

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

S.C. FARMACEUTICA

Settore Assistenza Farmaceutica

Pec : farmacia@pec.asl4.liguria.it

Email : farm.terr@asl4.liguria.it tel. 0185 329471/9438 fax 0185 329201

Responsabile del Procedimento: dr.ssa Rosanna Carniglia De Carli



**Ai Medici medicina generale
e Specialisti pediatri L.S.**

**Ai Dirigenti Medici responsabili
Strutture Ospedaliere/Territ.**

Oggetto: inserimento Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del S.S.N. ai sensi della legge 648/96 e nella lista dei farmaci ad uso consolidato sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.

Con la presente si informa che le eparine a basso peso molecolare sono state inserite :

- nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del S.S.N. ai sensi della legge 648/96 per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio (G.U. 06/08/16 n. 183);
- Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging) (G.U. 06/08/16 n. 183);

- nell'allegato 1 della lista dei farmaci ad uso consolidato sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura per la seguente indicazione terapeutica:

- Utilizzo nella 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]

Si allegano le determine di inserimento redatte dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

Per poter essere erogati a carico del SSN, i medicinali dovranno essere prescritti nel rispetto delle condizioni indicate nel relativo provvedimento di inserimento e delle seguenti condizioni generali:

a) consenso informato scritto dell'assistito dal quale risulti che lo stesso è consapevole della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica proposta;

b) piano terapeutico e prescrizione da parte di strutture specializzate ospedaliere od universitarie o di istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;

c) dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture che rilasciano la prescrizione, oppure del servizio farmaceutico dell' Azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

Inoltre, per quanto riguarda le seguenti indicazioni:

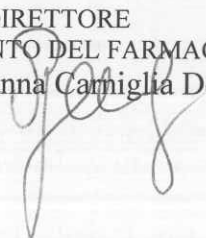
- Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio (G.U. 06/08/16 n. 183);
- Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging) (G.U. 06/08/16 n. 183);

i medicinali dovranno essere monitorati mediante l'istituzione, da parte della Struttura che rilascia la prescrizione, di appositi registri. Con cadenza trimestrale dovrà essere trasmessa all'AIFA e all'Assessorato della Sanità della Regione una relazione ove siano indicati per ciascun paziente i seguenti dati:

- età e sesso;
- data di inizio del trattamento;
- *decorso clinico secondo i parametri individuati nel provvedimento;*
- eventi avversi;
- data e causa dell'eventuale interruzione del trattamento;
- data dell'eventuale conclusione del piano terapeutico.

Nel rimanere a disposizione per eventuali chiarimenti in merito, si inviano cordiali saluti

IL DIRETTORE
DIPARTIMENTO DEL FARMACO
(Dott.ssa Rosanna Camiglia De Carli)



DETERMINAZIONE 20 luglio 2016

Inserimento delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nell'elenco dei medicinali 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.

LA COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

...Omissis

Denominazione: eparine a basso peso molecolare (EBPM)

Indicazione terapeutica: profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio.

Criteri di inclusione:

1. pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estrogeni/progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);
2. 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);
3. una o più morti endouterine del feto (MIEF), 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).

Criteri di esclusione:

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

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

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).

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)	180U/Kg/24h
Dalteparina	5000 U/24h	200 U/Kg/24h

Altre condizioni da osservare: le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO

Storia personale	Evento tromboembolico: indicare se idiopatico o in corso di trattamento con estrogeni/progestinici	Eventi ostetrici: indicare tipo di evento e in quante gravidanze si è verificato
	Evento tromboembolico: indicare settimane di gestazione o giorno di puerperio in cui si verifica.	Complicanze materne o fetali che si verificano nel corso della gestazione
Gravidanza in corso		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
--	--	---

terapia anticoagulante orale (TAO) a EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche.

Dosaggio giornaliero per peso corporeo	Nadroparina	Enoxaparina	Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
< 50 kg	2850 U x 2 = 0.3 cc x 2/die	2000 U x 2 = 0.2 cc x 2/die	-----	-----	3200 U x 2/die	3500 U x 1/die
50-69 kg	3800 U x 2 = 0.4 cc x 2/die	4000 U x 2 = 0.4 cc x 2/die	7500 U x 1/die	4200 U x 2/die	4250 U x 2/die 5	
70-89 kg	5700 U x 2 = 0.6 cc x 2/die	6000 U x 2 = 0.6 cc x 2/die	10000 U x 1/die	-----	6400 U x 2/die	-----
90-110 kg	7600 U x 2 = 0.8 cc x 2/die	8000 U x 2 = 0.8 cc x 2/die	12500 U x 1/die	6300 U x 2/die	-----	7500 U x 1/die
> 110 kg	9500 U x 2 = 1.0 cc x 2/die	10000 U x 2 = 1.0 cc x	15000 U x 1/die	6300 U x 2/die	-----	-----

Altre condizioni da osservare: le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO

	Sanguinamento a 7 giorni	Eventi tromboembolici a 30 giorni
Tipo di intervento chirurgico		
Tipo di procedura invasiva		

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

DETERMINAZIONE 20 luglio 2016

Inserimento delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging).

LA COMMISSIONE CONSULTIVA TECNICO SCIENTIFICA

...Omissis

Denominazione: eparine a basso peso molecolare (EBPM)

Indicazione terapeutica: trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (*bridging*).

Criteri di inclusione: pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo.

Criteri 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).

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Piano terapeutico: previsione fino a 10 giorni, dosaggi profilattici o terapeutici di EBPM a seconda del rischio tromboembolico. Rischio basso moderato: dosaggio profilattico; rischio elevato: dosaggio sub-terapeutico (70 % della dose terapeutica).

Tabella 1 – Dosaggio giornaliero per via sottocutanea di EBPM per pazienti con rischio basso e moderato di tromboembolismo.

Tabella 2 -

EBPM	Dosaggio giornaliero
Nadroparina	2850-3800-5700 U/die
Enoxaparina	4000 U/die
Reviparina	1750-4200 U/die
Dalteparina	5000 U/die
Bemiparina	3500 U/die
Parnaparina	4250 U/die

Dosaggio giornaliero per via sottocutanea per il bridging da

ALLEGATO 1 – Luglio 2016

Nome principio attivo	Indicazioni già autorizzate (AIC)	Estensione di indicazione relativa ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.
	malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa. Può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o di seconda linea in pazienti affetti da KS-AIDS con malattia già in stadio avanzato o in pazienti intolleranti ad un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina).	
EBPM (Eparine a Basso Peso Molecolare)	-Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica. -Trattamento delle trombosi venose profonde. -Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi. -Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q.	Utilizzo nella 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] Mandalà M, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2011; 22 (suppl. 6): 85-92. Lyman GH, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol, 2013; 31: 2189-2204 Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):943-9. Epub 2009 Aug 31.
Epirubicina	Carcinoma mammario. Linfomi, sarcomi delle parti molli. Carcinoma gastrico, fegato, pancreas, sigma-retto. Carcinoma cervico-faciale.	Utilizzo al posto della doxorubicina da sola o in associazione nel trattamento dei tumori solidi, sia in fase precoce che avanzata. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th Edition Vincent T

