

**ALLEGATO 4**

Sintesi delle virtù terapeutiche delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBMP)  
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN

**EPARINE DI PRIMA SCELTA**

in assenza di specifiche indicazioni o controindicazioni

La seguente tabella riporta tutte le EBPM commercializzate in Italia, ordinate per le seguenti cinque macroaree terapeutiche:

1. PROFILASSI TVP (TROMBOSI VENOSA PROFONDA)
  - In area medica
  - In area chirurgica
2. TRATTAMENTO TVP (TROMBOSI VENOSA PROFONDA)
3. TRATTAMENTO TVS (TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE) ("flebite")
4. TRATTAMENTO MALATTIA CORONARICA
  - IMA NON Q (UA/NSTEMI)
  - IMA Q (STEMI)
  - PREVENZIONE EVENTI ACUTI PTCA
5. PROFILASSI COAGULAZIONE IN EMODIALISI

Per ciascuna area terapeutica sono riportate in colonna le indicazioni registrate in Italia per ciascuna EBPM, suddivisa per dosaggio (espresso in UI per le EBPM, o in mg per il fondaparinux).

Per ciascuna area terapeutica sono riportate in riga il testo delle indicazioni autorizzative. L'esame di questi testi consente di rispondere alla semplice domanda:

**ESISTONO DIFFERENZE CLINICAMENTE RILEVANTI TRA LE DIVERSE EBPM ALL'INTERNO DI CIASCUNA DELLE CINQUE MACROAREE TERAPEUTICHE?**

La letteratura scientifica (disponibile a richiesta, in previsione di inserimento nel sito aziendale) documenta la seguente risposta a questa domanda:

**NON ESISTONO DIFFERENZE DI EFFICACIA / SICUREZZA DI IMPORTANZA CLINICA TRA LE EBPM, ALL'INTERNO DELLE 5 MACROAREE DI INDICAZIONE CLINICA.**

L'esperienza del medico (disponibile nelle cartelle cliniche) potrebbe documentare risposte differenti. In tal caso la ATS sarebbe interessata a venire a conoscenza dei casi di differente efficacia / sicurezza, in modo da poterne tener conto nell'aggiornamento del presente allegato e documentarli a garanzia dell'uso appropriato nel territorio della provincia e, laddove necessario, poter avanzare alla Regione e alla Agenzia Italiana del Farmaco eventuali richieste di revisione o precisazione delle indicazioni registrate.

## INDICAZIONI REGistrate IN ITALIA DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)<sup>i</sup>

EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE: principio attivo <i>*Indicazione sia in area chirurgica che medica</i>	BEMIPARINA	BEMIPARINA	BEMIPARINA	ENOXAPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	NADROPARINA	PARNAPARINA	FONDAPARINUX	FONDAPARINUX	FONDAPARINUX
<b>Dosaggi:</b> UI ovvero mg	2.500**	3.500	5.000-7.500-10.000**	2.000-4.000	6.000-8.000-10.000	2.850-3.800-5.700-7.600-9.500	11.400-15.200-19.000	Tutti	1,5 mg	2,5 mg	5-7,5-10 mg
<b>PROFILASSI TVP (TROMBOSI VENOSA PROFONDA)</b>											
<b>CHIRURGIA</b>											
Profilassi TVP in chirurgia generale o ortopedica						Na					
Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.				En							
Profilassi TVP in chirurgia generale e ortopedica e nei pz. a rischio maggiore di TVP								Pa			
Prevenzione delle tromboembolie in pz. sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica		Be									
Prevenzione delle tromboembolie in pz. sottoposti ad interventi di chirurgia generale	Be										
Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi <sup>1</sup> (TEV)									Fo	Fo	
Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi <sup>2</sup> (TEV)									Fo	Fo	
<b>MEDICINA</b>											
Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso				En							
Profilassi TVP in chirurgia generale e ortopedica e nei pz. a rischio maggiore di TVP								Pa			
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									Fo	Fo	
<b>TRATTAMENTO TVP (TROMBOSI VENOSA PROFONDA)</b>											
Trattamento TVP						Na	Na	Pa			
Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica				En	En						
Trattamento TVP con o senza EP in fase acuta			Be								
Trattamento della TVP e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare											Fo
<b>TRATTAMENTO TVS (TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE)</b>											
Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante									Fo	Fo	

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicità tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali.

\*\* non rimborsabile SSN

<b>PARINA A BASSO PESO MOLECOLARE:</b> principio attivo <i>*Indicazione sia in area chirurgica che medica</i>	BEMIPARINA	BEMIPARINA	BEMIPARINA	ENOXAPARINA	ENOXAPARINA	NADROPARINA	NADROPARINA	PARNAPARINA	FONDAPARINUX	FONDAPARINUX	FONDAPARINUX
<b>Dosaggi:</b> Ul ovvero mg	2.500	3.500	5.000-7.500-10.000	2.000-4.000	6.000-8.000-10.000	2.850-3.800-5.700-7.600-9.500	11.400-15.200-19.000	Tutti	1.5 mg	2.5 mg	5-7,5-10 mg
<b>TRATTAMENTO MALATTIA CORONARICA</b>											
<i>IMA NON Q (UA/NSTEMI)</i>											
Trattamento angina instabile e IMA non Q						Na					
Trattamento angina instabile e infarto miocardico non Q in associazione ad ASA				En	En						
Trattamento dell'angina instabile o dell'IMA <sup>3</sup>										Fo	
<i>IMA Q (STEMI)</i>											
Trattamento dell'IMA <sup>4</sup>					En						
Trattamento dell'IMA <sup>5</sup>										Fo	
<i>PREVENZIONE EVENTI ACUTI PTCA</i>											
<b>PROFILASSI COAGULAZIONE IN EMODIALISI</b>											
Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi				En		Na					
Prevenzione della coagulazione nella circolazione extracorporea durante emodialisi	Be	Be									

**EBPM per le indicazioni registrate e per la gestione perioperatoria del paziente cronicamente anticoagulato (ACO): revisione della documentazione comparativa disponibile**

0	Valutazioni di tecnologia sanitaria (HTA)
0	Revisioni sistematiche e metanalisi
10	Studi clinici controllati randomizzati
6	Linee guida cliniche

Embolia polmonare DRG 78: nelle regioni italiane varia da 3.794 a 5.845 €

Tromboflebite delle vene profonde DRG 128: nelle regioni italiane varia da 2.087 a 3.763 €

<sup>3</sup> Trattamento dell'angina instabile o dell'IMA senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato.

<sup>4</sup> Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo.

<sup>5</sup> Trattamento dell'IMA associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

<sup>i</sup> Nome del principio attivo, formulazione, nome del prodotto e indicazione registrata sono stati desunti da CODIFA (giugno 2020). Le indicazioni registrate sono state ordinate in cinque aree omogenee. Per ciascuna area le indicazioni registrate delle EBPM sono state reperite nella seguente documentazione:

Enoxaparina: Clexane®, Enoxaparina Rovo®, Inhixa®, Ghemaxan®, Rovinadil® (CODIFA)

Nadroparina: Fraxiparina®, Fraxodi® - RCP (Masson - CODIFA)

Nadroparina: Seleparina®, Seledie® - RCP (Masson - CODIFA)

Parnaparina: Fluxum® - RCP (Masson - CODIFA)

Bemiparina: Ivor® - RCP (Masson - CODIFA)

Fondaparinux: Arixtra® (CODIFA)

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

## RIMBORSABILITA' EBPM SECONDO LA LEGGE 648/96

### ➤ IN GRAVIDANZA

Con la determina AIFA n. 998/2016 (GU n.183 del 6-8-2016), le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per la **profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio**.

#### *Criteria di inclusione:*

1. pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estrogeni indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);
2. pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero  $\geq 3$ , o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);
3. una o piu' morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi);
4. precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita «sine causa» (profilassi);
5. 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).
6. pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi;
7. pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi

#### *Criteria di esclusione:*

1. aneuploidia fetale in gravidanze pregresse;
2. malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso;
3. cariotipo parentale anomalo;
4. piastrinopenia ( $< 50.000/\mu\text{mol}$ );
5. diatesi emorragiche note;
6. allergia alle EBPM.

Il documento prevede anche l'obbligo per il medico di compilare un 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) e di istituire un apposito registro per il rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico.

EBPM	Dosaggio giornaliero (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
Dalteparina	5000 U/24h	200 U/Kg/24h

Dati da inserire nel registro		
Storia personale	Evento tromboembolico: indicare se idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici	Eventi ostetrici: indicare tipo di evento e in quante gravidanze si e' verificato
Gravidanza in corso	Evento tromboembolico: indicare settimane di gestazione o di giorno di puerperio in cui si verifica.	Complicanze materne o fetali che si verificano nel corso della gestazione. Eventi emorragici(indicare sede) Manifestazioni allergiche, piastrinopenia materna insorta in corso di gravidanza.
Outcome della gravidanza in corso	Outcome materno: parto spontaneo taglio cesareo emorragie (indicare sede) complicanze materne.	Outcome fetale: sesso neonato nato vivo: si/no peso alla nascita condizioni patologiche del neonato da registrare prima della dimissione

*Tali farmaci per questa indicazione non possono essere prescritti su ricettario né dai medici specialisti né dai MMG né erogate dalle farmacie aperte al pubblico; **devono essere prescritti ed erogati direttamente dalla struttura prescrittrice e rendicontati in File F**. Pertanto le assistite attualmente in carico con ricettario rosso, dovranno essere reindirizzate al centro specialistico per la fornitura del farmaco prescritto.*

## UTILIZZO CONSOLIDATO SECONDO LEGGE 648

Comprende i medicinali che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate in base a un uso consolidato supportato da dati di letteratura, nel trattamento di patologie nell'adulto e nella popolazione pediatrica per le quali manca un'alternativa terapeutica autorizzata

- **NELLA SOSPENSIONE DA ANTICOAGULANTI ORALI IN FASE PRE-CHIRURGICHE E/O INVASIVE (BRIDGING) (Farmaci ad uso consolidato-lista farmaci patologie cardiache - Allegato 8).**  
Principi attivi: Eparine a basso peso molecolare (originatore o biosimilare)

**Criteria di inclusione:**

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

**Criteria di esclusione:**

pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (procedure dermatologiche minori come escissione di tumori basali e squamosi, cheratosi attiniche e nevi, cataratta con anestesia topica (non retrobulbare), avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria (detartrasi), biopsie ossee)

- **LA PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE IN PAZIENTI ONCOLOGICI AMBULATORIALI A RISCHIO (KHORANA > 3). [con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo ]**  
(Farmaci ad uso consolidato-lista farmaci Oncologia adulti- Allegato 1).  
Principi attivi: Eparine a basso peso molecolare (originatore o biosimilare)
- **PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE IN PAZIENTI A RISCHIO AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO, SULLA BASE DEL GIUDIZIO CLINICO INDIVIDUALE.**  
(Farmaci ad uso consolidato-lista farmaci Oncologia adulti- Allegato 1).  
Principi attivi: Eparine a basso peso molecolare (originatore o biosimilare)
- **UTILIZZO PEDIATRICO: PROFILASSI E TERAPIA DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE E DELLA EMBOLIA POLMONARE, ANCHE CORRELATE A CATETERE VENOSO CENTRALE ANCHE CON SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA. TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI ARTERIOSA. PROFILASSI DELLA COAGULAZIONE EXTRACORPOREA NELL'EMODIALISI E NELL'EMOFILTRAZIONE FINO ALLE 4 ORE DI DURATA.**  
(Farmaci ad uso consolidato- Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici- Allegato P5).  
Principi attivi: enoxaparina (originatore o biosimilare)

*I farmaci per queste indicazioni non possono essere prescritti su ricettario né dai medici specialisti né dai MMG né erogati dalle farmacie aperte al pubblico; **devono essere prescritti ed erogati direttamente dalla struttura prescrittrice e rendicontati in File F.** Pertanto, gli/le assistiti/e attualmente in carico con ricettario rosso, dovranno essere reindirizzate al centro specialistico per la fornitura del farmaco prescritto.*

---

## ENOXAPARINA BIOSIMILARE

A partire dalla fine del 2017 sono entrate in commercio specialità biosimilari di Enoxaparina di cui si riportano, a titolo di esempio, le differenze di prezzo di vendita al pubblico tra farmaco originatore (Clexane) e suoi biosimilari per una tipologia di confezione.

specialità		prezzo al pubblico	differenza con originator
CLEXANE T*10SIR 6000UI 0,6ML	Originator	€ 67,02	-
ENOXAPARINA ROVI*10SIR 6000UI	Biosimilare	€ 49,59	-26%
ROVINADIL*10SIR 6000UI 0,6ML	Biosimilare	€ 49,59	-26%
GHEMAXAN*10SIR 6000UI 0,6ML+S	Biosimilare	€ 49,59	-26%
INHIXA*10SIR 6000UI 0,6ML	Biosimilare	€ 49,59	-26%

In caso di prescrizioni con ricaduta sul territorio (visita ambulatoriale, dimissione da Pronto Soccorso o ospedaliera, etc..), i medici ospedalieri devono prendere in considerazione anche il profilo di costo territoriale del farmaco che può discostarsi in maniera significativa dal profilo ospedaliero.