

Prot. n. 59105

Frosinone, 09/07/2018

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Luglio 2018

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE - FOCUS SULL'ENOXAPARINA SODICA

Gli ultimi anni sono stati fondamentali per quel che concerne i farmaci biosimilari, considerati come fonte preziosa per una migliore sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Una svolta importante in Italia si è avuta con la pubblicazione del Secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari (G.U. Serie Generale n. 104 del 07/05/2018), nel quale l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento, tanto per i pazienti naive quanto per i pazienti già in trattamento. Pur considerando che la scelta rimane una decisione clinica affidata al prescrittore, a quest'ultimo l'Agenzia affida comunque il compito di contribuire ad un appropriato utilizzo delle risorse disponibili. Il 2017 è stato l'anno che ha visto l'ingresso nel mercato italiano della Enoxaparina sodica biosimilare (ATC B01AB05):

- Inhixa (Determina AIFA n. 1447/2017, G.U. n. 203 del 31/08/2017)
- Enoxaparina Rovi (Determina AIFA n. 1966/2017, G.U. n. 292 del 29/11/2017).

Pertanto, per quanto riguarda l'Enoxaparina, impiegabile in ambito ospedaliero, in distribuzione diretta ed in DPC, nelle strutture pubbliche della Regione Lazio, sono esclusivamente:

- | | |
|-----------------------------|---|
| • Enoxaparina 2.000 U.I. - | Inhixa 2.000 U.I. 0,2 ml |
| • Enoxaparina 4.000 U.I. - | Enoxaparina Rovi 4.000 U.I. (40mg)/0,4 ml |
| • Enoxaparina 6.000 U.I. - | Clexane T 6.000 UI (A.X.A.) |
| • Enoxaparina 8.000 U.I. - | Clexane T 8.000 UI (A.X.A.) |
| • Enoxaparina 10.000 U.I. - | Enoxaparina Rovi 10.000 U.I. (100mg)/1 ml |

Quanto sopra in esito a procedura negoziale che ha aggiudicato tali farmaci per l'impiego nelle strutture sanitarie della Regione. L'eccezione alla prescrizione ed erogazione dei farmaci sopra menzionati, a favore dell'originator (Clexane), è il ricorso alla Legge 648/96 oppure qualora fossero riscontrate eventuali reazioni avverse (ADR) nell'impiego del biosimilare, ovviamente, documentate da relative segnalazioni al Responsabile di Farmacovigilanza, nelle modalità di rito.

Negli ultimi anni l'Enoxaparina sodica è risultata essere la molecola più utilizzata tra tutte le EBPM. A titolo esemplificativo, si riporta il dato della Spesa SSN e in Distribuzione per Conto (DPC) sostenuto per le EBPM (ATC B01AB) nella Provincia di Frosinone nell'Anno 2017.

La spesa netta SSN per le EBPM ha superato i 2 mln di euro. Nella classe, a conferma di quanto precedentemente detto, la molecola più prescritta è risultata essere l'Enoxaparina sodica: 68,0% sul totale EBPM nella farmaceutica convenzionata e 79,5% sul totale delle EBPM erogate in DPC, come da tabella seguente:

Tabella 1:

ASL Frosinone - Anno 2017: Spesa netta SSN e Distribuzione per Conto (DPC) - EBPM - ATC B01AB

Principio attivo	DPC			SSN		
	Unità Posologiche (UP)	Spesa Netta €	% su tot. classe	Unità Posologiche (UP)	Spesa Netta €	% su tot. classe
Enoxaparina sodica (B01AB05)	74.418	166.306,75	79,5%	286.056	1.438.046,01	68,0%
Nadroparina calcica (B01AB06)	17.154	38.367,83	18,3%	126.072	523.980,69	24,8%
Parnaparina sodica (B01AB07)	1.530	2.531,89	1,2%	33.696	130.343,07	6,2%
Altro*	1.110	1.906,23	0,9%	5.320	22.375,36	1,1%
Totale classe	94.212	209.112,71	100,0%	451.144	2.114.745,12	100,0%

* Reviparina sodica (B01AB08) + Bemiparina sodica (B01AB12)

Fonte Dati: LazioCrea

Al fine di promuovere un corretto utilizzo delle EBPM, anche e soprattutto alla luce delle nuove opportunità offerte dall'ingresso del biosimilare, la Regione Lazio ha redatto il documento "Adeguatezza prescrittiva per le Eparine a Basso Peso Molecolare - EBPM- e Fondaparinux" (Nota Regione Lazio n. G07206 del 5 giugno 2018) nel quale sono state sintetizzate in modo schematico, le indicazioni autorizzate in RCP 8 Riassunto Caratteristiche Prodotto - Scheda Tecnica), le modalità di utilizzo ed i relativi costi giornalieri a carico del SSN. Per consentire la comparazione tra le diverse EBPM, sono stati calcolati i dosaggi e le relative posologie su un paziente di 70 kg di peso.

Nelle tabelle elaborate sono state evidenziate, per ciascun medicinale, le indicazioni autorizzate in RCP, le dosi massime, la durata di trattamento e le modalità di erogazione con le specialità corrispondenti ed i relativi costi/die. Per i costi si è fatto riferimento alla Determinazione della Direzione Regionale Centrale Acquisti n. G05176 del 19/04/2018 di "Presa d'atto della Determina di aggiudicazione n. 97 del 30 marzo 2018 della società di Committenza Regione Piemonte S.p.A."

Il costo/die indicato nelle tabelle è in relazione alla modalità di erogazione dei farmaci:

DPC, USO OSPEDALIERO e DISTRIBUZIONE DIRETTA: costo/die da aggiudicazione nelle procedure di gare regionali;
DISTRIBUZIONE IN CONVENZIONATA: costo/die da prezzo al pubblico estrapolato dalla banca dati (Farmadati).

Secondo la Determina AIFA n. 266/2013, le EBPM sono prescrivibili in fascia A-PHT ed inserite nell'accordo della Distribuzione per Conto solamente per le indicazioni **"Profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore"**. Per tutte le altre indicazioni autorizzate in RCP, l'erogazione avverrà attraverso la Farmaceutica Convenzionata utilizzando la ricetta "Dematerializzata" (promemoria cartaceo).

Per quel che concerne il **Fondaparinux**, per tutte le indicazioni autorizzate, l'erogazione è prevista solo attraverso la Distribuzione per Conto.

Come evidenziato nelle tabelle riepilogative della Regione Lazio, in Convenzionata non potranno essere rilevati impieghi superiori a quelli previsti nei R.C.P. A tal proposito, si ricorda che nel DCA n. U00245/2017, la Regione Lazio ha previsto un obiettivo specifico per le EBPM nel quale viene considerato inappropriato un trattamento che superi i 45 giorni di terapia.

Nella Provincia di Frosinone, nel II Semestre del 2017, sono stati rilevati 1.300 assistiti con una terapia superiore a 45 giorni su circa 10.000 utilizzatori, non compatibili con le Indicazioni autorizzate e le Raccomandazioni regionali.

Tabella 2: EBPM per indicazioni mediche

Principio attivo	Indicazioni mediche	Dose max	Durata	Modalità distributive *	Medicinale	Costo die in €
ENOXAPARINA ATC B01AB05	Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad es. insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso	4.000 UI	14/30 gg	SSN	Clexane	5,45
					Enoxaparina Rovi	4,03
					Inhixa	4,04
	Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica	10.000 UI x 2 (pz. 70 kg)	10 gg	SSN	Clexane	17,95
					Enoxaparina Rovi	13,28
					Inhixa	13,88
Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi	8.000 UI	1 gg	OSP	Clexane	2,13	
Sindrome coronarica acuta: - Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale	8.000 UI x 2	8 gg	OSP	Clexane	4,26	
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 UI x 2	8 gg	OSP	Clexane	4,26	
PARNAPARINA ATC B01AB07	Profilassi nei pazienti a rischio maggiore di TVP	4.250 UI	10 gg	SSN	Fluxum	4,13
	Trattamento della trombosi venosa profonda	6.400 UI	10 gg	SSN	Fluxum	5,49
NADROPARNA ATC B01AB06	Trattamento delle trombosi venose profonde	5.700 UI x 2	10 gg	SSN	Seleparina	11,42
		11.400 UI			Seledie	8,70
	Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi	3.800 UI	1 gg	OSP	Seleparina	1,63
	Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q	5.700 UI x 2	6 gg	OSP	Seleparina	3,74
BEMIPARINA ATC B01AB12	Trattamento della trombosi venosa profonda in presenza o in assenza di embolia polmonare durante la fase acuta	8.000 UI	9 gg	OSP	Ivor	3,11
	Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi	3.500 UI	1 gg	OSP	Ivor	1,45
FONDAPARINUX ATC 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	OSP	Arixtra	4,18
	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	DPC	Arixtra	1,88
	Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato	2,5 mg/die	8 gg	OSP	Arixtra	1,88
	Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici e che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di ripercussione	2,5 mg/die	8 gg	OSP	Arixtra	1,88
	Trattamento di adulti con Trombosi venosa Superficiale (TVS) sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante	2,5 mg/die	45 gg	DPC	Arixtra	1,88

* **SSN:** Farmaceutica Convenzionata
DPC: Distribuzione Per Conto
OSP: Uso Ospedaliero

Fonte: Nota Regione Lazio n. 607206 del 05/06/2018

3

Tabella 3: EBPM per indicazioni chirurgiche

Principio attivo	Indicazioni chirurgiche	Dose max	Durata	Modalità distributive	Medicinale	Costo die in €
ENOXAPARINA ATC B01AB05	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato	2.000 UI	10 gg	SSN	Inhixa	2,24
					Clexane	2,87
					Enoxaparina Rovi	2,13
ENOXAPARINA ATC B01AB05	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	4.000 UI	5 settimane max	DPC	Enoxaparina Rovi	0,83
	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale maggiore	4.000 UI	4 settimane max	DPC	Enoxaparina Rovi	0,83
PARNAPARINA ATC B01AB07	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	3.200 UI	7 gg	SSN	Fluxum	3,09
	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale maggiore	3.200 UI	7 gg	DPC	Fluxum	0,99
	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	4.250 UI	10 gg	DPC	Fluxum	1,24
NADROPARINA ATC B01AB06	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	2.850 UI	7 gg	SSN	Seleparina	5,65
	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale maggiore	5.700 UI	10 gg	DPC	Seleparina	1,87
	Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	5.700 UI	10 gg	DPC	Seleparina	1,87
BEMIPARINA ATC B01AB12	Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale a rischio moderato	2.500 UI	10 gg	SSN	Ivor	2,52
	Profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) in chirurgia ortopedica maggiore	3.500 UI	10 gg	DPC	Ivor	1,45
FONDAPARINUX ATC 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	DPC	Arixtra	1,88
	Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali	2,5 mg	24 gg	DPC	Arixtra	1,88

* **SSN:** Farmaceutica Convenzionata
DPC: Distribuzione Per Conto
OSP: Uso Ospedaliero


Fonte: Nota Regione Lazio n. 607206 del 05/06/2018

Nel 2017, nella Provincia di Frosinone, l'Enoxaparina è stata la molecola più prescritta tra tutte le EBPM per una spesa totale di poco inferiore 1,5 mln di euro ed il dosaggio da 4.000 UI è stato il quello maggiormente utilizzato con una spesa SSN pari a 930.837 €:

Farmaco	Unità Posologiche
Enoxaparina*10SIR 10000UI 1ML	540
Enoxaparina 10SIR 6000UI 0,6ML	64.610
Enoxaparina 10SIR 8000UI 0,8ML	9.940
Enoxaparina 2SIR 10000UI 1ML	24
Enoxaparina 2SIR 6000UI 0,6ML	2.500
Enoxaparina 2SIR 8000UI 0,8ML	218
Enoxaparina 6SIR 2000UI 0,2ML	14.976
Enoxaparina 6SIR 4000UI 0,4ML	193.248
Totale	286.056

Fonte Dati: LazioCrea

Sviluppando una simulazione di Budget Impact sui valori di Enoxaparina 4.000 UI del 2017, qualora il 90% delle Unità Posologiche fosse rappresentato dal biosimilare, la spesa totale sarebbe di poco superiore a 800.000 €, a fronte di una spesa superiore al milione di €, qualora venisse utilizzato esclusivamente l'originator. Questo porterebbe ad una risorsa disponibile di circa 250.000 € per il solo dosaggio di Enoxaparina 4.000 UI, come mostrato nella tabella seguente:

	PREZZO/UP	Ipotesi 100% UP* Originator		Ipotesi 90% UP* Biosimilare		Δ SPESA
		UP	SPESA	UP	SPESA	
ENOXAPARINA 4.000 UI ORIGINATOR	€ 5,45	193.248	€ 1.053.202	19.325	€ 105.320	€ -947.881
						
ENOXAPARINA 4.000 UI BIOSIMILARE	€ 4,04**	0	€ 0	173.923	€ 702.650	€ 702.650
TOTALE		193.000	€ 1.053.202	193.248	€ 807.970	€ -245.232

*UP: Unità Posologiche

** per il calcolo si è preso in considerazione il prezzo più alto relativo al biosimilare

Fonte Dati: LazioCrea

Usi Off-label delle Eparine a Basso Peso Molecolare (LEGGE 648/96)

Gli usi nella pratica clinica delle EBPM sono molteplici ed alcuni di essi non rientrano tra le indicazioni autorizzate in RCP (usi off-label).

Attualmente, le indicazioni off-label per le quali le EBPM possono essere prescritte a carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/96 sono le seguenti:

- Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio
- Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)
- Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA >3)

In questi casi, la prescrizione e l'erogazione delle EBPM dovrà avvenire secondo i formalismi previsti dalla L. 648/96. Per ulteriori informazioni e per la consultazione delle Schede Regionali per la Prescrizione delle EBPM si rimanda al documento "Appropriatezza prescrittiva delle Eparine a basso peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux", consultabile sul portale aziendale nella sezione UOC Farmacia.

Nel caso in cui un medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'uso off-label ai sensi della Legge 648/96, l'inserimento del farmaco biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base di evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

Nel caso specifico dell'Enoxaparina sodica, in attesa di una decisione ufficiale della CTS circa l'inserimento del farmaco biosimilare nell'elenco dei farmaci utilizzabili ai sensi della Legge 648/96, si potrà continuare ad erogare l'originator (Clexane) per le indicazioni off-label autorizzate.

Bibliografia

- 1- Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari - 27 marzo 2018;
- 2- Determinazione Regione Lazio n. G07206 del 5 giugno 2018 "Adeguatezza prescrittiva per le Eparine a Basso peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux";
- 3- Nota Regione Lazio n. 43502 del 17 maggio 2018 "Trasmissione della Determinazione della Direzione Regionale Centrale Acquisti n. G05176 del 19/04/2018 di "Preso d'atto della Determina di Aggiudicazione n. 97 del 30 marzo 2018 della Società di Committenza Regione Piemonte S.p.A. - Autorizzazione all'emissione degli ordinativi di fornitura a parte delle Aziende Sanitarie ed Enti Ospedalieri del Lazio";

GENTILE DOTTORE,

SI COGLIE L'OCCASIONE PER RICORDARE L'IMPORTANZA E L'OBLIGO DELLA SEGNALAZIONE DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI, QUALE STRUMENTO INDISPENSABILE PER CONFERMARE UN RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO FAVOREVOLE NELLE LORO REALI CONDIZIONI D'IMPIEGO E DELLE INFORMAZIONI FORNITE AL FINE DI TUTELARE LA SALUTE PUBBLICA.

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/>

alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it

uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito www.vigifarmaco.it, sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

SITI CONSIGLIATI: <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza>

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmainforma-news

U.O.C. FARMACIA

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa A. Iadecola, Dr.ssa P.F. Venditti, Dr.ssa S. Crescenzi, Dr.ssa C. Bianchi