

Documento PTR n. 170 relativo a:

**COMPLESSO
PROTROMBINICO
UMANO A 4 FATTORI
E SCHEDA DI ESITO**

COMPLESSO PROTROMBINICO UMANO (Fattori II, VII, IX, X della coagulazione in combinazione)

Indicazioni registrate

- 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

ATC B02BD01 – Fattori della coagulazione II, VII, IX, X in combinazione

Regime di fornitura: OSP

Classe di rimborsabilità: H

Procedura registrazione: Mutuo riconoscimento

Prezzo

Ev. 1 fl polv + 1 fl solv 20 ml (1 flac. di polvere contiene: Fattore II 400-960 UI; Fattore VII 200-500 UI; Fattore IX 400-620 UI; Fattore X 440-1.200 UI; Proteina C 300-900 UI Proteina S 240-760 UI)

Prezzo ex-factory: 230€ *

Prezzo al pubblico 379.59€ *

* da CODIFA (ultimo accesso dicembre 2012)

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Complesso protrombinico, umano (fattori II, IX, X della coagulazione in combinazione) con l' indicazione:

- Trattamento delle emorragie e profilassi **perioperatoria** delle emorragie nella **deficienza acquisita** dei fattori della coagulazione del complesso protrombinico, come ad esempio nella deficienza causata dal trattamento con antagonisti della vitamina K, o in caso di sovradosaggio di antagonisti della vitamina K, quando è richiesta una rapida correzione della deficienza.
- Trattamento delle emorragie e profilassi **perioperatoria** nella **deficienza congenita** di alcuni dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, quando il prodotto purificato dello specifico fattore della coagulazione non sia disponibile

Meccanismo d'azione

Il complesso protrombinico a 4 fattori contiene i fattori II, VII, IX e X, oltre alle proteine C e S (anticoagulanti naturali). Esso agisce determinando un incremento dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K con correzione temporanea dei deficit coagulativi. Il fattore VII è lo zimogeno della serina proteasi attiva, VIIa, che attiva la via estrinseca della coagulazione del sangue.

Il complesso fattore tissutale-fattore VIIa attiva i fattori

della coagulazione IX, X, (IXa, Xa) che portano alla attivazione della protrombina in trombina. Grazie all'azione della trombina, il fibrinogeno viene convertito in fibrina per poi dare luogo alla formazione del coagulo.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

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. Il plasma va visto come un'alternativa 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 (1).

L'uso prevalente dei Complessi Protrombinici Completi (PCC) riguarda soprattutto la correzione delle carenze acquisite dei fattori della coagulazione, come in caso di carenza da epatopatie o da trattamento con dicumarolici (1).

Il concentrato del complesso protrombinico a 4 fattori contiene oltre ai fattori II, IX e X, anche il fattore VII.

IL PCC a 4 fattori è ottenuto da un pool di plasma umano sottoposto alle misure standard per l'inattivazione ed eliminazione dei virus. Esso contiene proteine ad attività antitrombotica (C ed S) che potenzialmente hanno un loro ruolo nel mantenere l'equilibrio emostatico inibendo la

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

coagulazione nel momento in cui si manifesta un aumento dei fattori della coagulazione. Rispetto ai PCC a 3 fattori, i 4 fattori dovrebbero consentire una più rapida correzione dell'INR.

Non sono disponibili studi clinici randomizzati e controllati (RCT), ma si dispone solo di studi osservazionali, senza confronto attivo, di tipo prospettico o retrospettivo su gruppi molto limitati di pazienti, e riguardanti soprattutto le emorragie da dicumarolici. Attualmente, non risulta che siano stati ancora pubblicati RCT che confrontino efficacia e sicurezza dei PCC a 3 fattori vs i 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 condotti per il PCC a 4 fattori sono i seguenti:

- **Pabinger I et al.** (2) Studio multicentrico, prospettico, aperto, non controllato, internazionale di fase III che ha coinvolto 43 soggetti in terapia anticoagulante orale (TAO) che necessitavano di una rapida inattivazione degli effetti della TAO stessa: 17 pazienti presentavano emorragie acute e 26 dovevano sottoporsi a interventi chirurgici in urgenza. Il farmaco è stato somministrato in infusione rapida a un dosaggio definito in base al valore dell'INR pre-trattamento. La maggior parte dei pazienti è stata simultaneamente trattata con infusioni di vitamina K.

Endpoint primario per la valutazione di efficacia era il rapido decremento dell'INR ($INR \leq 1,3$) entro 30 minuti 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 stati incidenza, sintomi e gravità di qualsiasi evento avverso ed evento avverso grave anche minimamente correlato, segni vitali, esame fisico, parametri ematologici, trombogenicità, sicurezza virale. In 40 pazienti si è ottenuto un rientro dell'INR nel limite stabilito di 1,3, in 3 pazienti si è avuto un valore di INR di 1,4, sufficiente per iniziare un intervento chirurgico o fermare una emorragia. Nello studio sono stati riportati 4 eventi avversi gravi, di cui 3 fatali. Solo per uno di questi è stata definita una possibile correlazione con il farmaco (un evento tromboembolico polmonare) in un paziente 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 pazienti. Solo 2 eventi avversi non gravi sono stati riportati come probabilmente correlati al farmaco.

- **Preston F.E. et al.** (3) Tale studio ha valutato l'efficacia della PCC 4 fattori in 42 pazienti in trattamento con anticoagulanti orali che necessitavano di correzione rapida e temporanea del deficit coagulativo causato dalla carenza dei fattori del complesso protrombinico a causa di sanguinamento o chirurgia urgente. Ai pazienti veniva somministrato il complesso protrombinico in associazione a vitamina K. I valori di INR, fattori del complesso protrombinico, proteina C, tempo di trombina, D-dimero, conta piastrinica, antitrombina e fibrinogeno sono stati misurati prima e 20,60,120 minuti dopo il trattamento. È stata osservata una rapida riduzione dell'INR entro 20 minuti dalla somministrazione nel 78% dei pazienti e il ripristino dei

valori normali dei fattori nell'86% dei pazienti. Nel corso dello studio è stato descritto un ictus trombotico.

- **Lorenz R. et al.** 2007 (4) Studio che ha coinvolto 8 pazienti adulti con difetti della coagulazione derivanti dall'assunzione di fenprocumone. I pazienti necessitavano di una rapida antagonizzazione degli effetti anticoagulanti: sette di essi dovevano essere sottoposti d'urgenza a procedure invasive, un paziente 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 pazienti e di 1,4 nell'ottavo paziente.

- **Vigue B. et al.** (5) Studio osservazionale prospettico in una Unità di terapia intensiva (UTI) di Neurochirurgia nel quale sono stati valutati 18 pazienti con emorragia intracranica associata a TAO con necessità di intervento neurochirurgico urgente. Tutti i pazienti venivano trattati con complesso protrombinico e vitamina K e la chirurgia veniva iniziata immediatamente.

Tutti i pazienti hanno mostrato una correzione completa della coagulazione ($INR \leq 1,5$) entro 3 minuti.

- **Evans G et al.** (6) 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. Entro 30 minuti dall'infusione l'INR mediano è risultato 1,1, con normalizzazione dei 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

- **Schick KS et al.** (7) Condotta su 50 pazienti, di cui 38 sottoposti a intervento chirurgico [chirurgia generale (3 pazienti), chirurgia vascolare (6 pazienti) e chirurgia traumi (2 pazienti)] e 12 pazienti in TAO. La dose mediana somministrata è stata di 2000 UI. Il sanguinamento chirurgico è cessato nel 36% dei pazienti (4/11 pazienti), il sanguinamento a nappo nel 96% dei pazienti (26/27)

Nei pazienti in TAO con emorragia, le linee guida ACCP raccomandano l'impiego di vitamina K in associazione al fattore VII attivato o al complesso protrombinico, senza specificare se a 3 o a 4 fattori (8).

Nello studio pubblicato nel 2012 da Imberti et al., 46 pazienti con emorragia intracranica da dicumarolici a cui è stato somministrato il PCC a 3 fattori hanno raggiunto un valore mediano di INR pari a 1,3 a 30 minuti dalla somministrazione del farmaco. Ciò in contrasto con i risultati dello studio di Holland et al., nel quale il valore mediano di INR è passato da 8,6 (5,3 - 15,0) a 4,7 (1,40 - 1,50). La spiegazione che è stata data a supporto di tale differenza è rappresentata dal valore di INR dei pazienti al basale: i soggetti arruolati nel primo studio, infatti, avevano un valore mediano di INR pari a 3,5, di molto inferiore se confrontato con l'8,6 dello studio di Holland. Alla luce di ciò, è stato ipotizzato che tale differenza sia dovuta alla relazione di proporzionalità inversa esistente tra INR e fattore VII, per cui nei soggetti con $INR > 4$ il fattore VII rappresenterebbe solo il 5-10% dei fattori disponibili nell'individuo, rendendo quindi necessario un trattamento con un PCC che contenga tutti e 4 i fattori della coagulazione.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Sicurezza

Una potenziale complicanza correlata all'utilizzo del complesso protrombinico è rappresentata dal rischio di trombosi o coagulazione intravasale disseminata (CID). Negli studi condotti sono stati evidenziati complessivamente quattro eventi tromboembolici, di cui tre fatali. Il farmaco va, quindi, somministrato con prudenza e attenzione, in particolare modo nei pazienti in cui è più alto il rischio trombotico. Quest'ultimo aspetto potrebbe essere rilevante per il rischio di complicanze trombotiche associate all'uso di PCC nei pazienti in trattamento dicumarolico (1).

In uno studio prospettico (9) condotto in aperto su 60 pazienti che richiedevano la correzione dell'anticoagulazione prima della chirurgia, il PCC a 3 fattori è stato somministrato a una dose media di 41IU/kg e nel 90% dei casi è stato raggiunto un INR target compreso 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.

Nello studio di Lavenne-Pardonge et al. (10), è stato valutato l'uso dei PCC 4 fattori per la neutralizzazione dell'anticoagulazione entro 15 minuti in 14 pazienti con INR target <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, per 11 dei 12 pazienti rimanenti è stato 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.

Costo della terapia

(elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto).

Vedi tabella sottostante:

Complesso protrombinico	Unità per confezione	Prezzo ex-factory CODIFA 12/12/12	Costo UI	UI necessarie (INR iniziale 4-6) in pazienti di 70 kg	Costo posologico per paziente 70 kg con 4<INR>6
4 fattori	500 UI	230 €	0,46 €	2450 UI = 5 flaconi	1150 €
3 fattori	500 UI	155,11 €	0,31 €	2450 UI - 5 flaconi	775,55 €
	SCAMBIO PLASMA 500UI	129 €	0,26 €	2450 UI - 5 flaconi	645 €
	600 UI	155,11 €	0,26 €	2450 UI 4 flaconi	620 €
Plasma fresco congelato	250UI	20 €	0,08 €	1400 UI 6 flaconi	120 €

CONCLUSIONI

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento del PCC a 4 fattori per pazienti che, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate, che sviluppano emorragia grave o che presentano necessità di intervento chirurgico in emergenza/urgenza nei quali l'INR risulta ≥ 4 e in quelle condizioni di emergenza in cui non è giustificata l'attesa per determinare INR.

Il farmaco è soggetto a Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) con compilazione della scheda d'esito (parte integrante del presente documento) per un attento monitoraggio dei benefici e dei rischi associati alla sua somministrazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Dialogo sui Farmaci, n. 3/2010
2. Pabinger I et al. J Thromb Haemost 2008; 6: 622-31)
3. Preston FE et al. Br J Haematol 2002; 116: 619-24)
4. Lorenz R et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18: 565-70
5. Vigue B. et al Intensive Care Med. 2007; 3: 216-220 edizione italiana
6. Evans G et al J Haematol 2001; 115: 998-1001.10
7. Schick KS et al. Critical care 2009;13:R191
8. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)
9. Riess HB, Thromb Res. 2007;121(1):9-16.
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.

**RELAZIONE CLINICA STRUTTURATA SULL'IMPIEGO
DEL FATTORE PROTROMBINICO A 4 FATTORI**

U.O. _____

Nome e cognome del clinico: _____

Iniziali paziente (2 lettere): _____

Età (anni): _____

Sesso: M FClasse patologica al ricovero: Chirurgica d'elezione Chirurgica d'urgenza**Specificare:**- Deficit dei fattori della coagulazione: congenito acquisito- Paziente in terapia anticoagulante : sì no

- Tipo di chirurgia _____

- Data chirurgia (gg/mm/aaaa): ____ / ____ / ____

Sede di sanguinamento: gastrointestinale intra-cranico intra-addominale intra-toracico retroperitoneale altro (specificare) _____**Condizione Clinica Ematologia all'inizio del trattamento**Conta piastrinica ($\times 10^3/\text{mm}^3$): _____ non misurataPT (%): _____ incoagulabile non misurataINR: _____ incoagulabile non misurataPTT (s): _____ incoagulabile non misurataFibrinogeno: _____ non dosabile non misurata**Il trattamento con complesso protrombinico umano a IV fattore è stato:** Completato senza interruzioni rilevanti in fase peri-operatoria Completato con interruzioni per : evento avverso diverso dal sanguinamento decesso

Utilizzate U.I.: _____

E' stato raggiunto un rapido decremento dell'INR: SI NO non misuratoSono state necessarie dosi suppletive di PCC? SI NO**Esito del sanguinamento:**Il sanguinamento ha causato la morte del paziente? NO SIIl sanguinamento ha causato danni permanenti alla salute del paziente? NO SIIl sanguinamento ha prolungato l'ospedalizzazione del paziente? NO SIIl sanguinamento ha messo il paziente a rischio di morte? NO SI**Esito del trattamento:** positivo trombosi (fare segnalazione ADR) CID (fare segnalazione ADR)

Data di compilazione: __/__/__

firma
