

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PARNAPARINA B01AB07  
(FLUXUM®)**

**Presentata da** Prof. A. Capone P.O. Marino ASL 8 Cagliari

**In data** ottobre 2009

**Per le seguenti motivazioni:**

*La parnaparina presenta: maggiore economicità rispetto alle altre molecole della stessa categoria terapeutica presenti nel PTR, unicità di indicazioni (profilassi del paziente a rischio di TVP non necessariamente allettato e possibilità di iniziare la terapia TVP per via endovenosa), semplicità posologica, efficacia e sicurezza almeno pari alle altre EBPM.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il tromboembolismo venoso (TEV) e la trombosi venosa profonda (TVP) sono delle patologie maggiori che hanno un'incidenza annuale di circa 160 casi su 100.000 individui. L'esito di queste patologie può essere fatale se non opportunamente controllato e prevenuto.

Tra i fattori predisponenti abbiamo oltre i fattori genetici l'immobilizzazione, i traumi che sono in genere cumulativi, la chirurgia generale e ortopedica maggiore.

Una corretta prevenzione produce una drastica riduzione dell'incidenza.

**2. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

**Indicazioni**

Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP.

**Somministrazione**

Nella profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale ed ortopedica, e nei pazienti a rischio maggiore di TVP, lo schema posologico da seguire è il seguente:

Chirurgia generale:

Una iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (3.200 U.I. aXa) 2 ore prima dell'intervento. Successivamente ogni 24 ore per almeno 7 giorni. Non sono necessari controlli emocoagulativi.

Chirurgia ortopedica:

Una iniezione per via sottocutanea di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento, quindi una iniezione quotidiana nei successivi giorni del decorso post-operatorio. La durata del trattamento è di almeno 10 giorni.

Trattamento della trombosi venosa profonda.

Pazienti a rischio maggiore di TVP: Una iniezione per via sottocutanea di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) al giorno. La durata del trattamento è di almeno 10 giorni.

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

Trattamento della Trombosi Venosa Profonda: Due iniezioni/die per via sottocutanea di 0,6 ml (6.400 U.I. aXa): la terapia va protratta per almeno 7-10 giorni.

Questa terapia può essere preceduta da 3-5 giorni di terapia con 12.800 U.I. aXa per via endovenosa in infusione lenta.

Dopo la fase acuta, la terapia può essere protratta con 0,8 ml (8.500 U.I. aXa) per via s.c./die, 0,6 ml (6.400 U.I. aXa) per via s.c./die, oppure con 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) per via s.c./die per altri 10-20 giorni.

Se non ci sono controindicazioni, iniziare appena possibile una terapia orale anticoagulante.

Non si deve interrompere il trattamento con parnaparina prima di aver raggiunto l'INR (International Normalization Ratio) richiesto.

### **3. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Lo standard terapeutico è ampiamente rappresentato dalle Eparine a basso peso molecolare, assai più maneggevoli rispetto all'Eparine non frazionate per diverse motivazioni:

1. Emivita molto più lunga che permette la riduzione delle somministrazioni giornaliere;
2. minore ricorso a monitoraggio dell'attività anticoagulante;
3. minore incidenza di piastrinopenia da eparina;
4. minor rischio osteoporotico .

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

#### Trattamento del TEV

Non sono presenti in letteratura studi clinici metodologicamente corretti e di dimensioni adeguate per l'impiego nel trattamento della TEV. Da segnalare che è disponibile uno studio di piccole dimensioni (91 pazienti arruolati) in cui sono state confrontate parnaparina (6.400 UI anti-Xa x2/die per il primo mese di terapia, poi 6.400 UI anti-Xa/die per i mesi 2 – 6) e nadroparina (11.400 UI anti-Xa/die per soggetti di peso corporeo  $\leq 70$  kg oppure 15.000 UI anti-Xa/die per soggetti di peso corporeo  $> 70$  kg) nel trattamento della TVP a domicilio. In caso di TVP dovuta a cause note la terapia è durata 3 mesi, mentre per TVP idiopatiche 6 mesi. I due regimi terapeutici risultano ugualmente efficaci nel trattamento della TVP a lungo termine, ma trattandosi di uno studio in cui non sono definiti gli endpoint ed in cui non è stata riportata l'analisi statistica, non è possibile trarre conclusioni definitive riguardo il confronto tra le due molecole impiegate

#### Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale

Nella Metanalisi di Mismetti sono stati considerati 4 piccoli studi (rispettivamente 90 pz, 141 pz, 173 pz e 88 pz) che confrontano la parnaparina con eparina non frazionata. La scarsa numerosità dei pazienti valutati negli studi sopramenzionati e l'adozione in tutti gli studi di metodi diagnostici poco sensibili per la diagnosi di TVP rende più deboli le evidenze disponibili. Non sono stati condotti studi in chirurgia urologica e ginecologica.

Complessivamente la documentazione relativa a parnaparina nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale risulta più limitata rispetto a enoxaparina, dalteparina e nadroparina.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica:

La Parnaparina è presente in un unico studio condotto su 49 pazienti, inserito nella Metanalisi di Handoll

### Impiego nel trattamento della Trombosi Venosa Superficiale (TVS)

La Parnaparina, pur avendo l'indicazione registrata per un impiego anche piuttosto estensivo nel trattamento della TVS, presenta evidenze a supporto molto limitate e con caratteristiche metodologiche discutibili, i pochi studi disponibili sono stati condotti infatti su campioni veramente esigui di pazienti, hanno potenza statistica insufficiente a rilevare differenze sugli esiti considerati (es. variazione nei sintomi di infiammazione locale).

Nel trattamento delle flebiti superficiali non sono disponibili studi adeguati come disegno e dimensione del campione dai quali siano emerse indicazioni chiare e conclusive in merito alle casistiche da trattare e ai dosaggi da utilizzare.

## 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

In assenza di evidenze cliniche di efficacia e sicurezza sembra riduttivo considerare il lato meramente economico della Parnaparina.

Le tre EBPM (dalteparina, enoxaparina e nadroparina) già presenti in PTR presentano una documentazione molto più ampia e si ritiene siano sufficienti a coprire il fabbisogno nelle indicazioni registrate ..

## 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Nessuno

## 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	CONFEZIONE	PREZZO (€)	COSTO FIALA (€)
Parnaparina (FLUXUM®)	6 siringhe 3200UI	18,56	3,09
	6 siringhe 4250UI	24,76	4,13
	6 siringhe 6400UI	32,94	5,49
	6 siringhe 8500UI	43,74	7,29
Enoxaparina (CLEXANE®)	6 fiale 2000UI	17,24	2,87
	6 fiale 4000UI	32,70	5,45
	2 fiale 6000UI	13,97	6,98
	2 fiale 8000UI	15,86	7,93
	2 fiale 10000UI	19,68	9,84
Dalteparina (FRAGMIN®)	6 siringhe 2500UI	18,37	3,06
	6 siringhe 5000UI	32,91	5,48
	4 siringhe 10000UI	46,18	11,54
	4 siringhe 12500UI	57,71	14,43
	4 siringhe 15000UI	69,26	17,31

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Nadroparina (FRAXIPARINA®)	6 siringhe 2850UI	19,16	3,19
	10 siringhe 5700UI	57,08	5,08
	10 siringhe 7600UI	64,80	6,48
	10 siringhe 9500UI	56,53	5,65

\*Prezzi da FARMADATI CFO aggiornato al 12.02.2009

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Le tre EBPM (dalteparina, enoxaparina e nadroparina) già presenti in PTR presentano una documentazione molto più ampia e si ritiene siano sufficienti a coprire il fabbisogno nelle indicazioni registrate.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. P. Sannazzari – Low molecular weight heparin in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency – Panminerva Med. 1989; 31: 127-133;
2. S. Verardi, C.U. Casciani, E. Nicora, F. Forzano, A. Origine, I. Valle, G. Catania, G. Salnitri, P. Salcuni, M. Azzarone, G. Carbone, G. Gruttadauria – A multicentric study of LMN-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis – International Angiology vol. 7, No 3, 19-24;
3. R. Bellostà, P. Ferrari, L. Luzzani, C. Carugati, L. Cossu, M. Malarico, A. Sarcina – Home Therapy with LMWH in deep vein thrombosis: randomized study comparing single and double daily administrations – Angiology 58: 316-322, June/July 2007;
4. M. Montebugnoli, S. Bugamelli, P. Calò, E. Zangheri, P. Ferrari – Prophylaxis of venous thromboembolism in minor orthopedic surgery with parnaparin - Clinical and applied thrombosis/hemostasis vol. 13, No 3, 249-258;
5. Joshi et al. – Comparative efficacy of once daily parnaparin and unfractionated heparin in unstable angina pectoris: Prime care study – Indian Heart J. 2005, 57, 648-654;
6. S. Bandiera, D. Casalini, P. Friemel, S. Pavone, G. Spacca – Clinical experience with parnaparin in orthopedic surgery – European Bulletin of Drug Research, vol. 11 No 4 2003;
7. X.K. Wang, Y. Zhang, C-M. Yang, Y. Wang, G-Y .Liu – Use of unfractionated heparin and a low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for an acute ST-segment elevation myocardial infarction – Clin. Drug Invest 2006, 26 (6), 341-349;
8. N. Maugeri, G. Di Fabio, M. Barbanti, G. De Gaetano, M.B. Donati, C. Cerletti – Parnaparin, a low-molecular-weight heparin, prevents P-selectin dependent formation of platelet-leukocyte aggregates in human whole blood – Thromb. Haemost 2007; 97, 965-973;

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

9. K. McKeage, G.M. Keating – Parmaparin – A Review of its use in the management of venous thromboembolism, chronic venous disease and other vascular disorders – Drugs 2008, 68 (1) 105-122;
10. L. Prandelli – Parnaparin: review della letteratura Farmacoeconomia e percorsi terapeutici 2008, 9 (1);