

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR FIBRINOGENO UM./TROMBINA UM. ATC B02BC30  
THACOSIL®**

**Presentata** da Dott. F. Zamboni AOB

**In data** gennaio 2010

**Per le seguenti motivazioni (sintesi)**

*Controllo dell'emostasi intraoperatoria in chirurgia epatica, polmonare ed urologica nonché controllo dell'air leakage (perdite d'aria) nella chirurgia polmonare*

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

Per EMOSTASI si intende l'arresto di un sanguinamento sia arterioso che venoso e comprende l'insieme delle manovre che si attuano per prevenire l'emorragia (emostasi preventiva) o per arrestarla (emostasi terapeutica (emostasi terapeutica) in corso di intervento chirurgico o in seguito a trauma accidentale.

L'emostasi può avvenire spontaneamente mediante il processo della coagulazione o essere indotta meccanicamente come accade in chirurgia, ove riveste una parte fondamentale dell'atto operatorio. Il sanguinamento intra-operatorio può verificarsi in tutti i tipi di chirurgia, ma negli interventi sugli organi parenchimatosi e molto vascolarizzati, quali fegato, polmone, rene e pancreas il rischio di sanguinamento è particolarmente elevato e potenzialmente pericoloso. Una gestione problematica e non ottimale del sanguinamento intra-operatorio può indurre una dilatazione dei tempi di intervento, perdite ematiche eccessive con conseguenti trasfusioni e necessità di inserimento di drenaggi, o di prolungamento dei tempi di applicazione del drenaggio con un aumento del rischio di infezioni per il paziente.

In particolare in presenza di organi molto vascolarizzati, quali quelli suindicati, si deve ridurre la presenza del sangue nel campo operatorio per evitare che possa infiltrarsi nei tessuti rendendoli irriconoscibili, che possa alterare i rapporti tra gli organi, che possa costituire un mezzo di adesione ottimale per i microrganismi e che possa rallentare i processi riparativi.

E' possibile differenziare diverse tipologie di emostasi:

- ✓ Emostasi preventiva pre-operatoria che è tesa ad arrestare l'afflusso di sangue in un determinato distretto mediante l'apposizione di lacci o bende con lo scopo di rendere esangue il campo operatorio. Tale metodica è da considerarsi transitoria in quanto non può essere protratta per un periodo superiore ai 30-45 minuti al fine di evitare problemi di ischemia ad alcune strutture;
- ✓ Emostasi preventiva intra-operatoria temporanea che mira ad arrestare il flusso di sangue comprimendo con lacci o pinze traumatiche vascolari la porzione distale e quella prossimale del vaso rispetto al segmento sul quale bisogna intervenire;
- ✓ Emostasi preventiva intra-operatoria definitiva che è finalizzata a bloccare l'apporto di sangue proveniente dai vasi afferenti alla parte che deve essere asportata. I vasi afferenti verranno sezionati dopo averli chiusi tra due lacci o tra due pinze emostatiche;

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

- ✓ Emostasi temporanea blocca un'emorragia improvvisa in corso di intervento chirurgico mediante compressione diretta del vaso o mediante controllo più a monte dell'afferenza principale.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Si può ottenere l'emostasi con metodiche e strumenti differenti. Naturalmente si ricorrerà al sistema più idoneo alla circostanza e a quello che offre le maggiori garanzie di tenuta nel tempo, al fine di scongiurare una delle più temibili complicanze post chirurgiche ovvero l'emorragia post-operatoria. Tra le alternative all'emostasi chirurgica classica si possono annoverare:

- Clips metalliche impiegate in chirurgia mini-invasiva e in neurochirurgia;
- Pezze o garze imbevute di soluzione fisiologica calda tenute per qualche minuto su ampie superfici cruentate e che presentano emorragie diffuse non controllabili diversamente;
- Pezze o garze zaffate con forza nel sito emorragico che danno emostasi per compressione e che vengono tenute a dimora per qualche ora e poi rimosse;
- Spugne di fibrina o collanti biologici per dominare emorragie in aree difficilmente raggiungibili o in organi parenchimatosi

In relazione alle tecniche che si sono sviluppate negli ultimi anni si possono sinteticamente elencare:

- Elettrocoagulazione ottenuta per passaggio della corrente in una pinza o nel bisturi elettrico efficace per ottenere l'emostasi nei piccoli vasi;
- Coagulazione ultrasonica ottenuta trasformando l'energia elettrica in vibrazioni meccaniche;
- Coagulazione laser ottenuta impiegando laser ad anidride carbonica o ad Argon.

L'utilizzo degli ultrasuoni in chirurgia garantisce un insieme di evidenti vantaggi rispetto alle forme di energia elettromagnetiche quali l'elettrobisturi ed il laser. L'Ultracision taglia e coagula con la stessa efficacia dell'elettrobisturi ma a differenza di questo non presenta rischi di correnti vaganti, collegabili alla piastra di messa a terra. Inoltre le minori temperature alle quali lavora l'Ultracision permettono di eliminare i fumi, di non carbonizzare i tessuti e di rispettare i piani di clivaggio rendendo il campo operatorio più pulito e chiaro. Pertanto con la tecnologia ad ultrasuoni l'emostasi si consegue senza distruggere i tessuti ed evitando di raggiungere la temperatura di essiccazione ( $>100^{\circ}\text{C}$ ), proprio evitando la carbonizzazione e l'essiccazione dei tessuti si ottiene una migliore e più rapida guarigione rispetto all'elettrochirurgia e al laser. Infatti, come è noto, la necrotizzazione tissutale ed il danno termico laterale associati alle ischemie provocate dall'elettrobisturi rallentano la guarigione dei tessuti. Allo stato attuale le tecniche e gli strumenti più efficaci per il controllo dell'emostasi sono il Ligasure e l'Ultracision, mentre l'elettrochirurgia pone seri problemi clinici e complicazioni istologiche.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il farmaco Tachosil® è stato autorizzato all'immissione in commercio in Italia con la G.U. n°31 del 08/02/2005 per le seguenti indicazioni terapeutiche:

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

*“negli adulti come trattamento di supporto negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi, per promuovere il sigillo dei tessuti, e per il supporto delle suture in chirurgia vascolare dove le tecniche standard sono insufficienti”.*

L'applicazione deve essere personalizzata dal chirurgo secondo le esigenze e può avvenire solo per uso locale, e non per uso intravascolare, in quanto possono insorgere complicanze tromboemboliche che possono essere letali per il paziente. Negli studi clinici le dosi individuali variavano da 1 a 3 spugne (9,5cm x 4,8 cm). In chirurgia mini-invasiva si ricorre alle spugne di dimensioni più piccole (4,8cm x 4,8cm oppure 3,0cm x 2,5cm).

Non è raccomandato l'impiego di Tachosil nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Il farmaco è di esclusivo uso ospedaliero (classe H).

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Le indicazioni terapeutiche sono state rilasciate in base a differenti studi clinici randomizzati e controllati.

In un trial clinico multicentrico prospettico, randomizzato e controllato, condotto in aperto sono stati arruolati 240 pazienti di cui 119 trattati con Tachosil e 121 con Argon Beamer. I pazienti sono stati sottoposti a resezione parziale del fegato. Sono stati esclusi pazienti con disturbi della cascata della coagulazione e pazienti con persistente sanguinamento.

L'endpoint primario era il tempo all'emostasi. Per il gruppo sottoposto a trattamento con Tachosil è stato evidenziato un tempo all'emostasi di 3,9 minuti vs 6,3 minuti ( $p=0.0007$ ). La concentrazione di emoglobina nel drenaggio dopo 2 giorni era rispettivamente di 1,1mmol/L vs 2,3mmol/L ( $p=0.012$ ). La rimozione del drenaggio era avvenuta nei pazienti in trattamento con Tachosil dopo 8,2 giorni mentre nel gruppo in trattamento con Argon Beamer dopo 5,7 giorni. Gli eventi avversi evidenziati erano equamente distribuiti nei due gruppi in trattamento sia per quanto attiene la frequenza di insorgenza sia per la gravità dell'evento. Da un'analisi dei dati si evince che il gruppo sottoposto a trattamento con Tachosil presenta un tempo all'emostasi inferiore e una minore concentrazione dell'emoglobina nel drenaggio rispetto al gruppo trattato con Argon Beamer.

In un altro trial clinico multicentrico, controllato sono stati arruolati 185 pazienti sottoposti a resezione del rene e randomizzati a Tachosil o a trattamento standard. L'endpoint primario era il tempo all'emostasi. Il tempo all'emostasi è stato di 5,3 minuti per il gruppo in trattamento con Tachosil e di 9,5 minuti per il gruppo sottoposto al trattamento standard. La significatività statistica era  $p<0.0001$ . Uno degli obiettivi secondari consisteva nella valutazione dell'emostasi completa dopo 10 minuti dal trattamento. E' emerso che l'emostasi completa entro i primi 10 minuti si conseguiva nel 92% dei pazienti trattati con Tachosil vs il 67% del gruppo di controllo ( $p<0.0001$ ). Le differenze relative agli altri endpoint secondari, quali concentrazione di emoglobina nel liquido di drenaggio post-operatorio e formazione di ematoma 2 giorni dopo l'intervento non erano statisticamente significative. L'insorgenza di effetti avversi era simile nei due gruppi con una lieve maggiore incidenza nel gruppo trattato con Tachosil per quanto concerne costipazione e febbre post-operatoria.

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

In un altro studio clinico multicentrico randomizzato e controllato sono stati arruolati 189 pazienti sottoposti a lobectomia polmonare. L'obiettivo dello studio consisteva nel testare l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel trattamento *dell'air leakage (perdite d'aria)*. Nel gruppo trattato con Tachosil è stata evidenziata una durata media post-operatoria della presenza di perdite di aria di 1.9 giorni vs 2.2 giorni ( $p=0.015$ ). Nel sottogruppo con perdite aeree di grado 1-2 è emersa una riduzione significativa dell'intensità di perdite d'aria in fase intraoperatoria ( $p=0.015$ ) e post-operatoria ( $p=0.047$ ).

In un altro trial clinico prospettico, controllato sono stati randomizzati 152 pazienti a Tachosil o al trattamento standard e sottoposti a Lobectomia e segmentectomia polmonare. L'endpoint era rappresentato dalla riduzione del volume delle perdite aeree. Al giorno 1 post operatorio il gruppo in trattamento con Tachosil presentava una riduzione significativa del volume delle perdite aeree di 43.6 vs 86.10 ml/min ( $p=0.022$ ) rispetto al gruppo di controllo. Al giorno 2 post-operatorio il volume delle perdite aeree era rispettivamente di 20.13 vs 42.46ml/min ( $p=0.023$ ). I tempi di permanenza del drenaggio nel gruppo in trattamento con Tachosil e nel gruppo di controllo sono stati rispettivamente di 5.9 giorni vs 6.3 giorni.

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

La rapidità di realizzazione dei processi emostatici a livello dei tessuti lesi nel corso dell'intervento chirurgico rappresenta da sempre la metodica principale per limitare le perdite ematiche perioperatorie e conseguentemente ridurre la morbidità indotta dall'accumulo di sangue o altri fluidi nei tessuti adiacenti la ferita chirurgica nonché la necessità eventuale di supporto trasfusionale. Come precedentemente illustrato la costante ricerca di tecniche e strumenti tesi a conseguire una accelerazione del processo emostatico ha condotto alla realizzazione di elettrocoagulatori e bisturi laser ma anche allo sviluppo di agenti emostatici naturali e sintetici quali i preparati a base di collagene, i composti di cellulosa ossidata e le colle a base di cianacrilato sintetico.

Da una valutazione comparativa con metodiche e strumenti impiegati per le medesime indicazioni si può considerare il farmaco in esame un'ulteriore preparato nell'ambito dei supporti per l'emostasi. Il Tachosil contiene fibrinogeno e trombina come rivestimento secco della superficie di una spugna di collagene. La presenza e il contatto con fluidi biologici quali sangue, linfa o soluzione fisiologica salina determina una dissoluzione dei componenti del rivestimento e una diffusione parziale nella superficie della ferita. A ciò fa seguito la reazione fibrinogeno-trombina per cui si completa la fase finale della cascata della coagulazione. La conversione del fibrinogeno in monomeri di fibrina, che polimerizzano in coaguli di fibrina favorisce l'adesione della spugna di collagene alla superficie della ferita. Si ottiene un legame incrociato tra le molecole di fibrina per azione del fattore endogeno XIII formando conseguentemente un reticolo saldo con proprietà adesive e sigillanti.

Il Tachosil presenta il vantaggio di essere pronto all'uso e non deve essere stoccato in congelatore, rispetto ad altre colle di fibrina che richiedono il necessario scongelamento e l'eventuale perdita qualora non si presentassero le necessità di impiego in fase intraoperatoria.

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

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

Il farmaco rappresenta una ulteriore opzione terapeutica e, rispetto ai farmaci registrati per le medesime le ha diverse modalità di conservazione. Il Tissucol deve essere conservato nel congelatore, il Beriplast a temperatura tra 2-8°C e il Tachosil a temperatura ambiente. Ciò comporta in modo evidente minori sprechi per il Tachosil, in quanto il prodotto può essere sconfezionato solo in caso di effettiva necessità, invece negli altri casi deve essere preparato precedentemente.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Nella tabella seguente sono riportati i costi del singolo trattamento con Tachosil rapportati ad altri due preparati emostatici che presentano medesime indicazioni terapeutiche. La difficoltà di una valutazione comparativa dei costi deriva dalle dimensioni della ferita da trattare e dalla necessità di personalizzazione da parte del chirurgo.

Lo schema posologico ipotizzato è stato desunto dalle sperimentazioni cliniche relative ai 3 prodotti impiegati nel trattamento di supporto dell'emostasi in fase intraoperatoria.

Il costo unitario è stato definito considerando il prezzo di vendita e non quello di acquisto praticato nelle ASL della Sardegna ed è comprensivo di IVA.

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA'	POSOLOGIA	COSTO UNITARIO	COSTO TRATTAMENTO
Aprotinina/Trombina cloruro di Ca	Tissucol 0,5ml	16 cm <sup>2</sup> 2ml 40 cm <sup>2</sup> 5ml	31,20/sir	124,80 euro 312,0 euro
Aprotinina/Trombina cloruro di Ca	Tissucol 1ml	16 cm <sup>2</sup> 2ml 40 cm <sup>2</sup> 5ml	50,8/sir	101,60 euro 254 euro
Aprotinina/Trombina cloruro di Ca	Tissucol 2ml	16 cm <sup>2</sup> 2ml 40 cm <sup>2</sup> 5ml	89,79/sir	89,79 euro 269,37
Aprotinina/Trombina cloruro di calcio	Tissucol 5ml	16 cm <sup>2</sup> 2ml 40 cm <sup>2</sup> 5ml	228,67/sir	228,67 euro
Fibrinogeno/Trombina	Tachosil 9,5x4,8	1 spugna	350	350 euro
Fibrinogeno/Trombina	Tachosil 4,8x4,8	2 spugne	385	385 euro
Fibrinogeno/FattoreXIII/Aprotinina	Beriplast 0,5	1 ml 4 ml	101,50/F	203,00 euro 406,00 euro
Fibrinogeno/FattoreXIII/Aprotinina	Beriplast 1	1 ml 4 ml	150/F	150 euro 600 euro
Fibrinogeno/FattoreXIII/Aprotinina	Beriplast 1	1 ml 4 ml	150/F	150 euro 600 euro

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

Da una lettura in termini di interpretazione economica dei dati dei trials clinici precedentemente illustrati e riguardanti l'impiego del Tachosil vs trattamenti standard si fa rilevare che per i pazienti sottoposti a resezione epatica si registra una riduzione dei tempi all'emostasi (3.9 vs 6.3 min) e una diminuzione della concentrazione di Hb nel drenaggio (1,1mmol/L vs 2,3mmol/L), per cui, verosimilmente, una minore necessità di emotrasfusioni. Invece nel 2° studio clinico illustrato precedentemente, in cui i pazienti arruolati sono stati sottoposti a resezione renale per carcinoma, si evince che il tempo all'emostasi è stato di 5,3 min nel gruppo in terapia con Tachosil vs 9,5 min nel gruppo di controllo. E' emerso, inoltre, che i tempi di raggiungimento di un'emostasi completa entro 10 minuti, sono stati ottimali nel 92% dei pazienti vs il 67% del gruppo di controllo. Infine, in un altro trial precedentemente esposto, in caso di pazienti sottoposti a Lobectomia polmonare, al giorno 1 post operatorio il gruppo in trattamento con Tachosil presentava una riduzione significativa del volume delle perdite aeree di 43.6 vs 86.10 ml/min ( $p=0.022$ ) rispetto al gruppo di controllo. Al giorno 2 post-operatorio il volume delle perdite aeree era rispettivamente di 20.13 vs 42.46ml/min ( $p=0.023$ ), e i tempi di permanenza del drenaggio nel gruppo in trattamento con Tachosil e nel gruppo di controllo sono stati rispettivamente di 5.9 giorni vs 6.3 giorni.

Alla luce di questi dati una gestione facilitata dell'emostasi, anche eventualmente con l'utilizzo del Tachosil, in caso di resezione riguardante organi parenchimatosi e con importante vascolarizzazione porterebbe ad un contenimento della spesa in quanto si eviterebbero:

- la dilatazione dei tempi di intervento conseguenti a una gestione problematica dell'emostasi;
- le perdite ematiche eccessive con conseguenti trasfusioni e necessità di inserimento di drenaggi;
- il prolungamento dei tempi di applicazione del drenaggio con un aumento del rischio di infezioni per il paziente;

cofattori che determinano un aumento dei tempi di degenza e un conseguente incremento rilevante dei costi di gestione del paziente ospedalizzato.

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

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

#### Per le seguenti motivazioni

Il Tachosil rappresenta una alternativa terapeutica importante per interventi epatici e polmonari o dove ci sono importanti problemi di sanguinamento.

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

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto – AIFA;
2. G. Lang, A. Csekeö, G. Stamatis, L. Lampl, L. Hagman, G.M. Marta, M. R.Mueller, W. Klepetko – Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy – European Journal of Cardiothoracic Surgery 25 (2004) 160-166;
3. S. Siemer, S. Lahme, S. Alziebler, S. Machtems, W. Stromaier, H-W. Wechsel, P. Goebell, N. Schmeller, R. Oberneder, J-U Stolzenburg, H. Becker, W. Lüftenegger, V. Tetens, H. Van Poppel – Efficacy and Safety of Tachosil as Haemostatic Treatment versus Standard Suturing in Kidney Tumor Resection: A randomized Prospective Study – European Urology 52 (2007) 1156-1163;
4. A. Frilling, G.A. Stavrou, H-J. Mischinger, B. De Hemptinne, M. Rokkjaer, J. Klempnauer, A. Thörne, B. Gloor, S. Beckebaum, M.F.A. Ghaffar, C. E. Broelsch – Effectiveness of a new carrier-blound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial – Langenbecks Arch Surg (2005) 390: 114-120;
5. U. Anegg, R. Rychlik, F. Smolle-Jüttner – Do the benefits of shorter hospital stay associated with the use of fleece-bound sealing outweigh the cost of the materials? – Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 7 (2008) 292-296;
6. A. Droghetti, A. Schiavini, P. Muriana, A. follini, M. Picarone, C. Bonadiman, C. Sturani, R. Paladini, G. Muriana – A prospective randomized trial comparino completino technique of fissures for lobectomy: Stapler versus precision dissection and sealant – The J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, volume 136, number 2, 383-391;
7. S. Hass – The Use of a Surgical Patch Coated With Human Coagulation Factors in Surgical Routine: a Multicenter Postauthorization Surveillance – Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis vol. 12, No 4, October 2006, 445-450;
8. M. Czerny, T. Fleck, A. Salat, D. Zimpfer, W. Klepetko, E. Wolner, M.R. Mueller – Sealing of the Mediastinum With a Local Hemostypytic Agent Reduces Chest Tube Duration After Complete Mediastinal Lymph Node Dissection for Stage I and II Non-Small Cell Lung Carcinoma – Ann. Thorac. Surg. 2004, 77:1028-1032;
9. G. Varela, M.F. Jiménez, N. Novoa, J:L. Aranda – Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy – European Journal of Cardio-thoracic Surgery 27 (2005) 329-333;
10. S. Hass – The Use a Surgical Patch Coated With Human Coagulation Factors in Surgical Routine: A Multicenter Postauthorization Surveillance – Clinical and Apllied Thrombosis/Hemostasis vol 12, October 2006, 445-450;
11. J.M. Borro, A.Dominguez-Gil, R. Ferriols-Lisart, J.A. Maesti, J. Ortiz de Urbina, C. Rubio-Terrés, J. Santiyo, E. Varo – Pharmacoeconomic analysis of hemostatic treatment in surgery with a fibrinogen and thrombin medicinal sponge – Pharmacoeconomics Spanish Research 2006.