

**La Direzione Generale**

Roma, 12 giugno 2020

Alla Commissione Salute della Conferenza delle Regioni
e delle PA

e p.c.

Alle Direzioni Generali degli Assessorati alla Salute
delle Regioni e delle Province autonome

Ai Referenti regionali degli Uffici Farmaceutici delle
Regioni e delle Province autonome

Oggetto: NOTA 97 AIFA sulla prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta da parte degli specialisti e dei medici di medicina generale, in corso di emergenza COVID-19

Si porta a conoscenza di codesta Commissione l'approvazione, da parte di questa Agenzia, della Nota 97 (bozza in allegato), con l'intento di disciplinare la prescrizione della terapia anticoagulante orale nei pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV).

La Nota, predisposta dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'Agenzia, introduce per la durata di 120 giorni, urgenti disposizioni in corso di emergenza COVID-19, relative alla prescrizione da parte degli specialisti e dei medici di medicina generale, dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (NAO/DOAC: apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) e degli antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin e acenocumarolo) nei pazienti con FANV. Per tale periodo non sarà necessario la compilazione del PT web AIFA che sarà sostituito dalla scheda di prescrizione cartacea (bozza allegato 1), che ogni regione potrà gestire come tale o informatizzandola, a seconda delle proprie esigenze organizzative.

La Nota 97 definisce l'ambito di rimborsabilità e fornisce ai medici di medicina generale e agli specialisti gli strumenti di natura tecnico-scientifica utili per una prescrizione efficace e in sicurezza della terapia anticoagulante ai pazienti con FANV, tenuto conto delle migliori evidenze scientifiche disponibili sul profilo beneficio-rischio dei medicinali in Nota (bozze allegati 2 e 3).

Nel contempo, il Comitato prezzi e rimborso (CPR) dell'Agenzia condurrà una negoziazione sui prezzi dei farmaci con le Aziende farmaceutiche interessate, al fine di garantire la sostenibilità del sistema e la continuazione delle modalità di prescrizione previste dalla Nota 97 anche successivamente al periodo di emergenza Covid-19.

La nota diverrà efficace il giorno successivo la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della relativa determina di adozione, prevista per la prossima settimana

Nel rimanere a disposizione per ogni eventuale chiarimento, si inviano i migliori saluti.

Il Direttore Generale

Nicola Magrini



Il Presidente del CdA

Domenico Mantovani



Allegati:

- Bozza Nota AIFA 97 relativa alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con Fibrillazione atriale non valvolare (FANV).
- Allegato 1 alla Nota 97. Scheda di valutazione prescrizione e follow-up della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FANV.
- Allegato 2 alla Nota 97. Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FANV.
- Allegato 3 alla Nota 97. Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV.

NOTA AIFA 97 per la prescrizione della terapia anticoagulante orale

Farmaci inclusi nella Nota AIFA:

AVK:

- Warfarin
- Acenocumarolo

NAO/DOAC:

- Dabigatran
- Apixaban
- Edoxaban
- Rivaroxaban

La prescrizione della terapia anticoagulante orale è a carico del SSN limitatamente alla FANV e nel rispetto del percorso decisionale illustrato ai punti A, B, C, D.

La prescrizione dovrà essere accompagnata dalla compilazione della scheda di valutazione prescrizione e follow-up di cui all'allegato I da parte dello specialista o del Medico di Medicina Generale. Una copia della scheda dovrà essere conservata dal prescrittore e una consegnata al paziente, in previsione del successivo aggiornamento periodico in occasione del follow-up.

Il regime di fornitura delle altre indicazioni degli AVK e dei NAO/NOAC rimane invariato.

PERCORSO DECISIONALE

A. La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente.

B. La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve avvenire dopo una accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico del singolo paziente.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Lo score validato per la definizione del rischio trombo-embolico attualmente più utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ è il CHA₂DS₂-VASc^{2,3}. Le tabelle 1 e 2 illustrano come calcolare lo score e qual è il rischio trombo embolico associato.

Tab. 1 Calcolo del punteggio CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Scompenso cardiaco congestizio Segni/sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di ridotta frazione di eiezione	+1
Ipertensione arteriosa PA sist. >140 e/o PA diast. >90 mmHg a riposo in 2 misure successive o terapia antipertensiva in corso	+1
Età ≥75 anni	+2
Età 65-74 anni	+1
Diabete mellito Glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici	+1
Pregresso ICTUS o TIA o tromboembolismo arterioso	+2
Vasculopatia Cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica	+1
Sesso femminile	+1
Nessuno dei precedenti	0

Tab. 2 Rischio cardio-embolico ⁴ per punteggio totale CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Punteggio CHA ₂ DS ₂ VASc totale	Eventi cardioembolici per 100 paz./anno (IC)
0	0.78 (0.58-1.04)
1	2.01 (1.70-2.36)
2	3.71 (3.36-4.09)
3	5.92 (5.53-6.34)
4	9.27 (8.71-9.86)
5	15.26 (14.35-16.24)
6	19.74 (18.21-21.41)
7	21.50 (18.75-24.64)
8	22.38 (16.29-30.76)
9	23.64 (10.62-52.61)

Punteggio CHA₂DS₂ VASc ≤ 4: Basso/moderato rischio trombo embolico (TE); >4: Alto rischio TE

Tab. 3 Fattori di rischio emorragico				
modificabili	potenzialmente modificabili	NON modificabili		Fattori di rischio legati a biomarker
ipertensione arteriosa non controllata	anemia	età > 65 aa	cirrosi epatica	elevati livelli di troponina ad alta sensibilità
TTR<60% o INR instabile per paz. in AVK	insuff. renale	anamnesi di sanguinamenti maggiori	tumori maligni	Growth differentiation factor 15 elevato
uso di antiaggreganti o FANS	insuff. epatica	pregresso stroke	fattori genetici	Ridotto VFG (stimato secondo formula CKD-EPI)

alcolismo	Piastrinopenia Piastrinopatia ^{°°}	dialisi/trapianto renale		
-----------	--	--------------------------	--	--

^{°°}Difetto di funzionalità piastrinica

RISCHIO EMORRAGICO

Esistono vari strumenti validati per definire il rischio emorragico individuale, ma nessuno di questi è considerato realmente predittivo in quanto il rischio complessivo dipende anche da fattori individuali non considerati da tali strumenti^{5,6,7,8,9}.

La soprastante Tabella 3 elenca i fattori, che correlano in modo indipendente con l'aumento del rischio emorragico, inclusi nei diversi strumenti e distinti in modificabili, potenzialmente modificabili, non modificabili e legati a biomarker.

C. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOVRÀ ESSERE INIZIATA

- **in tutti** i pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc:
≥2 (se maschi) e ≥3 (se femmine).

La scelta terapeutica finale dipenderà comunque dalla valutazione clinica e dovrà considerare la presenza di fattori di rischio emorragico anche in rapporto alle loro caratteristiche.

D. LA SCELTA DELL' ANTICOAGULANTE DA UTILIZZARE

Gli anticoagulanti orali inibitori della vit. K (AVK) e inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) sono gli unici farmaci attualmente disponibili di provata efficacia per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV¹⁰.

Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato una comprovata efficacia ed un profilo di sicurezza favorevole sia degli AVK sia dei NAO/DOAC, se correttamente gestiti in termini di selezione dei pazienti ed attento follow-up^{11,12,13,14}.

In particolare, i NAO/DOAC si sono dimostrati altrettanto efficaci, ed in alcuni casi più efficaci, degli AVK nel ridurre il rischio di ictus/embolia arteriosa periferica nei pazienti con FANV, e più sicuri degli AVK rispetto al rischio di emorragia intracranica. Per alcuni NAO/DOAC è stato evidenziato un aumentato rischio di sanguinamento gastro - intestinale rispetto agli AVK¹⁵.

In considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, relativamente all'uso prevalente nell'indicazione terapeutica FANV, i quattro DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) possono essere considerati globalmente sovrapponibili^{16,17}.

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da utilizzare in diverse tipologie di pazienti sono i seguenti:

I NAO/DOAC sono generalmente preferibili:

- per i pazienti che sono già in trattamento con AVK con scarsa qualità del controllo (Tempo nel Range Terapeutico (TTR) <70% o percentuale dei controlli in range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR¹⁸;
- per i pazienti in AVK con pregressa emorragia intracranica, o ad alto rischio di svilupparla.

Gli AVK sono generalmente preferibili:

- per i pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG <15 mL/min)
- per i pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con i NAO/DOAC

Gli AVK sono l'unico trattamento anticoagulante indicato per i pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare.

I NAO/NOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in tali pazienti.

La diagnosi di fibrillazione atriale valvolare comprende i portatori di valvulopatia su base reumatica, sostanzialmente la stenosi mitralica moderata o grave. Non sembra esserci correlazione fra la scelta dell'anticoagulante e il rischio trombo embolico nella insufficienza mitralica e nella valvulopatia aortica.

IN SINTESI:

La terapia anticoagulante nella FANV deve essere personalizzata considerando innanzitutto il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, ma anche le caratteristiche di ciascun paziente tenendo conto in particolare della presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. le terapie farmacologiche concomitanti, la storia clinica, le patologie concomitanti e la *compliance* al trattamento).

In particolare, la prescrizione di una terapia anticoagulante richiede un più accurata valutazione nei soggetti anziani/grandi anziani.

Si tratta infatti di una popolazione ad alto rischio sia embolico sia emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale anche di notevole entità sia per condizioni intercorrenti (febbre, disidratazione, scompenso cardiaco, ecc.) sia per gli effetti di trattamenti concomitanti (ACE inibitori, sartani, diuretici, ecc.)

In questi soggetti è necessario uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per cogliere tempestivamente variazioni che richiedano una rivalutazione del tipo e/o del dosaggio del farmaco anticoagulante utilizzato¹⁹.

Si veda allegato 1 per:

- Scheda di valutazione prescrizione e follow-up per AVK e NAO/DOAC nella Fibrillazione atriale non valvolare (FANV)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Si veda Allegato 2 per:

- Caratteristiche farmacologiche di AVK e NAO/DOAC
- Controindicazioni/avvertenze d'uso
- Dosaggi e modalità di somministrazione e follow-up
- Passaggio da AVK a NAO/DOAC
- Passaggio da NAO/DOAC ad AVK
- Avvertenze particolari
- Domande frequenti

Si veda Allegato 3 per:

- Raccomandazioni pratiche sulla gestione in occasione di procedure diagnostiche/chirurgiche:
 - in pazienti in trattamento con AVK
 - in pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Bibliografia

1. Kirchhof P. et Al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) European Heart

- Journal (2016) 37, 2893–2962 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964>
2. Lip GY et Al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heartsurvey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
3. Larsen TB, Lip GY. Et Al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189 <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i3189.long>
4. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124 <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d124.long>
5. Gage BF et Al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713–19.
6. Pisters R et Al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
7. Fang MC et Al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711015713?via%3Dihub>
8. O'Brien EC. Et Al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:3258–64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670965/>
9. Hijazi Z. et Al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302–11.
10. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal* 2018; 39, 1330–1393 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>
11. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>
12. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *NEngl J Med* 2011;364:806–17. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1007432>
13. Giugliano RP et Al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 2013; n engl j med 369;22: 2093-104. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907>
14. Patel MR. et Al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638>
15. López-López JA. Et Al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359: j5058. doi: 10.1136/bmj j5058. <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j5058.long>
16. Almutairi et Al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses *Clinical Therapeutics* 2017; 39(7):1456-78.e36 . doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358
17. Lip G et Al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016 Feb 1;204:88-94.
18. Gallagher AM. Et Al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
19. Bai Y. Et Al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47:9-17. <https://academic.oup.com/ageing/article/47/1/9/4107850>

Allegato I. alla Nota AIFA 97

FORMA DI RACCOMANDA PER LA PRESCRIZIONE DI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI A EFFETTO STRUTTURALE (FASE II) - 2017

Da compilare a cura del prescrivente che seguirà il paziente nella gestione della terapia anticoagulante e del follow-up periodico (Specialista, Medico di Medicina Generale)

La scheda contiene un minimum data set di dati da raccogliere attraverso modalità decise dalle singole Regioni.

Sezione 1: scheda di valutazione e di prescrizione

Medico prescrivente _____ Tel _____ specialista in: _____

☐ U.O. _____ ☐ Az. Sanitaria _____ ☐ libero professionista

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: ☐ M ☐ F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Verificata la presenza delle seguenti condizioni:

A diagnosi clinica e elettrocardiografica di FANV ☐

B e C risultato del bilancio fra rischio trombo-embolico e rischio emorragico: ☐ favorevole per:

Punteggio CHA2DS2-VASc _____

Rischio emorragico _____
Indicare eventuali fattori di rischio presenti

Creatinina (mg/dL) _____ VFG (mL/min) _____ Hb (g/dL) _____

D proposta di strategia terapeutica

☐ AVK : ☐ Warfarin ☐ acenocumarolo target di INR: _____

☐ dabigatran ☐ 150 mg x 2 /die ☐ 110 mg x 2/die _____
Motivare la riduzione della dose

☐ apixaban ☐ 5 mg x 2/die ☐ 2,5 mg x 2 /die _____
Motivare la riduzione della dose

☐ edoxaban ☐ 60 mg/die ☐ 30 mg /die _____
Motivare la riduzione della dose

☐ rivaroxaban ☐ 20 mg /die ☐ 15 mg/die _____
Motivare la riduzione della dose

Data prevista per il Follow up: _____

La validità della prima prescrizione è al massimo di 6 mesi.

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico

Sezione 2: scheda di follow-up

Medico prescrittore _____ Tel _____ specialista in: _____

Paziente (nome e cognome) _____ Sesso: ☐ M ☐ F

Data di Nascita _____ Residenza _____ Codice Fiscale _____

Da compilare a cura del paziente

Rispetto al precedente controllo:

L'assunzione del farmaco è stata: ☐ regolare ☐ irregolare _____
motivare le ragioni dell'uso irregolare

Sono comparse manifestazioni emorragiche? ☐ NO ☐ SÌ _____
se sì indicare quali

È stato/a ricoverato/a in ospedale? ☐ NO ☐ SÌ _____
se sì indicare i motivi

Sono state modificate le altre terapie in corso? ☐ NO ☐ SÌ _____
se sì indicare come

A cura del Medico prescrittore

Sono comparsi eventi avversi rispetto al precedente controllo? ☐ NO ☐ SÌ _____
se sì indicare quali

Solo per NAO: Creatinina (mg/dL) _____ VFG (mL/min) _____ Altro: _____

Terapia confermata ☐ SÌ ☐ NO _____
Indicare le modifiche

Data prevista per il Follow up: _____

È opportuno eseguire il follow-up ogni 6-12 mesi in rapporto alle condizioni cliniche del paziente

Data di valutazione _____

Timbro e Firma del Medico _____

All. 2 alla Nota AIFA 97

Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nei pazienti con FANV

Inibitori della Vit K (AVK)

- Warfarin (Coumadin®) cp da 5 mg
- Acenocumarolo (Sintrom®) cp da 1 e da 4 mg

Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC)

- Dabigatran (Pradaxa®) cp da 110 mg e 150 mg
- Apixaban (Eliquis®) cp da 2,5 mg e 5 mg
- Edoxaban (Lixiana®) cp da 30 mg e 60 mg
- Rivaroxaban (Xarelto®) cp da 20 mg e 15 mg

Tab. 3 Caratteristiche farmacologiche a confronto di AVK e NAO^{1,2,3}

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	fatt vit. K dip: (VII, IX, X, II)	fatt. IIa (trombina)	fatt. Xa	fatt. Xa	fatt. Xa
Pro farmaco	no	sì	no	no	no
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%	62%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%	35%
Dializzabilità	--	Si	Parziale	No	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Si	No	Si (32%)	Si (15%)	<10%
Effetto del cibo sull'efficacia	forte	assente	presente (assumere col pasto)	assente	assente
Emivita Plasmatica T_{1/2}	8-11 h (acenocumarina) 20-60 h (warfarin)	12-17 ore	5-9 ore (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 ore	10-14 ore
Dosi giornaliere	1	2	1	2	1
Legame (%) con le proteine plasmatiche	98	35	85	90	55
T_{max} (h) per raggiungere il picco di concentrazione	~ 72 (warfarin)	~ 2	2-4	1-4	1-2

¹ Schede tecniche reperibili sul sito di AIFA: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

² Heidbuchel H et Al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. <https://academic.oup.com/europace/article/17/10/1467/2467018>

³ Di Minno A et Al: Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0268960X16300352?token=BF8AFD1F83AEFE73FA2E005229D28EC2142CE5602A1BF908EC90F90F32AD2B915EF1B48A4A64FECD25E5FCCD47D19371>

Tempo medio scomparsa di effetto (con normale funzione renale)	3-5 giorni	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h	~ 24 h
--	------------	--------	--------	--------	--------

Principali controindicazioni/avvertenze al trattamento anticoagulante con AVK o NAO/DOAC.

Di seguito vengono elencate le principali condizioni che, **dal punto di vista clinico**:

- **sconsigliano fortemente** l'inizio di una terapia anticoagulante con AVK o NAO/DOAC:
 - una emorragia maggiore in atto
 - una diatesi emorragica congenita nota
 - la gravidanza
 - una ipersensibilità documentata al farmaco
- **impongono una particolare attenzione** nel definire il bilancio fra i benefici e i rischi del trattamento:
 - ulcera gastrointestinale in corso o recente
 - presenza di neoplasie ad elevato rischio di sanguinamento
 - recente lesione cerebrale o spinale
 - intervento chirurgico maggiore recente, specie se a livello cerebrale, spinale od oftalmico o trauma recente.
 - recente emorragia intracranica, intraoculare, spinale, retroperitoneale
 - varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori o intracerebrali
 - piastrinopenia/piastrinopatia
 - ipertensione arteriosa grave/non controllata
 - altre condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (es. pericardite, endocardite in atto, ecc)

Per una trattazione completa si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci:

<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

Per la gestione delle terapie anticoagulanti con AVK e NAO/DOAC in corso di procedure chirurgiche o manovre invasive si rimanda all'All. 3

AVK (warfarin e acenocumarolo)

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico la cui appropriata gestione prevede che la posologia venga periodicamente rivalutata in funzione dell'esito della determinazione dell'attività anticoagulante (INR).

Le dosi sono variabili e vengono aggiustate al fine di mantenere l'INR nel range terapeutico che nella FANV è tra 2 e 3. Ai fini di garantire un controllo ottimale della terapia deve essere, quindi, attuata la determinazione periodica della attività anticoagulante. L'intervallo fra le determinazioni dell'INR dipende dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, dalla funzione epatica e renale, dalle terapie che vengono associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia.

È importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario, eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico si raggiunge dopo un numero variabile di giorni (mediamente 5) e, a seguito della interruzione del trattamento, scompare mediamente in 3-5 giorni.

Dosaggi, modalità di somministrazione e follow-up

Dosaggi

Le dosi sono personalizzate in rapporto al valore di INR, che nella FANV deve essere mantenuto in un range fra 2 e 3.

Modalità di somministrazione:

Sia per warfarin che per acenocumarolo è prevista la monosomministrazione quotidiana, preferibilmente lontano dai pasti.

Follow-up (da registrare in cartella informatizzata e su scheda di prescrizione)

Essendo warfarin e acenocumarolo farmaci a basso indice terapeutico ai fini del mantenimento dell'attività farmacologica nel range in cui è presente il rapporto ottimale fra efficacia anticoagulante e rischio di sanguinamento la dose del farmaco deve essere ridefinita periodicamente sulla base della determinazione dell'INR.

L'intervallo fra le determinazioni di INR dipenderà dalla stabilità dei valori stessi, dalle condizioni del paziente, della funzione epatica e renale, dalle terapie associate e dalla compliance nell'assunzione della terapia anticoagulante.

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

Avvertenze particolari

Dieta

Considerato il meccanismo d'azione e la elevata presenza della vit K in molti alimenti, per un miglior controllo è opportuna una dieta regolare in modo che la dose del farmaco possa essere adattata alle abitudini alimentari.

Interazioni farmacologiche

Gli AVK interagiscono con numerose classi di farmaci e anche con preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione di tutte le possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

Domande frequenti

....è stata dimenticata una dose?

In caso di dimenticanza, la dose può essere assunta il giorno stesso appena il paziente si ricorda o eventualmente il giorno successivo. Va comunque ricordato al paziente che deve informare il medico del fatto che ha saltato una o più somministrazioni in modo che poter valutare se anticipare il controllo dell'INR.

....vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Nel caso di incertezza nella assunzione della dose può eventualmente essere assunta la metà della dose stabilita e se del caso anticipato il controllo di INR.

....si sospetta un sovradosaggio?

È consigliabile un controllo d'urgenza dell'INR. Nel caso di INR francamente alterato si dovrà agire di conseguenza anche in rapporto alla presenza o al sospetto di complicanze emorragiche.

L'antidoto è rappresentato dalla vitamina K.

NAO/DOAC

Si tratta di farmaci a basso indice terapeutico che richiedono la somministrazione di dosi giornaliere costanti e non necessitano di controlli periodici dell'attività anticoagulante.

È importante ricordare che INR e PTT non vanno utilizzati per la gestione della terapia e delle complicanze emorragiche dei NAO/DOAC.

È comunque importante che i farmaci vengano assunti regolarmente allo stesso orario eventualmente utilizzando un sistema di controllo dell'assunzione.

L'effetto clinico è presente da poche ore dopo l'assunzione e scompare mediamente in 24 ore anche in rapporto alla funzione renale.

Dosaggi, modalità di somministrazione e follow-up

Poiché l'effetto clinico dei NAO /DOAC è indipendente da fattori quali l'alimentazione, la modalità di assunzione di questi farmaci non necessita di continui aggiustamenti posologici e di controlli regolari dei parametri coagulativi (INR).

Le dosi e le modalità di somministrazione sono presentate in dettaglio nella Tab. 4 e comprendono sia il dosaggio standard sia le riduzioni della dose previste in rapporto:

- all'età,
- al peso,
- ai farmaci associati,
- alla funzione renale.

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

Tab. 4 Dosaggi e modalità di somministrazione dei NAO/NOAC nella FANV

	DABIGATRAN cp da 110 e 150 mg	APIXABAN cp da 2,5 e 5 mg	EDOXABAN cp da 30 e 60 mg	RIVAROXABAN cp da 15 e 20 mg
Posologia standard	150 mg x 2/die	5 mg x 2/die	60 mg/die monosomministrazione	20 mg/die monosomministrazione
Posologia in popolazioni particolari	▪ età >80 anni oppure, se associato a verapamil: ➤ 110 mg x 2/die ▪ fra i 75 e gli 80 aa - in presenza di insuff. renale moderata (VFG* 30-50 ml/min) oppure - aumentato rischio di sanguinamento ➤ decidere caso per caso fra i due dosaggi (300 o 220 mg/die) controindicato se: VFG* <30 ml/min	▪ In presenza di almeno 2 delle seguenti caratteristiche: - età >80 aa, - peso < 60 Kg, - creatinina >1,5 mg/dl ➤ 2,5 mg x 2/die ▪ VFG 15 - 29 ml/min: ➤ 2,5 mg x 2/die non raccomandato se: VFG* < 15 ml/min	In caso di: ▪ insuff. renale moderata o grave (VFG* 15 - 50ml/min) ▪ peso < 60 Kg ▪ associato con inibitori della P-glicoproteina (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) ➤ 30 mg/die non raccomandato se: VFG* <15ml/min o in dialisi	In caso di: ▪ insuff. renale moderata (VFG* 30 - 49 ml/min) oppure ▪ insuff. renale grave (VFG*15 - 29 ml/min) ➤ 15 mg/die usare con cautela se: VFG* 15 - 29 ml/min non raccomandato se VFG*<15ml/min.
Assorbimento. Assunzione	NON è influenzata dal cibo (non aprire e non masticare le capsule, porre attenzione a non schiacciarle estraendole dal blister)	NON è influenzata dal cibo, né dall'integrità della cpr	NON è influenzata dal cibo né dall'integrità della cpr	È INFLUENZATO dal cibo, ma non dipende dall' integrità della cpr. ASSUMERE IL FARMACO COL CIBO.
Antidoto	sì: idarucizumab	no	no	no
	* calcolata con la formula di Cockcroft-Gault, come da studi clinici			

Follow-up

Anche se esistono differenze nella eliminazione renale fra i vari NAO per tutti si rendono necessari periodici controlli (almeno semestrali) della funzione renale per consentire eventuali adeguamenti della dose o la sospensione del trattamento stesso.

La somministrazione di una dose fissa favorisce il rischio di accumulo in caso di ridotta eliminazione del farmaco. Tale rischio è particolarmente importante nei pazienti anziani in cui la funzione renale può essere ridotta o fluttuante in rapporto alla presenza di copatologie (es. febbre, scompenso cardiaco, disidratazione, ecc.).

In occasione del controllo periodico si dovrà anche verificare se si sono verificati episodi emorragici maggiori o minori o modifiche ai trattamenti associati.

Il momento di follow-up deve anche servire per mantenere la consapevolezza del paziente rispetto ai rischi della terapia e alla necessità di una assunzione corretta del farmaco.

Passaggio da AVK a NAO/DOAC

Secondo i suggerimenti della “practical guide” della EHRA 2018⁴, più conservativi rispetto alle schede tecniche (RCP) di alcuni singoli farmaci.

Per passare da un AVK ad un NAO/DOAC debbono essere seguite le seguenti regole:

- Sospendere l'AVK, SENZA sostituirlo con eparina
- Dopo 2-3 giorni di sospensione fare il 1° controllo di INR
 - Se INR >2,5 continuare i controlli di INR dopo 1-3 giorni
 - Se INR è fra 2 e 2,5 iniziare il NAO dopo 24 ore
 - Se INR è <2 iniziare il NAO subito *

*Per apixaban e dabigatran l'RCP raccomanda di passare al NAO/DOAC quando INR <2.

Il farmaco dovrà essere utilizzato alla dose standard o a dose ridotta in base alle caratteristiche del paziente senza alcuna dose di carico.

Passaggio da NAO/DOAC ad AVK

Per passare da un NAO/DOAC ad un AVK debbono essere seguite le seguenti regole:

- Somministrare NAO/DOAC + AVK in associazione, utilizzando il NAO/DOAC alle dosi indicate per le caratteristiche cliniche del paziente (metà dose per Edoxaban) e AVK alle dosi che si usano abitualmente quando si inizia un trattamento.
- Controllare INR dopo 3 giorni di associazione, (prima dell'assunzione del DOAC di quella giornata)
- **Se INR ≥ 2:**
 - sospendere il NAO/DOAC e proseguire con AVK
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni per aggiustare il dosaggio dell'AVK
- **Se INR < 2:**
 - proseguire con AVK + DOAC (alle stesse dosi con cui si è iniziato)
 - ricontrollare INR dopo 1-2 giorni

Dopo la sospensione del NAO/DOAC, prevedere controlli ravvicinati dell'INR (orientativamente, almeno 2-3 volte nelle prime 2 settimane fino a stabilità di INR).

⁴ The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation European Heart Journal 2018; 39, 1330–1393
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1330/4942493>

Avvertenze particolari

Dieta

Non sono segnalate particolari attenzioni rispetto alla dieta.

L'assorbimento dei NAO/DOAC è indipendente dal cibo, con l'esclusione di rivaroxaban che deve essere assunto a stomaco pieno.

Per dabigatran l'assorbimento di una quantità costante di farmaco è legato all'integrità della compressa.

Interazioni farmacologiche

I NAO/DOAC possono interagire con alcuni farmaci e anche con alcuni preparati erboristici, pertanto all'atto della prescrizione ed in corso della terapia, occorre valutare con molta attenzione farmaci ed eventuali integratori che il paziente assume in concomitanza, informandolo rispetto all'importanza di non assumere in autonomia farmaci, integratori alimentari/preparati erboristici.

Per la individuazione delle possibili interazioni farmacologiche di significato clinico ed il loro continuo aggiornamento si può fare riferimento al seguente link:

<https://www.intercheckweb.it>

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

Domande frequenti

....è stata dimenticata una dose?

La dose mancante può essere recuperata fino a 6 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 12 ore e fino a 12 ore dopo per i farmaci che si assumono ogni 24 ore; dopo tali orari la dose va saltata.

....vi è incertezza sull'assunzione della dose?

Farmaci che si assumono ogni 12 ore: nessuna dose aggiuntiva; farmaci che si assumono ogni 24 ore, assumere una dose aggiuntiva.

....è stata assunta una dose doppia?

Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore saltare la dose successiva, per i farmaci che si assumono ogni 24 h continuare la terapia senza fare modifiche alla posologia.

....si sospetta un'overdose?

È consigliabile un periodo di osservazione, in ospedale se si sospetta l'assunzione di dosi elevate oppure un accumulo del farmaco per una improvvisa modificazione della funzione renale.

All. 3 alla Nota AIFA 97

Raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC in occasione di procedure diagnostiche e interventi chirurgici nei pazienti con FANV

Se un paziente in trattamento con un anticoagulante orale deve sottoporsi a procedure diagnostiche invasive o chirurgiche, la decisione di come gestire il trattamento anticoagulante richiede un accurato bilanciamento fra il rischio emorragico della procedura diagnostica/chirurgica ed il rischio trombotico conseguente alla eventuale sospensione dell'anticoagulante. La definizione del bilancio fra i benefici ed i rischi dovrà, essere fatta caso per caso.

La Tabella 3 riporta una classificazione delle principali procedure diagnostiche/chirurgiche sulla base del rischio emorragico associato. Il rischio trombo embolico è definito dal punteggio CHA2DS2-VASc.

Tabella 1. Classificazione delle principali manovre diagnostiche/chirurgiche rispetto al rischio emorragico.

Rischio emorragico Basso	Rischio emorragico Alto
▪ Estrazione dentaria (fino a 3 denti)* ▪ Chirurgia parodontale* ▪ Impianti odontoiatrici* ▪ Interventi per cataratta o glaucoma* ▪ Chirurgia cutanea minore* ▪ Endoscopie senza biopsia o resezione* ▪ Endoscopie con biopsia ▪ Biopsie prostatiche o vescicali ▪ Studi elettrofisiologici, ablazione con radiofrequenze, angiografie ▪ Impianto di pacemaker	▪ Anestesia lombare, epidurale ▪ Puntura lombare, neurochirurgia ▪ Legatura varici esofagee ▪ Polipectomia endoscopica ▪ Sfinterotomia e dilatazione stenosi ▪ Chirurgia toracica, addominale ▪ Chirurgia ortopedica maggiore ▪ Biopsie epatiche, renali ▪ Resezione prostatica trans-uretrale ▪ Litotrissia extracorporea con ultrasuoni

* In questi casi il rischio è considerato molto basso, se è possibile una buona emostasi locale

Pazienti in trattamento con AVK

Gli AVK, a causa della lunga durata d'azione, possono richiedere, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento associato, una modifica temporanea della posologia, la sospensione o il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), sfruttando la breve durata d'azione di queste ultime. Questa modalità (anche se non sostenuta da studi randomizzati) è da anni prassi comune e si è dimostrata sicura ed efficace quando applicata in modo appropriato. Le Eparine a Basso peso molecolare sono autorizzate per tale indicazione secondo la L. 648, di cui dovranno essere seguite le modalità prescrittive.

In particolare, secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP; Chest 2012):

- se il paziente in AVK viene sottoposto a procedure diagnostiche/chirurgiche a **rischio di sanguinamento basso o molto basso** la terapia anticoagulante può essere proseguita, avendo cura di verificare che INR sia in range o leggermente sotto range (un valore tra 1,5 e 2 è considerato accettabile nella maggior parte dei casi);

- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio tromboembolico basso** (CHA₂DS₂-VASc orientativamente ≤ 4), l'anticoagulante deve essere interrotto 5 giorni prima della procedura. Non è necessario effettuare il *bridging*, fatta eccezione per gli interventi che richiedono la somministrazione di eparina nel perioperatorio per la profilassi del tromboembolismo venoso;
- se il paziente viene sottoposto a **procedure diagnostiche/chirurgiche ad elevato rischio di sanguinamento** e presenta un **rischio trombo embolico elevato** (CHA₂DS₂-VASc orientativamente > 4), deve essere effettuato il passaggio transitorio alle eparine a basso peso molecolare ("bridging"), secondo un protocollo definito a livello locale e nel rispetto di quanto stabilito dalla L. 648/96 per questa indicazione delle eparine a basso peso molecolare.

Se non è stato effettuato il bridging con eparina riprendere l'AVK la mattina del giorno dopo la procedura, salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nel caso sia stato effettuato un bridging seguire i protocolli concordati localmente.

Pazienti in trattamento con NAO/DOAC

Le raccomandazioni della "practical guide" della EHRA 2018 basata sul parere di esperti suggeriscono di valutare:

- le caratteristiche del paziente (funzione renale, età, terapie concomitanti, storia di complicanze emorragiche);
- il NAO in uso;
- il rischio emorragico legato alla procedura/intervento chirurgico (si veda Tab. 3).

Nei pazienti in trattamento con NAO/DOAC il *bridging* con l'eparina non è mai necessario, nel caso si debba passare all'eparina o viceversa si può passare da un farmaco all'altro alla fine del rispettivo effetto.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico basso

Nei pazienti con **normale funzione renale** gli esperti dell'EHRA suggeriscono di programmare la procedura a rischio emorragico **basso** almeno 24 ore dopo l'assunzione del NAO.

Nei pazienti **con funzione renale ridotta** la procedura andrebbe programmata tenendo conto della funzione renale e del farmaco in corso:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VFG < 80 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose,
 - se VFG fra 50 e 30 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose,
- pazienti in cura con **apixaban, rivaroxaban ed edoxaban**:
 - per VFG fra 30-80 ml/min: almeno 24 h dopo l'ultima dose.
 - per VFG tra 15 e 30 mL/min: almeno 36 h dopo l'ultima dose.

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 24 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo.

Nei pazienti sottoposti ad interventi a basso rischio emorragico in cui è possibile una buona emostasi locale (la Tab. 4 ne presenta alcuni esempi), la LG della EHRA 2018 suggerisce di non

interrompere il NAO, ma di sfruttare la fase temporale di minima azione del farmaco che corrisponde al momento che precede la somministrazione della dose successiva.

I pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione finché le perdite ematiche legate alla procedura si sono risolte.

La ripresa del NAO è consigliata 6 - 8 ore dopo il termine della procedura. In pratica si può programmare l'intervento dopo 18-24 h dall'ultima assunzione di farmaco. In questo modo in pratica si salterà l'assunzione di una dose per i NAO/DOAC ad assunzione bi giornaliera (dabigatran e apixaban), e nessuna dose per quelli a monosomministrazione.

Criteri di sospensione dei NAO/DOAC in caso di rischio emorragico alto

Per i pazienti a rischio elevato di emorragia è di fondamentale importanza che ogni realtà locale operi in stretta collaborazione con gli esperti dei centri prescrittori per condividere percorsi comuni e consentire che si attuino le procedure ottimali di sospensione e ripresa dei NAO.

Per tale scenario la Linea Guida EHRA riporta i seguenti criteri di sospensione:

Nei pazienti con **normale funzione renale** programmare la procedura a rischio emorragico **alto** almeno 48 ore dopo l'ultima dose di NAO.

Nei pazienti **con funzione renale ridotta** la procedura dovrebbe essere programmata:

- pazienti in trattamento con **dabigatran**:
 - se VGF tra 50-79 ml/min: almeno 72 h dopo l'ultima dose
 - se VGF tra 30-49 ml/min: almeno 96 h dopo l'ultima dose
- pazienti in trattamento con **apixaban, rivaroxaban ed edoxaban**:
 - per VFG tra 15-80 mL/min: almeno 48 h dopo l'ultima dose.

Riprendere il NAO/DOAC non prima di 48 dopo la procedura/intervento salvo diversa indicazione dell'operatore o del chirurgo

AIC	Medicinale	Principio Attivo	FANV		Altre indicazioni terapeutiche	
			Rimborso SSN	Regime di fornitura	Rimborso SSN	Regime di fornitura
011782012	SINTROM*20 cpr div 4 mg	ACENOCUMAROLO	A -Nota 97	RR	A	RR
011782024	SINTROM*20 cpr 1 mg	ACENOCUMAROLO	A -Nota 97	RR	A	RR
016366027	COUMADIN*30 cpr div 5 mg	WARFARIN SODICO	A -Nota 97	RR	A	RR
041225095	ELIQUIS*60 cpr riv 5 mg	APIXABAN	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225145	ELIQUIS*28 cpr riv 5 mg	APIXABAN	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225018	ELIQUIS*10 cpr riv 2,5 mg	APIXABAN	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225020	ELIQUIS*20 cpr riv 2,5 mg	APIXABAN	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
041225032	ELIQUIS*60 cpr riv 2,5 mg	APIXABAN	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451011	PRADAXA*10x1 cps 75 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO			A -PHT	RRL
038451023	PRADAXA*30x1 cps 75 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO			A -PHT	RRL
038451050	PRADAXA*10x1 cps 110 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451062	PRADAXA*30x1 cps 110 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451074	PRADAXA*60x1 cps 110 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038451112	PRADAXA*60x1 cps 150 mg	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315012	LIXIANA*10 cpr riv 15 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315051	LIXIANA*28 cpr riv 30 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315137	LIXIANA*10x1 cpr riv 30 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315149	LIXIANA*50x1 cpr riv 30 mg dose unitaria	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315164	LIXIANA*10x1 cpr riv 15 mg dose unitaria	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315188	LIXIANA*28 cpr riv 60 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315265	LIXIANA*10x1 cpr riv 60 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
044315277	LIXIANA*50x1 cpr riv 60 mg	EDOXABAN TOSILATO	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038744138	XARELTO*42 cpr riv 15 mg	RIVAROXABAN	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038744189	XARELTO*28 cpr riv 20 mg	RIVAROXABAN	A -Nota 97	RR	A -PHT-PT	RRL
038744052	XARELTO*5 cpr riv 10 mg	RIVAROXABAN			A -PHT-PT	RRL
038744064	XARELTO*10 cpr riv 10 mg	RIVAROXABAN			A -PHT-PT	RRL
038744076	XARELTO*30 cpr riv 10 mg	RIVAROXABAN			A -PHT-PT	RRL



DETERMINAZIONE

Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)

Il Direttore Generale

Visti gli artt. 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze, con cui è stato emanato il "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'AIFA, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri per la Pubblica Amministrazione e la Semplificazione e dell'Economia e delle Finanze, recante "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111";

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della Salute, di concerto con il Ministro della Funzione Pubblica e il Ministro dell'Economia e delle Finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e successive modificazioni e integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante "Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato";

Visto il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'AIFA ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica" e, in particolare, l'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN);

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia Europea per i medicinali, pubblicato nella Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea, Serie L 136/1 del 30 aprile 2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal SSN sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

Vista la deliberazione CIPE dell'1 febbraio 2001, n. 3 sulla individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci;

Visti gli artt. 11 e 12 del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, recante "*Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*", convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189 e successive modificazioni e integrazioni;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203 recante «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica» e successive modificazioni e integrazioni;

Visto l'art. 15-*decies* del decreto legislativo 30 dicembre 1992 n. 502 in tema di prescrizione di medicinali;

Viste la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, n. 259 e successive modificazioni;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 («Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Viste le determinazioni AIFA del 1 marzo 2019 n. 463, n. 461 e n. 459, del 5 marzo 2019 n. 468, con cui, ai fini della rimborsabilità a carico del SSN, sono stati approvati il regime di fornitura e la classificazione, rispettivamente, per le specialità a base di apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran (NAO/DOAC),

Vista la determinazione AIFA 25 luglio 2005, recante "Elenco aggiornato dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale -SSN- con indicazione del regime di fornitura" che ha approvato il regime di fornitura e la classificazione delle specialità a base di warfarin e acenocumarolo (AVK antagonisti della vitamina K);

Visto il decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18 recante “Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19, convertito con modificazioni nella legge 24 aprile 2020, n. 27;

Visto il decreto legge 25 marzo 2020 n. 19 recante “Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19” convertito con modificazioni nella legge 22 maggio 2020, n. 35;

Visto il decreto legge 8 aprile 2020, n. 23 recante “Misure urgenti in materia di accesso al credito e di adempimenti fiscali per le imprese, di poteri speciali nei settori strategici, nonché interventi in materia di salute e lavoro, di proroga di termini amministrativi e processuali” convertito con modificazioni nella legge 5 giugno 2020, n. 40;

Visto il decreto legge 30 aprile 2020, n. 28 recante “Misure urgenti per la funzionalità dei sistemi di intercettazioni di conversazioni e comunicazioni, ulteriori misure urgenti in materia di ordinamento penitenziario, nonché disposizioni integrative e di coordinamento in materia di giustizia civile, amministrativa e contabile e misure urgenti per l'introduzione del sistema di allerta Covid-19”;

Visto il decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33 recante “Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19”;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 17 maggio 2020 recante “Disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, recante misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19, e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, recante ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana Serie Generale n. 126 del 17 maggio 2020;

Visto il decreto-legge del 19 maggio 2020 n. 34 recante “Misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19”;

Riscontrata, in ragione delle difficoltà determinate dall'emergenza sanitaria conseguente alla pandemia da COVID-19, la necessità di estendere temporaneamente la prescrivibilità dei medicinali anticoagulanti in pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) - rispetto all'attuale regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN - delle specialità medicinali di cui alle suindicate determinazioni;

Considerato il parere espresso in merito dalla Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 14 maggio 2020, come integrato nella seduta del 3 giugno 2020, sulla necessità di approvare una nota AIFA per la predetta estensione (con numerazione 97);

Tenuto conto, in particolare, di quanto riportato nel suddetto parere in ordine ai vincoli regolatori di natura tecnico-scientifica, fissati sulla base del profilo beneficio-rischio delle anzidette specialità medicinali e delle migliori evidenze scientifiche attualmente disponibili, tali da consentire la prescrizione, da parte degli specialisti e dei medici di medicina generale, dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (NAO/DOAC: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e degli antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin e acenocumarolo), limitatamente alle confezioni autorizzate con indicazione per il trattamento dei pazienti con FANV di cui all'allegato 2 della presente determinazione;

Visto il comunicato dell'AIFA concernente l'estensione di validità dei piani terapeutici AIFA in tema di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 fino al termine del 31 agosto 2020 pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA il 29 maggio 2020;

Vista la delibera n. 21 del 11 giugno 2020 del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA di approvazione della Nota 97;

DETERMINA

ART. 1

Oggetto

1. E' adottata la Nota 97, in conformità e con le modalità dell'allegato 1 e dei relativi sub allegati, che costituiscono parte integrante e sostanziale della presente determinazione, al fine di garantire misure urgenti relative alla prescrizione da parte degli specialisti e dei medici di medicina generale dei nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (NAO/DOAC: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) e degli antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin e acenocumarolo), limitatamente alle confezioni autorizzate per il trattamento della FANV di cui all'allegato 2 che costituisce parte integrante della presente determinazione.
2. Nel periodo di efficacia della Nota 97 sono temporaneamente sospese le misure di prescrizione di cui alle determinazioni di approvazione del regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN delle specialità medicinali a base dei seguenti principi attivi: dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban (NAO/DOAC), warfarin e acenocumarolo (AVK antagonisti della vitamina K).

3. Resta immutato il regime di fornitura e di classificazione ai fini della rimborsabilità a carico del SSN degli anticoagulanti orali nelle altre indicazioni terapeutiche.

ART. 2

Criteri e modalità di prescrizione per i medici

1. All'atto della prescrizione delle specialità medicinali di cui all'allegato 2, i medici di medicina generale e gli specialisti devono compilare la scheda di valutazione della prescrizione e del follow-up (sub allegato 1 dell'allegato 1), con obbligo di conservarla e devono consegnare una copia al paziente, in previsione del relativo aggiornamento nell'ambito di successive visite di controllo.
2. I medici di medicina generale e gli specialisti devono attenersi, a supporto delle loro scelte prescrittive, ai contenuti della guida alla prescrizione degli Inibitori della Vitamina K (AVK) e degli Inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO/DOAC) nella FANV (sub allegato 2 dell'allegato 1), nonché alle raccomandazioni pratiche sulla gestione degli anticoagulanti in occasione di procedure diagnostiche ed interventi chirurgici (sub allegato 3 dell'allegato 1).

ART. 3

Indicazioni per i pazienti in trattamento con NAO/DOAC

1. I pazienti con FANV attualmente già in trattamento con NAO/DOAC di cui all'allegato 2, il cui piano terapeutico è stato compilato dai medici specialisti abilitati alla prescrizione tramite PT web-based AIFA, limitatamente ai casi in cui non fosse ancora possibile seguire i percorsi di ordinario monitoraggio delle terapie, beneficiano della proroga della loro validità fino al termine del 31 agosto 2020
2. In ogni caso, a seguito dell'entrata in vigore della presente determinazione, anche per tali pazienti lo specialista di riferimento o il medico di medicina generale potrà gestire la terapia anticoagulante o il suo monitoraggio sulla base delle indicazioni di cui all'allegato 1.
3. Salvo eventuali nuove disposizioni che dovessero intervenire prima del termine del regime di prescrivibilità fissato con la presente determinazione, i pazienti con FANV che saranno nel frattempo avviati al trattamento con NAO/DOAC di cui all'allegato 2 dai medici di medicina generale, saranno poi successivamente registrati nel PT web-based AIFA dagli specialisti abilitati alla prescrizione.

ART. 4

(Durata)

1. La presente determinazione ha validità di 120 giorni decorrenti dalla data di efficacia della stessa.
2. A decorrere dalla data di decadenza del termine di efficacia della determinazione risulteranno ristabilite le condizioni di ammissioni alla rimborsabilità vigenti *ex-ante*, salvo introduzione di eventuali nuove disposizioni.

3. È fatta salva la facoltà dell'AIFA di intervenire modificando in qualsiasi momento i contenuti della presente determinazione.

ART. 5
(Disposizioni finali)

1. La presente determinazione è efficace dal giorno successivo alla sua data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 12/06/2020

Nicola Magrini