

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PROTEINA COAGULABILE UMANA/TROMBINA
UMANA/CALCIO CLORURO B02BC
(EVICEL®)**

Presentata da Dott. Franco Badessi

In data giugno 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Richiesta di inserimento in PTR della specialità medicinale EVICEL, indicato per il trattamento di supporto negli interventi chirurgici per migliorare l'emostasi nei casi in cui le tecniche standard risultino insufficienti. Evicel è l'unica specialità medicinale attualmente in commercio che non contiene agenti antifibrinolitici.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Quando un vaso sanguigno viene danneggiato una serie di meccanismi vengono messi in azione con il fine di arrestare prima possibile la fuoriuscita di sangue dal vaso; l'arresto della perdita viene ottenuta tramite un blocco, o tappo emostatico il quale, una volta riparata la parete del vaso, viene rimosso, ripristinando quindi lo status iniziale. Questa complessa serie di meccanismi che provvedono alla formazione del blocco, all'arresto della perdita, alla riparazione ed alla rimozione del blocco vengono definiti emostasi.

E' possibile suddividere schematicamente il processo emostatico in: fase vascolare, fase piastrinica, fase plasmatici.

Tale suddivisione riflette sostanzialmente i tre meccanismi messi in atto dal nostro organismo per garantire l'emostasi: in pratica, quando un vaso si rompe, si osserva innanzitutto una vasocostrizione, cioè un restringimento del vaso finalizzato al limitare la quantità di sangue in uscita; immediatamente viene attivato il sistema di richiamo ed aggregazione delle piastrine, le cellule del sangue specializzate per il loro ruolo di formazione di blocchi emostatici; infine sono attivate una serie di molecole (proteine ed enzimi) che formano un vero e proprio tappo emostatico, consentono la riparazione del vaso e si occupano infine della disaggregazione del tappo ormai inutile.

La fase vascolare dell'emostasi è un primo ed immediato tentativo che il vaso realizza per minimizzare la perdita; la muscolatura liscia che avvolge il vaso sanguigno stimola, in caso di lesione, una immediata vasocostrizione, che in realtà non riesce di per sé a bloccare in modo efficace la fuoriuscita di sangue. Tuttavia, la riduzione del calibro del vaso lesionato è un fenomeno importante, che viene stimolato anche nelle fasi successive (ad esempio le piastrine attivate rilasceranno sostanze in grado di stimolare continuamente la vasocostrizione), e contribuisce in modo sostanziale al processo di arresto della perdita.

In ogni caso, il danneggiamento del vaso risulta il momento scatenante di tutto il processo emostatico; in particolare, la parete vascolare è ricca di sostanze che, se rilasciate, costituiscono un potente stimolo all'attivazione ed all'aggregazione piastrinica: il fattore di von Willebrand (vWF), il trombossano Aa (TxA2) ed il

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

fattore attivante le piastrine (PAF); in opportune condizioni il vaso danneggiato rilascia anche il Fattore Tissutale (TF), un attivatore fondamentale della fase plasmatica.

La fase piastrinica è un momento di grande rilevanza funzionale nel processo emostatico e può essere schematicamente suddivisa in: adesione delle prime piastrine nel sito danneggiato, attivazione delle piastrine adese, rilascio di segnali chimici contenuti nelle piastrine attivate, cascata di attivazione di altre piastrine stimolata dal rilascio dei segnali chimici, aggregazione piastrinica.

La fase plasmatica o coagulativa del processo emostatico è il fenomeno che coinvolge una serie di molecole ed è finalizzato alla trasformazione del fibrinogeno (una proteina solubile presente in grandi quantità nel circolo sanguigno) in un coagulo di fibrina, una trama densa di natura proteica che occlude completamente il sito di rottura del vaso. Naturalmente parte importante del fenomeno è rappresentata, a riparazione del vaso avvenuta, dalla successiva rimozione del tappo di fibrina, fenomeno noto come fibrinolisi, che si conclude con il ripristino della situazione iniziale (restitutio ad integrum).

Una serie di meccanismi tiene costantemente sotto controllo questo potente sistema di formazione di tappi coagulativi, per evitare che l'attivazione della coagulazione avvenga quando non ce n'è bisogno, con conseguente formazione di occlusioni di vasi sanguigni.

La cascata coagulativa.

La fase plasmatica si caratterizza per il suo funzionamento "a cascata": una proteina viene attivata e la sua attivazione determina la trasformazione di una seconda proteina dalla forma inattiva alla forma attiva, a sua volta in grado di attivare una terza proteina e così via. La successione degli eventi è estremamente specifica, per cui la prima proteina non può attivare la terza. La catena di reazioni non avviene in soluzione ma solo su una superficie, come quella del vaso danneggiato che fornisce la base di appoggio necessaria per l'incontro di queste proteine e la loro attivazione a cascata. L'attivazione avviene in presenza di molecole coadiuvanti, dette cofattori come il Tissue Factor (TF) il quale in condizioni normali il TF si trova nella parete dei vasi ma, esposto in seguito a lesione, svolge il suo ruolo di attivatore di un importante passaggio della cascata coagulativa, l'attivazione del fattore VII il quale, attivato, determina l'attivazione del fattore X. Il fattore X attivato, in presenza di calcio e fattore V attivato, trasforma il fattore II (o protrombina) in fattore II attivato (trombina); la trombina è responsabile della trasformazione finale del fibrinogeno in fibrina.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'emostasi attualmente viene gestita attraverso le metodiche standard (elettrocauterio, legature, punti di sutura), ove queste metodiche non risultano essere adeguate o per una maggiore sicurezza nel post-operatorio vengono utilizzati emoderivati con ATC B02BC.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

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

Evicel è un medicinale usato come sigillante (collante) e si compone di due soluzioni: una contiene il principio attivo fibrinogeno (da 50 a 90 mg/ml) e l'altra contiene il principio attivo trombina (da 800 a 1200 unità internazionali per millilitro).

Posologia e modo di somministrazione

Evicel va usato solo da un chirurgo esperto. Prima dell'uso le due soluzioni di Evicel vanno mescolate assieme tramite un apposito miscelatore fornito con il medicinale. Evicel viene quindi applicato goccia a goccia o spruzzato sulla superficie della ferita fino a formare uno strato sottile. La quantità di Evicel da usare dipende da una serie di fattori, tra cui tipo di intervento, dimensioni della ferita e numero di applicazioni.

Negli studi clinici sull'impiego in chirurgia vascolare la dose individuale massima è stata di 4 ml, mentre negli interventi retroperitoneali e intraddominali la dose massima è stata di 10 ml. È possibile tuttavia che per determinati interventi (ad es. traumi epatici) siano necessarie quantità maggiori. La quantità iniziale di prodotto da applicare nel punto anatomico prescelto o sulla superficie da trattare deve essere sufficiente a ricoprire interamente l'area di applicazione designata. Se necessario, l'applicazione può essere ripetuta.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA.

Le evidenze del farmaco sono state verificate analizzando 2 studi.

Il primo verifica l'efficacia emostatica e la sicurezza di Evicel® vs la compressione manuale durante un'operazione chirurgica vascolare. Questo studio randomizzato in parallelo controllato e multicentrico è stato condotto in 16 centri negli USA e nell'UK. Sono stati randomizzati 147 pazienti, di cui 75 sono stati trattati con Evicel®, 72 hanno subito la compressione manuale. I pazienti eleggibili erano uomini e donne di 18 anni o più che dovevano subire una procedura vascolare usando eparina rivestita o non rivestita con un innesto di materiale protesico PTFE con almeno un'anastomosi termino-laterale dell'arteria femorale o l'estremità superiore. La maggioranza dei pazienti avevano un'età compresa tra 50 e 74 anni, il 78.2% erano caucasici, il 17.7% africani. L'endpoint primario era l'assenza di sanguinamento 4 minuti dopo la randomizzazione, l'endpoint secondario era l'emostasi al settimo e decimo minuto. L'85% dei pazienti raggiungono un'emostasi 4 minuti dopo la somministrazione di Evicel® contro il 39 % che ha ricevuto la compressione manuale. Risultati simili si verificano anche dopo il settimo e decimo minuto.

Le potenziali complicanze relative al sanguinamento erano simili tra i 2 gruppi: 16% per il collante e 21 % per la compressione manuale. Queste complicazione includono anemia bassa, emoglobina bassa, ematomi, sanguinamento, drenaggio sanguigno incrementato e ecchimosi.

L'incidenza eventi avversi è riportata nella tabella:

	Total (n=147)	Evicel (n=75)	Compressione Manuale (n=72)	P
Nausea	8(5)	2(3)	6(8)	0.161
Anemia	5(3)	0(0)	5(7)	0.026
Fallimento cardiaco	5(3)	0(0)	5(7)	0.026
Ipotensione	6(4)	1(1)	5(7)	0.111
Costipazione	7(5)	2(3)	5(7)	0.269

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

Infezione dovuta al trapianto	9(6)	4(5)	5(7)	0.742
Trombosi per il trapianto	12(8)	7(9)	5(7)	0.269
Edema	7(5)	5(7)	2(3)	0.442
Infezione del tratto urinario	5(3)	1(1)	4(6)	0.203

Il secondo studio presenta come oggetto la comparazione delle proprietà meccaniche, cinetiche e biochimiche sulla coagulazione della fibrina per Evicel® e Tisseel®, entrambi collanti fibrinogeni. La rigidità/elasticità e la forza della coagulazione di fibrina formata con Evicel® e Tisseel® sono stati valutati considerando "the young modulus" (modello di elasticità, misura della forza richiesta per cambiare la forma di una fibrina coagulante da una quantità definita) e la forza alla trazione; la tromboelastografia (TEG); l'attività del fattore XIII.

- "The young modulus" e la forza alla trazione della fibrina coagulante sono misurate utilizzando la tensione di un motore e un tester di compressione. Per il young modulus, la fibrina prodotta usando Evicel® era significativamente migliore rispetto quella prodotta con Tisseel®; la forza alla trazione di Evicel® della fibrina era 5 volte più alta della fibrina prodotta da Tisseel®.
- La forza meccanica, l'elasticità, la cinetica di formazione è verificata utilizzando il TEG. Il tempo di iniziale formazione della fibrina e il tempo di formazione della fibrina a un livello predeterminato è numericamente inferiore per Evicel® piuttosto che per tisseel. In aggiunta, i valori meccanici misurati dal TEG sono erano numericamente più elevati del Tisseel®.
- La presenza del fattore XIII nei rispettivi componenti fibrinogeni di Evicel® e Tisseel® sono analizzati utilizzando un berichrom F XIII kit. Evicel® testato con una diluizione di 1:20, Tisseel® con una diluizione di 1:20 o non diluito. La concentrazione del F XIII utilizzando Evicel® era di 9IU/ml; utilizzando Tisseel® non è stato rilevato nessun F XIII.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi comparativi con gli altri farmaci con la stessa indicazione e presenti in PTR (B02BC30 - Colla di Fibrina e Fibrinogeno umano /Trombina umana spugna emostatica).

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Evicel® presenta tempi di emostasi più brevi rispetto agli altri emoderivati disponibili (Tisseel®); riduzione significativa del volume di farmaco necessario per ottenere l'emostasi a parità di superficie sanguinante.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Confezione	Classificazione	Prezzo ex-factory (€)	Prezzo al pubblico* (€)
Evicel® 2 fl 5 ml 90mg/ml/1200UI	H/OSP	67.72	111.76
Evicel® 2 fl 2 ml 90mg/ml/1200UI	H/OSP	119.69	197.54
Evicel® 2 fl 1 ml 90mg/ml/1200UI	H/OSP	304.82	503.08

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

Tachosil® 1 spugna 9,5x4,8 cm	C/OSP		577,65**
Tachosil® 2 spugne 4,8x4,8 cm	C/OSP		635,42**
Tisseel® adesiv tis 1 sir 10 ml	H/OSP	457,35	754,82
Tisseel® adesiv tis 1 sir 4 ml	H/OSP	179,58	296,39
Tisseel® adesiv tis 1 sir 2 ml	H/OSP	101,60	167,68

*CFO aggiornato al 5.01.2012

** prezzo di fornitura alla ASI 8 rispettivamente 350 euro e 385 euro

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Ha mostrato nei trials clinici tempi di emostasi più brevi rispetto agli altri emoderivati disponibili e costo è sovrapponibile a quello di altri collanti fibrinogeni.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. EP HAR EMEA
3. Matinowitz u. and Spotnitz w.d. – Fibrin tissue adhesives – Thrombosis and Haemostasis 78 (1) 661-666 81997);
4. Levy O. et al. – The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty – The J. of Bone and Joint Surgery 81-A (11) 1999;
5. Wang G.J. et al. – Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty - The J. of Bone and Joint Surgery;
6. Chalmers R.T.A. et al. – Randomized clinical trial of tranexamic acid-free fibrin sealant during vascular surgical procedures – British Journal of Surgery Society 2010;
7. Hickerson L.W. et al. – A comparison of the mechanical, kinetic, and biochemical properties of fibrin clots formed with two different fibrin sealants – Blood Coagulation and Fibrinolysis 2011, VOL. 22 (1);
8. Crawford R.W. et al. – Fibrin sealant reduces blood loss in total hip arthroplasty – Hip international vol. 9 (3) 1999, PP 127-132;
9. Wang G-J et al. – Fibrin sealant reduces perioperative blood loss in total hip replacement – Journal of long term effects of medical implants 13 (5) 399-411 (2003).