

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DI EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE E FONDAPARINUX

Autori: Dott.ssa Rosa Moscogiuri – Direttore del Dipartimento Farmaceutico ASL TA;
Dott.ssa Chiara Angellotti Dirigente Farmacista POC Santissima Annunziata

Introduzione

Le Eparine a Basso Peso Molecolare e il Fondaparinux rivestono un ruolo primario nella **profilassi e il trattamento del TromboEmbolismo Venoso (TEV)**. Il loro utilizzo è largamente diffuso nella pratica clinica, ma non è parimenti accompagnato dalla perfetta conoscenza delle indicazioni riportate nella scheda tecnica di ciascun principio attivo appartenente al Gruppo Terapeutico **ATC B01A** e da quella concernente le modalità distributive: **in convenzionata, PHT/DPC**, in Legge **648/96**. La complessità regolatoria esistente genera, quindi, frequenti prescrizioni inappropriate da parte degli specialisti con una elevata quota di *off label* erogati erroneamente a carico del SSN in seguito a trascrizioni automatiche da parte di MMG poco propensi a confutare le scelte a monte per non introdurre elementi di conflittualità con i pazienti.

Iniziative formative avviate dai dipartimenti farmaceutici di alcune ASL per correggere i fenomeni distorsivi ponendo a confronto specialisti (in primis chirurghi e cardiologi) e MMG, hanno fatto emergere un quadro di pregiudizi, convincimenti distorti, mancanza di comunicazione ed integrazione tale da richiedere interventi capillari per ridurre non solo le aree inappropriate in termini di sovra e sotto utilizzo, ma anche l'esteso uso di *off label* che, oltre a comportare danno erariale, presenta inconfutabili rischi di tipo medico legale. Le esperienze effettuate hanno dimostrato che le misure correttive ad esito più favorevole sono quelle in cui la disseminazione di documenti di indirizzo, redatti in maniera semplice e schematica per contenere le informazioni essenziali finalizzate alla corretta prescrizione, diventa un punto di forza dalle indiscutibili ricadute sull'appropriata allocazione delle risorse.

Il documento proposto dal Dipartimento Farmaceutico, Direttore Rosa Moscogiuri, è un esempio di organizzazione delle informazioni regolatorie riguardanti le Eparine a Basso Peso Molecolare ed il Fondaparinux per favorire i prescrittori nella formulazione di scelte riguardanti tali farmaci dall'esteso utilizzo nella pratica clinica e per ognuno di essi semplifica in un quadro sinottico la conoscenza delle indicazioni terapeutiche e del canale distributivo. L'applicazione del contenuto non è automatica ma richiede competenze relazionali nella costituzione di reti informali attraverso incontri allargati o *one to one* volti a favorire la comunicazione e la concordanza fra specialisti e medici di medicina generale. In questo quadro, riveste importanza strategica la facilitazione dei processi di conoscenza e comunicazione da parte dei Farmacisti SSN che, soprattutto attraverso l'implementazione delle attività di dispensazione diretta del I

ciclo alle dimissioni, possono sviluppare la consapevolezza di trovarsi ad uno snodo fondamentale per monitorare le scelte prescrittive e correggere le disfunzioni.

Aspetti regolatori

Con la Determina AIFA del 29/10/2004 è stato istituito il **PHT** (Prontuario Ospedale-Territorio) con le finalità di ottenere il monitoraggio e il contenimento della spesa sanitaria indotta, nonché di garantire la continuità assistenziale tra ospedale (area delle cure intensive) e territorio (area della cronicità) e l'appropriatezza di utilizzo di alcuni farmaci, per specifiche indicazioni

Le EBPM possono essere distribuite dalle farmacie territoriali convenzionate (**Distribuzione Per Conto - DPC**), riportando sulla ricetta la dicitura "PHT", per le seguenti indicazioni:

- profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) e continuazione della terapia iniziata in ospedale sia **dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore in pazienti ad alto rischio** (Determina AIFA n.662/2013 su **G.U. n. 175 del 27-07-13**).

Tutte le altre indicazioni registrate in classe di **rimborsabilità A** sono riconducibili al canale distributivo delle farmacie territoriali convenzionate.

EBPM e Fondaparinux NON hanno in scheda tecnica l'indicazione per il trattamento della "fibrillazione atriale". Tale impiego costituisce, pertanto, un trattamento off-label, disciplinato dalla **Legge 94/98**. La prescrizione viene redatta previa acquisizione del consenso informato del paziente ed il farmaco è a totale carico dell'assistito. Si precisa che il ricorso a tali prescrizioni **non può assumere un carattere diffuso e sistematico (Legge 296/2006 Art. 1, Comma 796, Titolo Z)**.

Legge 648/96

La Legge 648 del 23 dicembre 1996 è una legge che consente di erogare a carico del SSN, previo parere della CUF, (ora Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA -CTS): **quando NON vi è alternativa terapeutica valida**

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione Clinica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

quando vi è alternativa terapeutica valida

- medicinali da impiegare per una indicazione diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e sia conforme a ricerche condotte nell'ambito

della comunità medico-scientifica nazionale ed internazionale, secondo parametri di economicità ed appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole della CTS vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche ed i riferimenti della GU in cui trovare i provvedimenti/determinazioni di inclusione completi. Con la determina AIFA n.998/2016 su **G.U. n. 183 del 06/08/2016** è stato stabilito che le EBPM vengono inserite nell'elenco ai sensi della **Legge n.648 del 23 Dicembre 1996**. In questi casi verranno distribuite direttamente dai Servizi di Farmacia Ospedaliera o dal Servizio Farmaceutico Territoriale (**Distribuzione Diretta – DD**) su presentazione del piano terapeutico redatto da specialisti di strutture pubbliche o private accreditate. La redazione del Piano è da effettuarsi in Edotto: "Farmaci ex-H Osp2 Legge 648/96". Si tratta, quindi, di condizioni che non rientrano nelle indicazioni autorizzate e riportate dal RCP, ma che per la loro evidenza scientifica vengono riconosciute quali indicazioni da inserire nell'elenco dei farmaci da sperimentare con oneri a carico del SSN.

Di seguito i casi in cui è possibile erogare le EBPM ai sensi della L. 648/96:

- 1. Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio** (Determina AIFA n. 998/2016 (GU n. 183 del 6/8/2016). Principi attivi: Enoxaparina (originatore o biosimilare) e Nadroparina.

EBPM	DOSAGGIO GIORNALIERO PER VIA SOTTOCUTANEA	
	PROFILASSI	TRATTAMENTO
Enoxaparina	4000 U/die	100 U/Kg/12h
Nadroparina	2850 U/die (fino a 70 kg) 3800U/die (>70Kg)	180UI/Kg/24h

Criteri di inclusione:

- pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);
- pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero ≥ 3 , o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);
- una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20ma settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi);
- precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita «sine causa» (profilassi);
- valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34 settimana fino al

parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento).

- pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi;
- pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

N.B: Redazione del Piano terapeutico fino a 41 settimane circa (calcolando dalla positivizzazione del test di gravidanza - circa 5 settimane di età gestazionale - e includendo fino a 6 settimane di puerperio).

2. Sospensione da anticoagulanti orali in fasipre-chirurgiche e/o invasive (bridging). Determina AIFA n°999 del 20 luglio 2016 (G.U. n°183 del 06.08.2016). *“Inserimento delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)....per il trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging).”*

Criteri di inclusione:

- a) pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo;
- b) pazienti portatori di valvole meccaniche con INR < 1,5;

N.B: Redazione del Piano terapeutico fino a 10 giorni.

3. Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (khorana > 3) e Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo, sulla base del giudizio clinico individuale. Determina AIFA n°1315 del 12 ottobre 2015. (GU n.251 del 28-10-2015). Principi attivi: Eparine a basso peso molecolare (originatore o biosimilare).

KHORANA SCORE	
Sito della neoplasia:	+2
<input type="checkbox"/> rischio molto elevato (stomaco, pancreas);	+1
<input type="checkbox"/> rischio elevato (polmone, linfoma, neoplasie ginecologiche, vescica, testicolo)	
Conta piastrinica pre-chemioterapia $\geq 350.000/mm^3$	+1
Emoglobina < 10g/dl o uso di fattori di crescita per globuli rossi	+1
Conta leucocitaria pre-chemioterapia > 11.000/mm ³	+1
Indice di massa corporea $\geq 35 Kg/m^2$	+1
PUNTEGGIO TOTALE	<input type="checkbox"/> ≥ 3 ALTO RISCHIO <input type="checkbox"/> 1-2 RISCHIO INTERMEDIO <input type="checkbox"/> 0 BASSO RISCHIO

N.B: l'indicazione deve essere posta dallo specialista ematologo o oncologo.

Fondaparinux e Tinzaparina

Il Fondaparinux e la Tinzaparina sono sottoposti a DPC per tutte le indicazioni autorizzate e possono essere prescritti su ricetta SSN senza riportare la dicitura "PHT" (G.U. n. 41 del 19/02/2007 e Determina AIFA n. 711/2013 su G.U. n.195 del 21/08/2013).

Così come il Fondaparinux è l'unico principio attivo tra quelli di seguito riportati a contenere in scheda tecnica l'indicazione per il **"Trattamento Trombosi Venosa Superficiale"**; anch'ella Tinzaparina è l'unico ad avere in scheda tecnica l'indicazione **"Trattamento prolungato della tromboembolia venosa e prevenzione delle recidive in pazienti adulti con neoplasia attiva"** per un periodo di trattamento raccomandato di 6 mesi.

Tavole sinottiche

Si riportano di seguito le tabelle sinottiche riguardanti le diverse modalità di prescrizione/erogazione delle EBPM, complete di posologia e durata del trattamento. Si precisa che il farmaco a base di bemiparina è stato omesso perché riclassificato in classe C - G.U. n.297 del 30.11.2020:

- 1. INDICAZIONI AUTORIZZATE RIPORTATE IN SCHEDA TECNICA DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM) CLASSIFICATE IN FASCIA A E FONDAPARINUX;**
- 2. INDICAZIONI AUTORIZZATE AI SENSI DELLA LEGGE 648/1996 PER LE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE;**
- 3. INDICAZIONI TERAPEUTICHE EROGATE DALLE FARMACIE CONVENZIONATE IN REGIME DI SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE;**
- 4. INDICAZIONI TERAPEUTICHE EROGATE DALLE FARMACIE CONVENZIONATE IN DISTRIBUZIONE PER CONTO;**
- 5. INDICAZIONI TERAPEUTICHE EROGATE DAI SERVIZI FARMACEUTICI TERRITORIALI AI SENSI DELLA L.648/96.**