fondaparinux	13
Regione Lombardia	13
Conclusioni	16
Board Scientifico	18
Bigliografia.....	19

Gestione del Tromboembolismo Venoso: Diagnosi, Prevenzione e Trattamento con Fondaparinux

Introduzione

Il **tromboembolismo venoso (TEV)** rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello globale. Il TEV comprende condizioni gravi come la **trombosi venosa profonda (TVP)** e l'**embolia polmonare (EP)**. La **trombosi venosa superficiale (TVS)** è anch'essa una condizione rilevante, poiché può estendersi al sistema venoso profondo e causare ulteriori complicazioni come la TVP o l'EP. Secondo la **NOTA ATS Montagna** (Regione Lombardia 2024), una corretta gestione del TEV deve coinvolgere sia l'ambito ospedaliero che quello territoriale, con una particolare attenzione alla prevenzione delle complicanze tramite l'uso appropriato di **eparine a basso peso molecolare (EBPM)** e **fondaparinux (FPX)**.

Il **fondaparinux**, in particolare, è il primo farmaco con un'indicazione specifica per il trattamento della TVS sintomatica acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante, come riportato nella Nota ATS Montagna. Questo aspetto ne fa un'opzione terapeutica unica e importante per migliorare l'esito dei pazienti con questa condizione.

Definizione

Il TEV comprende due manifestazioni principali: la **trombosi venosa profonda (TVP)**, che si verifica quando un coagulo di sangue si forma nelle vene profonde degli arti inferiori, e l'**embolia polmonare (EP)**, che si verifica quando un coagulo si stacca dalle vene e si muove verso i polmoni, potenzialmente bloccando il flusso sanguigno.

Differenza tra trombosi arteriosa e trombosi venosa

Nella **trombosi venosa i coaguli**, noti come trombi, si formano principalmente nelle vene sia superficiali che profonde. Nella **trombosi arteriosa**, invece, i trombi si verificano nelle arterie e sono legati a fattori di rischio come l'**aterosclerosi**, con formazione di placche che possono rompersi e causare l'ostruzione delle arterie. Mentre la trombosi arteriosa colpisce

principalmente arterie coronariche e cerebrali, la trombosi venosa è più comune nelle vene degli arti inferiori.

Trombosi venosa superficiale

La **trombosi venosa superficiale (TVS)** è una condizione in cui si forma un coagulo di sangue all'interno di una vena superficiale, spesso vicino alla superficie della pelle. Sebbene generalmente meno grave della TVP, la TVS può rappresentare un fattore di rischio per la TVP e l'EP. Il **fondaparinux** rappresenta l'opzione terapeutica d'elezione per il trattamento della TVS isolata, garantendo una gestione ottimale dei pazienti a rischio in assenza di TVP concomitante

Fisiopatologia del tromboembolismo venoso

Il TEV si contraddistingue per la formazione di coaguli sanguigni, o trombi, che possono potenzialmente svilupparsi in qualsiasi segmento del sistema venoso. Tuttavia, la localizzazione più comune di questi trombi è negli arti inferiori. Il **fondaparinux** e le **EBPM** agiscono prevenendo l'ulteriore formazione di coaguli e stabilizzando i trombi già presenti.

Fattori di rischio

I fattori di rischio per il TEV includono **immobilità prolungata, chirurgia maggiore, traumi, uso di contraccettivi orali, gravidanza, età avanzata, obesità, e malattie oncologiche**. Le cause principali della trombosi venosa possono essere raggruppate nella **triade di Virchow**, che comprende stasi venosa (immobilità prolungata, varici, insufficienza venosa cronica), danno endoteliale (traumi, interventi chirurgici, vasculiti) e ipercoagulabilità (fattori genetici, tumori, gravidanza, uso di contraccettivi orali). Il danno all'endotelio venoso, l'ipercoagulabilità e la stasi del flusso sanguigno contribuiscono alla formazione del trombo. Inoltre, fattori come **COVID-19, età avanzata, e diabete** aumentano il rischio di eventi trombotici, specialmente nei pazienti ospedalizzati.

Segni e sintomi

I segni e sintomi del TEV variano principalmente a seconda della localizzazione del trombo e della rapidità con cui la condizione si sviluppa. Nel caso della **TVP**, i sintomi, presenti in circa la metà dei soggetti, includono **gonfiore, dolore e sensazione di calore** nella zona colpita. L'**EP**

è caratterizzata, invece, da **dolore toracico improvviso, mal di schiena, sincope, dispnea e tachicardia**. La diagnosi precoce è fondamentale per ridurre il rischio di complicanze gravi.

Diagnosi

La diagnosi del TEV si basa su **anamnesi, esame obiettivo e test di laboratorio** come il **dosaggio del D-dimero**. Gli esami strumentali includono l'**ecografia Doppler** e la **tomografia computerizzata (CT)** per confermare la diagnosi. Gli **score di Wells**, il **Padua Prediction Score (PPS)** e i **Criteri YEARS** sono strumenti diagnostici comuni utilizzati per valutare il rischio di TEV e guidare la scelta del trattamento.

Complicanze

Il TEV può causare complicanze gravi come l'**embolia polmonare**, la **sindrome posttrombotica**, **trombosi da IVC** (rara) e l'**ipertensione polmonare cronica tromboembolica (HPTEC)**. La prevenzione delle complicanze richiede una diagnosi tempestiva e un trattamento anticoagulante adeguato, in cui il fondaparinux svolge un ruolo cruciale.

Epidemiologia

Il TEV costituisce un'importante minaccia per la salute pubblica, con tassi di morbilità e mortalità significativi. L'incidenza è maggiore nei pazienti anziani e nei pazienti ospedalizzati, con un tasso che varia da 0,75 a 2,69 per 1000 persone ogni anno. In Italia, il TEV è la terza causa di morte nella popolazione generale e la prima nei pazienti ospedalizzati. Circa il 50% degli eventi di TEV si verifica a seguito di un ricovero ospedaliero per intervento chirurgico o malattia acuto. In questi casi, il fondaparinux è spesso utilizzato per ridurre il rischio di complicanze. (Raskob et al. 2014; Wendelboe et al. 2014)

Trattamento farmacologico

Il trattamento del TEV si divide in due fasi: il trattamento acuto, che prevede l'uso di farmaci anticoagulanti e fibrinolitici per affrontare immediatamente l'evento, e la terapia a lungo termine, in cui si continua l'anticoagulazione dopo la fase acuta per prevenire recidive.

Anticoagulanti orali

Gli **anticoagulanti orali** sono utilizzati per la gestione a lungo termine del TEV.

Antagonisti della vitamina K (AVK)

Gli **antagonisti della vitamina K** come il **warfarin** e l'**acenocumarolo** inibiscono la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Tuttavia, richiedono monitoraggio costante dell'INR per garantire l'efficacia e minimizzare il rischio di sanguinamento.

Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO/DOAC)

I **nuovi anticoagulanti orali (NAO/DOAC)** includono farmaci come **dabigatran**, **apixaban**, **rivaroxaban** ed **edoxaban**. Questi farmaci offrono un profilo di sicurezza e di comodità d'uso migliore rispetto agli AVK, con minori necessità di monitoraggio.

Prescrivibilità degli anticoagulanti orali

La **prescrivibilità** degli anticoagulanti orali è regolata da linee guida specifiche (Determina n. 653/2020 e con successiva Determina DG 1034/2020 l'AIFA), che definiscono le indicazioni per l'uso degli AVK e dei NAO/DOAC.

Eparina, Eparine a basso peso molecolare e fondaparinux

Le **EBPM** e il **fondaparinux** sono ampiamente utilizzati per la **profilassi** e il **trattamento del TEV** sia in ospedale che sul territorio.

Indicazioni terapeutiche delle EBPM e del fondaparinux

Le EBPM sono indicate per la profilassi del TEV in pazienti chirurgici e non chirurgici ad alto rischio, mentre il **fondaparinux** è l'unica molecola indicata anche per il trattamento specifico della **TVS**. Il fondaparinux è indicato per la prevenzione degli episodi di TEV in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore e in adulti immobilizzati a causa di una patologia acuta. Inoltre, è specificamente indicato per il trattamento della TVS sintomatica degli arti inferiori in assenza di TVP concomitante.

Prescrivibilità delle EBPM e del fondaparinux

La **prescrivibilità** delle EBPM e del fondaparinux è regolata da normative che ne permettono l'uso sia in ambito ospedaliero che domiciliare. Fondaparinux è rimborsabile dal SSN per il trattamento della TVP, EP e TVS e per la profilassi del TEV nei pazienti a rischio.

Come riportato nel documento redatto da ATS Montagna (Regione Lombardia 2024):

al fine di promuovere il corretto utilizzo delle EPARINE a BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM) e del FONDAPARINUX (FPX) in Ospedale, nella continuità H-T e sul Territorio, in considerazione delle molteplici indicazioni, del loro ampio utilizzo e delle prescrizioni inappropriate di cui sono oggetto, in ragione della complessità normativa che ne regola la prescrizione e l'erogazione, si invia di seguito un riassunto delle più importanti informazioni, comprendente le seguenti tematiche:

- Indicazioni terapeutiche*
- Prescrivibilità*
- Usi delle EBPM (originator e biosimilari) inseriti nella Legge 648/96*
- Uso dei biosimilari.*

Tabella 1 Indicazioni terapeutiche

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	
	PROFILASSI	TRATTAMENTO
ENOXAPARINA (B01AB05)	<p>Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.</p> <p>Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.</p> <p>Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.</p>	<p>Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.</p> <p>Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.</p> <p>Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).</p>
NADROPARINA (B01AB06)	<p>Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica.</p> <p>Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi.</p>	<p>Trattamento delle trombosi venose profonde.</p> <p>Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q.</p>
PARNAPARINA (B01AB07)	<p>Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale ed ortopedica.</p> <p>Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi.</p>	<p>Trattamento della trombosi venosa profonda.</p> <p>Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q.</p>
BEMIPARINA (B01AB12)	<p>Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale.</p> <p>Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi.</p>	<p>Trattamento delle trombosi venose profonde in presenza o in assenza di embolia polmonare durante la fase acuta.</p>
TINZAPARINA (B01AB10)	<p>Profilassi della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico, in particolare ortopedico, generale o oncologico. Profilassi della tromboembolia venosa in pazienti adulti non chirurgici, immobilizzati a causa di una condizione clinica acuta, ivi incluse: insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria acuta, infezioni gravi, neoplasia attiva, nonché esacerbazione di malattie reumatiche.</p> <p>Prevenzione della coagulazione nei circuiti extracorporei durante l'emodialisi e l'emofiltrazione negli adulti.</p>	<p>Trattamento della trombosi e della malattia tromboembolica venosa (TEV), ivi inclusi la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare negli adulti.</p> <p>Trattamento prolungato della tromboembolia venosa e prevenzione delle recidive in pazienti adulti con neoplasia attiva.</p>
FONDAPARINUX (B01AX05)	<p>Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.</p> <p>Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali.</p> <p>Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.</p>	<p>Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante.</p> <p>Trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.</p>

Tabella 2 Indicazioni mediche

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE MAX.	DURATA
ENOXAPARINA (B01AB06)	Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso	4.000 U.I.	14/30 gg
	Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi	8.000 U.I.	1 gg
	Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica	10.000 U.I. x2 (pz di 70 kg)	10 gg
	Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI)	8.000 U.I. x2	8 gg
NADROPARINA (B01AB06)	Trattamento delle trombosi venose profonde.	5.700 U.I.x2 11.400 U.I.	10 gg
	Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi	3.800 U.I.	1 gg
	Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q	5.700 U.I. x2	6 gg
PARNAPARINA (B01AB07)	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP	4.250 U.I.	10 gg
	Trattamento della trombosi venosa profonda	6.400 U.I.	10 gg
BEMIPARINA (B01AB12)	Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi.	3.500 U.I.	1 gg

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE MAX.	DURATA
TINZAPARINA (B01AB10)	Profilassi della tromboembolia venosa in pazienti adulti non chirurgici, immobilizzati a causa di una condizione clinica acuta, ivi incluse: insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria acuta, infezioni gravi, neoplasia attiva, nonché esacerbazione di malattie reumatiche.	2.500 U.I. 3.500 U.I. 4.500 U.I.	6-14 gg
	Trattamento della trombosi e della malattia tromboembolica venosa (TEV), ivi inclusi la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare negli adulti.	175 U.I./kg di peso corporeo	6 giorni
	Trattamento prolungato della tromboembolia venosa e prevenzione delle recidive in pazienti adulti con neoplasia attiva.	175 U.I./kg di peso corporeo	6 mesi
FONDAPARINUX (B01AX05)	Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare	7,5 mg/die	5 gg
	Prevenzione degli episodi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute	2,5 mg/die	14 gg
	Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) negli adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricever altre forme di terapia di riperfusione	2,5 mg/die	8 gg
	Trattamento di adulto con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante	2,5 mg/die	45 gg

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE MAX.	DURATA
ENOXAPARINA (B01AB06)	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato	2.000 U.I.	10gg
	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	4.000 U.I.	5 settimane max.
	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico generale maggiore	4.000 U.I.	4 settimane max.
NADROPARINA (B01AB06)	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	2.850 U.I.	7 gg
	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale maggiore	5.700 U.I.	10 gg
	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore	5.700 U.I.	10 gg
PARNAPARINA (B01AB07)	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	3.200 U.I.	7 gg
	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale maggiore	3.200 U.I.	7 gg
	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore	4.250 U.I.	10 gg
BEMIPARINA (B01AB12)	Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale a rischio moderato	2.500 U.I.	10 gg
	Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) in chirurgia ortopedica maggiore	3.500 U.I.	10 gg
TINZAPARINA (B01AB10)	Profilassi della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico, in particolare ortopedico, generale o oncologico.	2.500 U.I. 3.500 U.I. 4.500 U.I.	Max. 4 settimane- chirurgia generale maggiore Max. 5 settimane –chirurgia ortopedica maggiore 7 giorni – chirurgia generale/ortopedica minore
FONDAPARINUX (B01AX05)	Prevenzione di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca	2,5 mg	24 gg
	Prevenzione di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerata ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali	2,5 mg	24 gg

Analisi di farmacoutilizzazione

L'ultimo rapporto OSMED di AIFA rileva che i farmaci del sangue e degli organi emopoietici si collocano al quinto posto tra le categorie terapeutiche con la maggiore spesa pubblica nel 2022, rappresentando il 10% del totale con un importo di 2.455 milioni di euro

Nel corso degli ultimi anni si è osservato un **aumento del consumo** e della spesa per gli anticoagulanti, in particolare per i **NAO/DOAC**. Le **EBPM** e il **fondaparinux** continuano a rappresentare una scelta importante per la profilassi e il trattamento del TEV.

I consumi di anticoagulanti sono maggiori negli **anziani** e in pazienti con **patologie oncologiche**. Inoltre, le **donne in età fertile** hanno un rischio aumentato di TEV, soprattutto durante la gravidanza e il puerperio.

Regione Lazio e Asl Roma 2: un focus su EBPM e fondaparinux

L'analisi della farmacoutilizzazione condotta nella Regione Lazio, in particolare presso la ASL Roma 2 (Mecozzi et al. 2024), evidenzia un significativo ricorso all'uso delle eparine a basso peso molecolare) e del **fondaparinux**. Un'attenta valutazione della spesa nelle strutture pubbliche mette in luce alcuni aspetti rilevanti. In particolare, la spesa ospedaliera si concentra prevalentemente sull'utilizzo delle **EBPM** e del **fondaparinux**, con l'**enoxaparina** che risulta essere la molecola maggiormente impiegata. Il trend si riflette anche nelle farmacie territoriali, dove la quota più consistente della spesa per farmaci anticoagulanti è attribuibile alle EBPM e al fondaparinux. Quest'ultimo, in particolare, ha dimostrato di generare una riduzione dei costi rispetto alle EBPM, pur mantenendo un'efficacia clinica comparabile.

L'**analisi della spesa** nelle strutture pubbliche rivela che la maggior parte della spesa per gli anticoagulanti è attribuibile alle **EBPM** e al **fondaparinux**. L'utilizzo di fondaparinux potrebbe portare a una significativa riduzione della spesa totale nella gestione del TEV.

Le **eparine a basso peso molecolare (EBPM)** risultano particolarmente costose poiché, a livello ospedaliero, vengono acquistate a un prezzo negoziato relativamente basso, mentre la terapia sul territorio è acquistata a un prezzo differente e molto maggiore. Questa disparità genera un **bias** economico significativo, contribuendo all'elevata spesa complessiva associata all'uso delle EBPM, soprattutto quando si passa dalla gestione ospedaliera a quella territoriale (Rapporto OsMed 2022).

Confronto costo/die delle terapie con EBPM/fondaparinux

Il **fondaparinux** risulta più conveniente rispetto alle **EBPM** in termini di **costo/die**, specialmente per le indicazioni di profilassi e di trattamento della TVP. La riduzione della spesa è stimata in vari scenari con un delta di risparmio massimo del 73,68% se impiegato per il trattamento della **TVP** durante un ciclo terapeutico.

Regione Lombardia

Nell'ambito del presente studio, sono state effettuate delle analisi per comprendere l'impatto in termini di spesa di fondaparinux ed EBPM utilizzati nella gestione degli eventi trombotici nella Regione Lombardia. L'obiettivo dell'analisi è stato quello di valutare le differenze nei costi associati all'utilizzo di questi farmaci e determinare quale delle due opzioni possa risultare più vantaggiosa in termini di spesa sanitaria. Tale valutazione è cruciale per orientare in modo ottimale le politiche prescrittive e garantire un uso efficiente delle risorse sanitarie.

Tabella 3 Calcolo costi sul territorio per ciclo terapeutico/paziente in base al trattamento con fondaparinux ed EBPM più prescritta (fonte prezzi al pubblico: GALLERY® FarmaDati)

INDICAZIONI TERAPEUTICHE	PROFILASSI TVP IN PAZIENTI NON CHIRURGICI E ALLETTATI		TRATTAMENTO TVP	
	EBPM	FONDAPARINUX	EBPM	FONDAPARINUX
PRINCIPIO ATTIVO				
COSTO/DIE	4,19 €	1,71 €	11,72 €	3,80 €
DURATA TERAPIA (GG)	10,00	10,00	10,00	10,00
COSTO CICLO TERAPEUTICO/PAZIENTE	41,93 €	17,10 €	117,18 €	38,00 €

Per il ciclo di trattamento in giorni è stata considerata una media di 10 giorni per la confrontabilità dei costi di terapia: il risultato è solamente un indicativo medio di spesa. Per avere una precisione maggiore nelle simulazioni sarebbero necessari, per tutta la regione, il numero di pazienti per trattamento post evento e per profilassi con le durate di terapia medie per ciascun paziente ed il dosaggio di principio attivo utilizzata, dati non disponibili.

I prezzi al pubblico considerati sono aggiornati e ricavati da GALLERY® FarmaDati. Per le EBPM si è presa in considerazione l'*enoxaparina* INHIXA per dosaggi di 8.000 UI (due somministrazioni al giorno) per il trattamento e 4.000 UI (una somministrazione al giorno) per la profilassi (come consuetudine d'uso e per confrontabilità).

Il numero degli utilizzatori è stato ricavato dalle DDD (Defined Daily Dose) riportate nel Rapporto OsMed 2023, e adattato alla popolazione lombarda. Sulla base di questi dati è stata

calcolata la spesa attuale e si è stimata la spesa in scenari ipotetici in cui la ripartizione delle percentuali di utilizzo dei farmaci è diversa. In tabella 4 si riportano la spesa e le simulazioni relative al costo di terapia per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici e allettati mentre nella tabella 5 i dati ed i calcoli sono relativi al trattamento della TVP.

Tabella 4 Spesa attuale EBPM e Fondaparinux e stima della spesa per la profilassi della TVP a ripartizioni percentuali diverse

Popolazione Lombardia		10.020.528		
	Fondaparinux	EBPM	Totale	
Costo ciclo terapeutico	17,10 €	41,93 €		
Utilizzatori	4.008	88.181	93.191	
Spesa totale Lombardia	68.540,41 €	3.697.414,50 €	3.765.954,92 €	
% trattati per specialità	4,3%	94,6%		
SE 50% e 50%				
Utilizzatori	46.595	46.595		
Spesa	796.774,50 €	1.953.728,35 €	2.750.502,85 €	
SE 100% Fondaparinux				
Spesa	1.593.566,10 €	- €	1.593.566,10 €	
SE 100% EBPM				
Spesa	- €	3.907.498,63 €	3.907.498,63 €	

Tabella 5 Spesa attuale EBPM e Fondaparinux e stima della spesa per il trattamento della TVP a ripartizioni percentuali diverse

Popolazione Lombardia		10.020.528		
	Fondaparinux	EBPM	Totale	
Costo ciclo terapeutico	38,00 €	117,18 €		
Utilizzatori	4.008	88.181	93.191	
Spesa totale Lombardia	152.312,03 €	10.333.008,15 €	10.485.320,17 €	
% trattati per specialità	4,3%	94,6%		
SE 50% e 50%				
Utilizzatori	46.595	46.595		
Spesa	1.770.610,00 €	5.460.002,10 €	7.230.612,10 €	
SE 100% Fondaparinux				
Spesa	3.541.258,00 €	- €	3.541.258,00 €	
SE 100% EBPM				
Spesa	- €	10.920.121,38 €	10.920.121,38 €	

Le tabelle 4 e 5, nelle loro prime righe, riportano i costi correnti sia per profilassi che per trattamento. Per lo scenario attuale si stima un bacino di utilizzatori paritetico in profilassi e in trattamento trasponendo il numero utilizzatori ipoteticamente tutti in profilassi e tutti in trattamento per le proiezioni di costo. *Fondaparinux* è utilizzato dal 4,3% dei pazienti, mentre

le EBPM vengono utilizzate dal 94,6%. Questa distribuzione comporta una spesa complessiva per la profilassi della TVP in Regione Lombardia pari a quasi 4 milioni di euro (tabella 4). Il costo per ciclo di terapia per *fondaparinux* risulta essere di 17,10 €, sensibilmente inferiore rispetto ai 41,93 € per EBPM. Tale differenza si riflette anche nella spesa totale: EBPM comportano una spesa complessiva di 3.697.414,50 €, mentre per *fondaparinux* la spesa ammonta a 68.540,41 €.

Di seguito vengono descritti gli scenari alternativi analizzati:

- **Ripartizione 50%-50%:** in uno scenario in cui i pazienti sono equamente distribuiti tra *fondaparinux* ed *enoxaparina*, la spesa complessiva si ammonterebbe a circa 2,75 milioni di euro. Questo scenario evidenzia un'opportunità significativa di contenimento dei costi, dovuta alla maggiore incidenza del trattamento con *fondaparinux*, che presenta costi unitari inferiori.
- **100% *Fondaparinux*:** In caso di adozione esclusiva di *fondaparinux* per la profilassi della TVP, la spesa totale si ridurrebbe ulteriormente, attestandosi a circa 1,59 milioni di euro. Questo dato indica un notevole potenziale di risparmio economico per il servizio sanitario lombardo.
- **100% EBPM:** La spesa ipotetica in uno scenario in cui venisse utilizzata esclusivamente *enoxaparina* sarebbe di 3,91 milioni di euro, leggermente superiore rispetto alla situazione attuale.

La tabella 5 rappresenta una revisione dei costi per ciclo di terapia, con valori riferiti al trattamento della TVP. Il costo è pari a 38,00 € per *fondaparinux* e 117,18 € per l'*enoxaparina*. Questa revisione comporta un aumento significativo della spesa complessiva, che supera i 10 milioni di euro nello scenario attuale. La disparità dei costi tra i due farmaci appare ulteriormente marcata in questo contesto, sottolineando come il costo di EBPM risulti essere sensibilmente più elevato.

Gli scenari alternativi confermano quanto osservato nella tabella 5:

- **Ripartizione 50%-50%:** la spesa complessiva risulterebbe essere di circa 7,23 milioni di euro, indicando ancora un'opportunità di risparmio significativa rispetto alla situazione attuale.

- **100% Fondaparinux:** l'adozione esclusiva di *fondaparinux* comporterebbe una spesa pari a 3,54 milioni di euro, confermando la convenienza economica di questo principio attivo.
- **100% EBPM:** La spesa totale, in questo caso, sarebbe di circa 10,92 milioni di euro.

L'analisi evidenzia chiaramente che *fondaparinux* rappresenta l'opzione economicamente più vantaggiosa per il trattamento della TVP. In particolare, uno scenario che preveda una maggiore distribuzione di *fondaparinux*, come quello del 50%-50%, potrebbe consentire una significativa riduzione della spesa sanitaria senza compromettere la qualità delle cure offerte ai pazienti. Un'adozione graduale e più ampia di Fondaparinux potrebbe pertanto rappresentare una strategia efficace per il contenimento dei costi, salvaguardando al contempo gli esiti clinici. Tuttavia, è importante considerare che la scelta del trattamento non dovrebbe basarsi esclusivamente sui costi, ma tenere conto anche dell'efficacia clinica, della sicurezza e dell'aderenza del paziente alla terapia. L'adozione di un mix più bilanciato tra i due farmaci appare, comunque, una soluzione promettente per il contenimento della spesa sanitaria regionale.

Per avere un altro punto di vista per un confronto sulla differenza di spesa si è condotto un'altra tipologia di calcolo che considera solo la popolazione incidente sottoposta ad una terapia post trombotica in Lombardia ogni anno (Piano Sociosanitario integrato Lombardo 2024 - 2028). Si considerano il costo per terapia e la durata della terapia post trombotica illustrati precedentemente. I risultati sono riportati nella tabella 6.

Tabella 6 Spesa per la gestione di pazienti post evento trombotico

Incidenza gestione pazienti post evento trombotico	50.000
<hr/>	
Se trattati con Fondaparinux	1.900.000,00 €
Se trattati con EBPM	5.859.000,00 €

Conclusioni

La gestione del TEV rappresenta una sfida significativa in termini sia clinici sia economici. L'adozione di *fondaparinux*, sia per la profilassi sia per il trattamento del TEV, offre vantaggi rilevanti, soprattutto in termini di efficacia clinica e riduzione dei costi sanitari, rispetto alle EBPM. I risultati dell'analisi di farmaco utilizzazione condotta nelle regioni Lazio e stimate per

la Lombardia evidenziano come l'uso più ampio di *fondaparinux* possa contribuire significativamente al contenimento della spesa sanitaria, pur mantenendo un'efficacia clinica comparabile alle EBPM.

In particolare, uno scenario in cui si adotti un mix bilanciato tra *fondaparinux* e EBPM, o un utilizzo preferenziale di *fondaparinux*, appare come una strategia promettente per ottimizzare la gestione del TEV, riducendo il carico economico per il servizio sanitario senza compromettere la qualità dell'assistenza, anzi risultando, in alcuni casi, la terapia più pertinente ed efficace.

L'adozione di politiche sanitarie che promuovano l'uso ottimale dei trattamenti più vantaggiosi, può migliorare sia gli esiti clinici dei pazienti sia la sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale, contribuendo a un sistema più equo e sostenibile.

Board Scientifico

Davide Croce

Direttore Centro di Economia e Management della Sanità
Università Cattaneo LIUC - Castellanza (VA)

Francesco Dentali

Presidente Nazionale FADOI
Direttore Dipartimento di Area Medica Azienda Ospedaliera ASST Sette Laghi;
Direttore SC Medicina Generale Ospedale Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Vito Ladisa

Direttore UOC Farmacia Ospedaliera IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Roberto Langella

Dirigente Farmacista UOC Pianificazione e Controllo Appropriatelyzza farmaceutica
ATS Città Metropolitana di Milano.

Andrea Nisic

Dirigente Farmacista
Responsabile SS Sviluppo e Innovazione in Ambito Farmaceutico
ATS Città Metropolitana di Milano.

Paola Pedrini

Medico di Medicina Generale. Segretario regionale FIMMG Lombardia

Bibliografia

1. Determinazione n. 1034 del 14 ottobre 2020. "Adozione definitiva della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)". Accesso da: [https://www.aifa.gov.it/-/adozione-definitiva-della-nota-97-su-terapiaanticoagulante-nei-pazienti-con-fanv#:~:text=1034%20del%2014%20ottobre%202020,Non%20Valvolare%20\(FANV\)%E2%80%9D](https://www.aifa.gov.it/-/adozione-definitiva-della-nota-97-su-terapiaanticoagulante-nei-pazienti-con-fanv#:~:text=1034%20del%2014%20ottobre%202020,Non%20Valvolare%20(FANV)%E2%80%9D)
2. Determinazione n. 653/2020. "Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)". Accesso da: <https://www.aifa.gov.it/-/nota-97-su-terapia-anticoagulante-nei-pazienti-con-fanv>
3. ATS Montagna, Direzione Sanitaria. (2024). Nota sulla gestione delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux. Documento firmato digitalmente, protocollo n. 0030498 del 21 giugno 2024. S.C. Servizio Farmaceutico, Via N. Sauro, 38, Sondrio, Italia. Recuperato da www.ats-montagna.it.
4. Regione Lombardia, Consiglio Regionale. (2024). Ordine del giorno 556: Sensibilizzazione sulla patologia della trombosi venosa. Collegato al PDA 10 "Piano Sociosanitario integrato Lombardo 2024-2028", presentato da Cesana Marisa (Lombardia Ideale - FP) il 21 giugno 2024. Documento consultato presso Regione Lombardia, Milano, Italia.
5. Raskob GE et al; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014; doi:10.1111/jth.12698.
6. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM et al; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014; doi:10.1111/jth.13031.
7. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. (2023). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. ISBN: 979-12-80335-30-2. Recuperato da www.aifa.gov.it.
8. Mecozzi, A., Miceli Sopo, G., Naccarato, V., & Savoirdi, L. (2024). Trattamenti per il tromboembolismo venoso: dall'epidemiologia alla farmaco economia della patologia. Regione Lazio, Italia.

**CON LA SPONSORIZZAZIONE
NON CONDIZIONANTE DI:**

