

Richiesta di parere per l'inserimento in PTR di: complesso protrombinico umano (Fattori IX, II, VII e X di coagulazione in associazione)

I. Farmaco proposto

Farmaco: **Confidex®** o **Pronativ®**

Principio attivo: **complesso protrombinico umano (Fattori IX, II, VII e X di coagulazione in associazione)**

Forma farmaceutica: **polvere e sol. iniettabile** Via di somministrazione: **ev**

Dosaggio: **500 U.I.**

Posologia:

- **Trattamento e profilassi perioperatoria delle emorragie dei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K:**

La dose dipenderà dal valore INR prima del trattamento e da quello desiderato.

INR iniziale	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approssimativa in ml/kg p.c.	1	1.4	2
Dose approssimativa in U.I. (Fattore IX)/kg p.c.	25	35	50

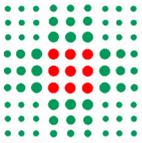
- **Emorragie e profilassi perioperatoria nei casi di carenza congenita di uno o più fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non siano disponibili prodotti purificati a base di specifici fattori della coagulazione:**

il calcolo della dose necessaria di Fattore X si basa sulla conclusione che 1 Unità Internazionale (U.I.) di Fattore X per kg di peso corporeo aumenta l'attività del Fattore X nel plasma di 0,018 U.I./ml. La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula: Unità richieste = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di Fattore X [U.I./ml] x 56 dove 56 (ml/kg) è il reciproco del recupero stimato

Proposto per l'inserimento in PTR: **Nuovo farmaco**

2. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza acquisita dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come la carenza causata da una terapia con antagonisti della vitamina K oppure in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della carenza stessa.



- Trattamento e profilassi perioperatoria degli episodi emorragici nei casi di carenza congenita di uno o più fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K quando non sia disponibile un prodotto a base dello specifico fattore della coagulazione

Tipo di registrazione : Mutuo riconoscimento

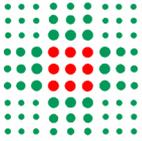
3 MOTIVAZIONE ALLA RICHIESTA:

1. Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco proposto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

Attualmente gli interventi terapeutici in grado di correggere rapidamente condizioni di possibile grave sanguinamento prevedono la somministrazione di vitamina K associata a plasma fresco congelato o concentrato di complesso protrombinico. Quest'ultimo è da preferire quando si tratta di una condizione emorragica grave potenzialmente letale (SNC, tubo gastroenterico, traumi). Il plasma va visto come un'alternativa di seconda battuta se non è disponibile il complesso protrombinico, in quanto la reversione è più lenta, i volumi di plasma da infondere in tempi rapidi sono notevoli e potrebbero creare problemi di scompenso cardiocircolatorio.

L'uso prevalente dei Complessi Protrombinici Completi (PCC) riguarda, più che le carenze congenite dei fattori che sono malattie rare e per le quali sono disponibili i concentrati di fattori singoli come il FIX o FVII, soprattutto la correzione delle carenze acquisite dei fattori della coagulazione come in caso di carenza da epatopatie o da coagulopatia da dicumarolici. In quest'ultimo caso, che è l'uso più frequente, è fondamentale la correzione rapida della coagulopatia specie in caso di emorragia maggiore come l'intracranica. Pur in assenza di studi clinici randomizzati il consenso degli esperti ed anche delle maggiori linee guida è che in caso di emorragia maggiore, specie intracranica in corso di dicumarolici, l'anticoagulazione debba essere corretta utilizzando oltre alla vitamina K (il cui effetto è ritardato) preferibilmente i PCC per il loro molto più rapido effetto rispetto al plasma fresco congelato che, pur meno costoso, ha effetto molto più lento e richiede ampi volumi con rischio di sovraccarico non desiderabile in tutti i pazienti (12).

Per ciò che riguarda la profilassi dell'emorragia in caso di manovre o interventi, questa ha l'indicazione più frequente nei soggetti con deficit acquisiti dei fattori della coagulazione vit K dipendenti come le epatopatie. In questa situazione in realtà il plasma fresco congelato è di scelta ma i concentrati di complesso protrombinico possono rendersi necessari nel caso si voglia evitare un sovraccarico di volume. In questo caso, potrebbero essere utilizzati i complessi a 3 anziché 4 fattori, considerata l' assenza di studi di confronto diretto e il loro minor costo.



2. Standard di trattamento in PTR

- Protomplex Tim 3fl 600 UI 20ml: complesso protrombinico umano fattori II, IX, X indicato: per il trattamento di tutte le insufficienze emostatiche legate a deficit congenito o acquisito dei fattori II, IX e X.
- Uman Complex fl 500 UI 20ml: complesso protrombinico umano fattori II, IX, X stesse indicazioni di Confidex e Pronativ

3. Vantaggi del nuovo farmaco rispetto allo standard di trattamento

Si tratta di un concentrato del complesso protrombinico contenente oltre ai fattori II, IX e X, anche il fattore VII. Il fattore VII è lo zimogeno della serina proteasi attiva, VIIa, mediante il quale si inizia la via estrinseca della coagulazione del sangue. Il complesso fattore tissutale-fattore VIIa attiva i fattori della coagulazione IX, X, (IXa, Xa). Con la successiva attivazione a cascata della coagulazione la trombina (fattore II) viene attivata e trasformata in trombina.

E' ottenuto da un pool di plasma umano sottoposto alle misure standard per l'inattivazione ed eliminazione dei virus e presenta un quantitativo di proteine ad attività antitrombotica (C ed S) che potenzialmente hanno un loro ruolo nel mantenere l'equilibrio emostatico inibendo la coagulazione nel momento in cui si manifesta un aumento dei fattori della coagulazione. Quest'ultimo aspetto potrebbe essere rilevante per ciò che riguarda il rischio di complicanze trombotiche associate all'uso di PCC nei pazienti in trattamento dicumarolico che sono a rischio tromboembolico per la malattia di base. Inoltre rispetto ai PCC a 3 fattori consente una correzione più rapida dell'INR.

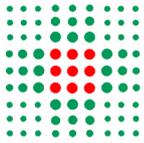
4. EVIDENZE DISPONIBILI

▪ efficacia clinica

Per il Complesso Protrombinico in esame non sono disponibili RCT ma si dispone solo di studi osservazionali, senza confronto di tipo prospettico o retrospettivo su gruppi molto limitati di pazienti, che riguardano soprattutto le emorragie da dicumarolici, in cui il concentrato veniva somministrato in genere a dosi aggiustate in base all'INR basale (tanto maggiore era l'INR, indice di pericolosità emorragica, maggiori erano le UI/kg che venivano somministrate) ed associato alla vitamina K. Attualmente non risulta che siano stati ancora pubblicati RCT che confrontino efficacia e sicurezza dei PCC a 3 fattori vs. 4 fattori e che dimostrino che l'uso di PCC a 4 fattori sia associato ad un minor rischio di complicanze trombotiche rispetto a PCC a 3 fattori.

I principali studi:

- Pabinger I et al. (1) studio multicentrico, prospettico, aperto, non controllato, internazionale di fase III che ha coinvolto 43 soggetti in TAO che necessitavano di una rapida inattivazione degli effetti della TAO stessa : 17 pz. per emorragie acute e 26 dovevano sottoporsi ad interventi chirurgici in urgenza.



Il farmaco è stato somministrato in infusione rapida ad un dosaggio definito in base al valore INR pre-trattamento. La maggior parte dei pz è stata simultaneamente trattata con infusioni di vitamina K.

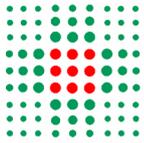
Endpoint primario per la valutazione di efficacia è il rapido decremento dell'INR ($INR \leq 1.3$ entro 30' dalla fine dell'infusione).

Endpoint secondari : recupero della quantità dei fattori in vivo ; efficacia clinica, espressa a giudizio del medico , sulla capacità del trattamento di fermare l'emorragia in atto o di evitare emorragie eccessive in corso di intervento chirurgico classificata secondo una scala algoritmica chiaramente definita nel protocollo. I parametri di sicurezza valutati sono incidenza, sintomi e gravità di qualsiasi evento avverso e evento avverso grave anche minimamente correlato. Segni vitali, esame fisico, parametri ematologici, trombogenicità, sicurezza virale.

In 40 pz si è ottenuto un rientro dell'INR nel limite stabilito di 1.3, in 3 pz si è avuto un valore di INR di 1.4 sufficiente per iniziare un intervento chirurgico o fermare una emorragia.

Sono stati riportati nello studio 4 eventi avversi gravi, di cui 3 fatali . Solo in uno di questi è stata definita una possibile correlazione con il farmaco (un evento tromboembolico polmonare) in un pz con altri fattori di rischio quali neoplasia metastatica, aritmia ed età avanzata. Gli altri 2 decessi sono da correlare a complicanze nel decorso postoperatorio o aggravamento delle condizioni di base dei pz. Solo 2 EA non gravi sono stati riportati probabilmente correlati al farmaco.

- Preston F.E. et al. (2) In 42 pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (età mediana 70 anni, INR 3,98) con necessità di correzione rapida e temporanea della carenza dei fattori del complesso protrombinico a causa di sanguinamento o chirurgia urgente. Ai pz. veniva somministrato il complesso protrombinico in associazione a vit K. Sono stati misurati prima e 20,60,120' dopo il trattamento i valori di INR, Fattori del complesso protrombinico, proteina C, tempo di trombina, D-dimero, conta piastrinica, antitrombina e fibrinogeno. Si otteneva una rapida riduzione INR entro 20' dalla somministrazione nel 78% dei pz., ripristino dei valori normali dei fattori nell'86% dei pz. Nel corso dello studio è stato descritto un ictus trombotico.
- Lorenz R. et al. 2007 (3) 8 pz adulti con difetti della coagulazione derivanti dall'assunzione di fenprocumone. I pz necessitavano di una rapida antagonizzazione degli effetti anticoagulanti : 7 dovevano essere sottoposti d'urgenza a procedure invasive, 1pz presentava emorragia intracranica. In 10 minuti si è avuta la correzione dell'INR da un valore medio iniziale di 3.4 ad un valore inferiore o uguale a 1.3 in 7 pz e di 1.4 nell'ottavo pz.
- Viguè B. et al. (4) Studio osservazionale prospettico in UTI Neurochirurgia, ha valutato 18 pz con emorragia intracranica associata a TAO con necessità di intervento neurochirurgico urgente. Tutti i pz venivano trattati con complesso protrombinico e vit K e la chirurgia veniva iniziata immediatamente. Tutti i pz mostravano una correzione completa della coagulazione ($INR \leq 1.5$) entro 3 minuti.



- Evans G et al. (5) 10 pazienti con INR >14 (INR mediano >20) sono stati trattati con 5 mg di vitamina K per via endovenosa e infusione di concentrato di complesso protrombinico 30 U.I./kg I I. Entro 30 minuti dall'infusione l'INR mediano è risultato 1,1, con normalizzazione di fattori II, VII, IX, X, valori mantenuti nelle successive 24 ore. Tutti i pazienti hanno presentato una risposta clinica soddisfacente, con immediata cessazione dell'evento emorragico, senza insorgenza di complicanze tromboemboliche I
- Schick KS et al. (6) Condotta su 50 pz, di cui 38 sottoposti a intervento chirurgico (chirurgia generale (3), chirurgia vascolare (6pz) e chirurgia traumi (2pz) e 12 pazienti in TAO. La dose mediana somministrata è stata di 2000 UI. Il sanguinamento chirurgico è cessato nel 36% dei pz (4/11 pz), il sanguinamento a nappo è cessato nel 96% dei pazienti (26/27).
- CHEST 2008 (7) Nei pazienti in TAO con emorragia le LG internazionali raccomandano l'impiego di Vit. K in associazione al fattore VII attivato o al complesso protrombinico, senza specificare se a 3 o 4 fattori.

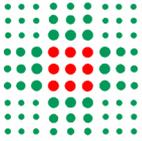
5. SICUREZZA

Una potenziale complicanza correlata all'utilizzo del complesso protrombinico è il rischio di trombosi o coagulazione intravasale disseminata (CID).

Negli studi condotti si sono evidenziati complessivamente quattro eventi tromboembolici, in tre casi fatali (Pabinger, Preston FE, Staudinger T). Il farmaco va quindi somministrato con prudenza e attenzione, in particolare nei pazienti in cui è più alto il rischio trombotico.

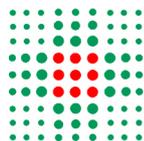
Effetti indesiderati

- Riess HB et al. (8) Studio prospettico in aperto condotto su 60 pazienti che richiedevano la correzione dell'anticoagulazione prima della chirurgia. Il PCC Octaplex è stato somministrato ad una dose media di 411U/kg e nel 90% dei casi è stato raggiunto un INR target tra 1.1 e 1.3 per la chirurgia maggiore o procedure invasive e 1.5-2.1 per chirurgia minore o altre procedure non invasive. Non sono stati osservati eventi tromboembolici
- Yasaka M. et al. (9) E' stata valutata la dose ottimale dei PCC per la neutralizzazione dell'anticoagulazione in 27 pazienti con emorragia cerebrale ed in 15 pazienti con complicanze emorragiche maggiori o che dovevano essere sottoposti a procedure invasive. Trenta pazienti hanno ricevuto 91UI /kg con riduzione dell'INR da 2.5 a 1.2, mentre un altro gruppo di pazienti ha ricevuto 18-26UI/ kg con riduzione dell'INR da 2.5 a 1.0. Nei pazienti con emorragia cerebrale gli ematomi si sono ingranditi in due casi nonostante la normalizzazione dell'INR. Il sanguinamento è cessato nei pazienti con emorragia non cerebrale dopo somministrazione di PCC.
- Lavenne-Pardonge et al. (10) E' stato valutato l'uso dei PCC per la neutralizzazione dell'anticoagulazione entro 15 minuti in 14 pazienti con target INT <2.0 per emorragie moderate e per la chirurgia



addominale e <1.5 per l'emorragia grave e gli interventi cardiovascolari. I dati erano mancanti in 2 pazienti e 11/12 dei rimanenti hanno raggiunto l'INR target e l'emorragia si è arrestata in 6 pazienti con sanguinamento attivo. Non sono stati riportati eventi tromboembolici.

- La sicurezza dei PCC nella neutralizzazione dell'anticoagulazione è stata valutata in una meta-analisi di 27 studi (11) (1032 pazienti) in 7 dei quali era stato usato PCC a 3 fattori e nei rimanenti 20 PCC a 4 fattori. L'incidenza di eventi tromboembolici è stata pari a 1.8% (95% CI 1.0-3.0) nei pazienti trattati con PCC a 4 fattori e 0.7% (95% CI: 0.0-2.4) nei pazienti trattati con PCC a 3 fattori. La mortalità totale è stata del 10.6% (95% CI 5.9-16.6). Questi dati indicano come esista un rischio basso ma definito nei pazienti trattati con PCC per correzione dell'anticoagulazione. Peraltro questi dati emergono da studi clinici osservazionali e richiedono conferma in studi clinici randomizzati.
- Eerenberg ES. et al (12) Un studio recente in soggetti sani ha mostrato come i PCC possono correggere il tempo di protrombina nei soggetti trattati con il nuovo anticoagulante orale rivaroxaban mentre non sono in grado di correggere il PTT nei soggetti trattati con dabigatran. Non è peraltro nota l'efficacia dei PCC nel correggere l'effetto anticoagulante dei nuovi anticoagulanti orali in caso di emorragia.



6. Costi del trattamento richiesto anche a confronto con i costi del trattamento standard presente in PTR

Il costo della terapia è in relazione alla posologia utilizzata, che, a sua volta, dipende dal valore dell'INR basale prima del trattamento. indicativamente per PCC, il trattamento di un pz di 70 Kg può comportare l'utilizzo da 70 ml (4 flac) a 140 ml (7 flac) con un costo ex factory da 920 € a 1610 € ed un costo da offerta all' ospedale da 500 € a 875 €.

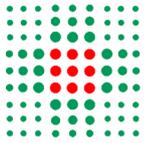
Confronto

Complesso protrombinico	Costo Centro Regionale Sangue	Costo FARMADATI ex factory (06/06/2012)	Costo U.I.	U.I. necessarie (INR iniziale 2-3,9)	stima del costo per l somm.	Posologia (peso 70Kg)
CONFIDEX/ PRONATIV 500UI		€ 230,00	€ 0,460 (ex fact) € 0.25 (costo osp.)	1750 UI	€ 920 (4 flac) € 500 (costo osp.)	INR iniziale *
						Dose approssimativa in ml/kg p.c.
						Dose approssimativa in U.I. (Fattore IX)/kg p.c. 25*70=1750UI pari a 4 flac
UMAN COMPLEX 500 UI	€ 129,00	€ 208,13	€ 0,258	1750 UI	€ 516 (4 flac)	Ci si basa su INR e la dose è simile a quella del PCC a 4 fattori
PLASMA FRESCO CONGELATO 250UI, 250ml	€ 20,00	€ 20,00	€ 0,08	1400 UI	€ 120 (6 flac)	70 x 15-20 ml/kg = 1400

* da RCP del prodotto

INR iniziale	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approssimativa in ml/kg p.c.	1	1.04	2
Dose approssimativa in U.I. (Fattore IX)/kg p.c.	25	35	50

7. Previsione del numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco: 5-10 casi/anno



Parere della SEGRETERIA AVEC

Il nostro giudizio

Il concentrato del Complesso Protrombinico completo a 4 fattori può essere indicato per la **correzione rapida** (trattamento) **di un difetto acquisito** (epatopatie o coagulopatie da dicumarolici) dei fattori II, VII, IX, X della coagulazione **associato ad emorragie gravi o potenzialmente fatali** (es. intracranica).

Bibliografia di riferimento

1. Pabinger I et al. J Thromb Haemost 2008; 6: 622-31)
2. Preston FE et al. Br J Haematol 2002; 116: 619-24)
3. Lorenz R et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18: 565-70
4. Vigùè B. et al Intensive Care Med. 2007; 3: 216-220 ed italiana
5. Evans G et al J Haematol 2001; 115: 998-1001.10
6. Schick KS et al. Critical care 2009;13:R191
7. Chest 2008
8. Riess HB, Thromb Res. 2007;121(1):9-16.
9. Yasaka M,. Thromb Res 2005, 115:455–459
10. Lavenne-Pardonge E, Acta Anaesthesiol Belg 2006, 57:121–125.
11. Dentali F, Thromb Haemost. 2011 Sep;106(3):429-38. Epub 2011 Jul 28.
12. Eerenberg ES, Circulation. 2011 Oct 4;124(14):1573-9.
13. Cervera A, J Neurol (2012) 259:212–224
14. Dialogo sui Farmaci n.3 2010