

SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO ARGATROBAN

1 Farmaco

Principio attivo: argatroban (NOVASTAN®), B01AE03

Forma farmaceutica: preparazione iniettabile

Dosaggio: flacone da 2,5 ml, 100 mg/ml

Via di somministrazione: infusione endovenosa

2 Indicazioni terapeutiche

2.1 Indicazioni terapeutiche registrate valutate

Anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale (unica indicazione terapeutica autorizzata).

La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente. Tuttavia, tale prova non deve ritardare l'inizio della terapia.

2.2 Tipo di registrazione

Procedura di mutuo riconoscimento, prima commercializzazione in Italia: 09/06/2008.

3 Valutazione

3.1 Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco valutato con inquadramento sintetico della patologia di interesse¹

La trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) è una complicanza relativamente rara, ma potenzialmente grave, della sempre più diffusa terapia eparinica.

Vi sono 2 forme di HIT, di tipo I e di tipo II.

La HIT di tipo I è la più comune ed è causata da una aggregazione piastrinica indotta da eparina non frazionata (Unfractionated-Heparin, UFH). Di solito si verifica precocemente (da 1 a 5 giorni dopo l'inizio della terapia) e di solito è transitoria e benigna.

La HIT di tipo II invece è causata dalla formazione di IgG o IgM dirette contro sia l'eparina che il quarto fattore piastrinico (PF4). Di conseguenza si verifica una attivazione piastrinica che può comportare sia trombocitopenia che trombosi. La trombosi può coinvolgere la pelle, le arterie maggiori o le vene. Solitamente, la HIT II insorge da 5 a 12 giorni dopo l'inizio della terapia con eparina non frazionata o anche prima se il paziente aveva già sviluppato anticorpi in occasione di una precedente esposizione ad eparina.

La diagnosi di trombocitopenia indotta da eparina deve essere confermata da un test di attivazione piastrinica dipendente da eparina o un test per anticorpi che reagiscano con i complessi eparina/PF₄.

Complessivamente, l'incidenza di HIT II va dall'1 al 3% dei pazienti trattati con eparina non frazionata ma è decisamente inferiore nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare. La piastrinemia è solitamente bassa, solitamente da 20000 a 150000/microlitri. Tuttavia un calo fino al 50% rispetto al baseline può essere preoccupante, anche se la piastrinemia è normale.

E' importante accertare un precedente uso di eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare (Low-Molecular Weight Heparins, LMWH) prima di intraprendere una terapia per una trombosi venosa profonda che potrebbe essere una complicanza trombotica della HIT.

In caso di HIT di tipo II la terapia eparinica deve essere interrotta immediatamente. La protamina non è efficace nei confronti nella risposta immuno-mediata. La piastrinemia di solito ritorna nella norma dopo 4-6 giorni dalla sospensione del trattamento con UFH; tuttavia, in questo lasso di tempo, il rischio di trombosi arteriosa o venosa è elevato e le complicanze potenziali includono la gangrena, l'ictus e la morte.

La trombocitopenia sembra essere meno comune con la UFH porcina rispetto a quella bovina. L'utilizzo di eparina a basso peso molecolare non è raccomandato per la possibile reattività crociata; inoltre, anche l'uso del warfarin andrebbe evitato fino a quando il paziente è sufficientemente scoagulato mediante farmaci alternativi per evitare la precipitazione di trombi arteriosi o venosi o una necrosi cutanea. La trasfusione profilattica di piastrine non è indicata perchè solitamente il sanguinamento non è una

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

manifestazione della HIT di tipo II e perché la trasfusione di piastrine potrebbe precipitare una trombosi. In pazienti con il sospetto clinico di una HIT di tipo II anche in assenza di segni clinici di trombosi dovrebbe essere considerata una terapia anticoagulante con un inibitore diretto della trombina (Direct Thrombin Inhibitors, DTI) quali lepirudina, danaparoidi o argatroban.

Argatroban offre diversi aspetti favorevoli nell'ambito del trattamento della HIT ovvero la breve emivita, la rapidità d'azione, l'eliminazione per via epatica ed il legame reversibile alla trombina. Il farmaco è attivo sia sulla trombina libera sia su quella legata al trombo ed ha una relazione dose-risposta prevedibile. Ulteriori vantaggi sono il basso potenziale d'interazioni farmacologiche e l'assenza di cross-reattività con gli anticorpi indotti da eparina.

3.2 Trattamento/i disponibili e vantaggi del farmaco rispetto ad esso/i

In pazienti in cui viene fatta diagnosi di HIT o nei quali vi è anche solo un sospetto di HIT, complicata o meno da episodi trombotici, le LG dell'American College of Chest Physicians² raccomandano l'uso di un anticoagulante non eparinico (danaparoidi [1B], della lepirudina [1C], di argatroban [1C], fondaparinux [2C] o bivalirudina [2C] piuttosto che il proseguimento dell'utilizzo di eparina frazionata o meno.

Il trattamento di riferimento per la HIT è la lepirudina (già presente in PTR) che presenta anch'essa l'indicazione autorizzata per il trattamento della HIT di tipo II.

Due piccoli studi di confronto retrospettivi, di scarsa qualità metodologica, non hanno mostrato differenze significative in termini di sicurezza ed efficacia fra argatroban e lepirudina^{3,4} che tuttavia andrebbero considerati alternativi in quanto mentre lepirudina è escreta per via renale e non può essere utilizzata nei pazienti con insufficienza renale argatroban, viceversa, essendo escreto per via epatica non può essere utilizzato nei pazienti con insufficienza epatica.

3.3 Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica

Non sono disponibili RCT e gli unici dati di efficacia si riferiscono a confronti con controlli storici.

Sono presenti 2 studi (ARG-911⁵ e ARG-915⁶) condotti complessivamente su 568 pazienti adulti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) e (trombocitopenia indotta da eparina e sindrome trombotica (heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome, HITTS) effettuati negli Stati Uniti i cui risultati hanno portato all'immissione in commercio del farmaco anche in Europa.

I due studi clinici hanno valutato l'efficacia di argatroban rispetto a controlli storici nella riduzione di un esito composto costituito da morte per tutte le cause, amputazione e nuovi episodi di trombosi.

Le caratteristiche principali dei due studi vengono riassunte di seguito.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Referenza	Studio ARG-911 ⁵				
Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) o con HIT associata a sindrome trombotica (HITTS,)	argatroban 2 microg/kg al minuto ev aggiustato (fino a 10 microg/kg al minuto per mantenere un aPTT a 2 ore di 1,5-3 rispetto la valore al baseline; tempo medio di trattamento: 6 giorni - paz. con HIT: 160 - paz. con HITTS: 144 follow-up: 30 gg	terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale) controlli storici (entro i 4 anni precedenti) - paz. con HIT: 147 - paz. con HITTS: 46 trattati con la follow-up: 37 gg	1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosi entro 37 giorni dal baseline 2°: - morte per tutte le cause - amputazione per tutte le cause - nuova trombosi - raggiungimento di una adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 del valore al baseline) - risoluzione della trombocitopenia	i pazienti sono stati trattati con argatroban 2 microg/kg al minuto ev (HIT) x 5,3 gg o 1,9 microg/kg al minuto (HITTS) per 5,9 gg 1°: argatroban verso terapia standard riduzione stat signific in paz. con HIT (25,6 vs 38,8%) e non stat signific in paz. con HITTS (43,8 vs 56,5%) 2°: - morte per tutte le cause, nuova trombosi: riduzione non stat sign a favore di argatroban per HIT e HITTS - amputazione per tutte le cause: no differenza per HIT e dato peggiore (non stat signific) per HITTS - adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 del valore al baseline): 83% dei paz. con HIT e nel 94% dei paz. con HITTS, entro 4-5 ore - risoluzione della trombocitopenia: migliore con argatroban	effetti avversi più comuni: diarrea (11% dei pazienti con HIT) e dolore (9% dei pazienti con HITTS) effetti avversi correlati al trattamento più comuni: rash, emorragia e porpora (pazienti con HIT, 2% ciascuno) e tromboflebite (pazienti con HITTS, 2%)

Referenza	Studio ARG-915 ⁶				
Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT o HITTS)) NB: in parte, la casistica comprende anche i pazienti dello studio ARG-911	argatroban 2microg/kg al minuto ev (fino a 10 microg/kg min ⁻¹ per mantenere un aPTT a 2 ore di 1,5-3 rispetto al baseline; tempo medio di trattamento: fino a risoluzione clinica o anticoagulazione con altri agenti o 14 giorni - paz. con HIT: 189 - paz. con HITTS: 229 follow-up: 30 gg	terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale) controlli storici - paz. con HIT: 139 - paz. con HITTS: 46 follow-up: 37 gg	1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosi entro 37 giorni 2°: 1. morte per tutte le cause 2. amputazione per tutte le cause 3. nuova trombosi 4. morte per trombosi sono stati inoltre registrati: 1. episodi di sanguinamento 2. adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 verso baseline) 3. var concentrazione di piastrine al 3° giorno	i pazienti sono stati trattati con argatroban 1,7/kg al minuto ev (HIT) x 5,1 giorni o 1,9 microg/kg al minuto (HITTS) per 7,1 giorni esito 1°: differenza stat signific solo per HIT (OR: 0,61, CI95%: 0,39-0,98) esiti 2°: differenza stat sign a favore di argatroban solo per - morte dovuta a trombosi in pazienti con HITTS - nuovi episodi di trombosi in pazienti con HIT o HITTS	episodi di sanguinamento: nessuna differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli per gli episodi maggiori e minori

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

3.4 Eventuali criteri di inclusione ed esclusione dal trattamento con il farmaco valutato

Si ritiene che l'uso di argatroban debba essere destinato ai pazienti con HIT di tipo II e che il suo impiego possa essere complementare a quello di lepirudina (unico principio attivo attualmente disponibile in PTR con la medesima indicazione autorizzata) in quanto argatroban può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale ma non in quelli con insufficienza epatica e lepirudina può essere usato in pazienti con insufficienza epatica ma non in quelli con insufficienza renale.

3.5 Profilo di sicurezza del farmaco

Il programma di valutazione clinica di argatroban è stato molto ampio in quanto fino ad ora sono stati trattati per diverse indicazioni e con differenti dosaggi più di 5000 pazienti e volontari sani.

I dati di sicurezza ottenuti dagli studi sugli altri impieghi clinici sono in linea con quelli ottenuti nei pazienti con HIT di tipo II che derivano prevalentemente dai due studi illustrati precedentemente (studi ARG-911⁵ e ARG-915⁶) che hanno coinvolto complessivamente 568 pazienti.

Come è prevedibile, gli effetti avversi più frequenti sono costituite dalle complicazioni emorragiche. Nelle sperimentazioni cliniche condotte su pazienti con HIT di tipo II trattati con argatroban, l'incidenza di emorragie maggiori era di 31/568 (5,5%) e delle emorragie minori era di 221/568 (38,9%). L'incidenza di emorragie maggiori era di quasi tre volte superiore nei pazienti in cui il livello di aPTT era superiore di oltre tre volte quello iniziale rispetto ai pazienti nei quali il valore dell'aPTT rientrava nell'intervallo terapeutico. La dose di argatroban in pazienti con HIT di tipo II deve essere adattata al fine di raggiungere un livello target di aPTT pari a 1,5-3,0 volte quello iniziale con un eccesso non superiore a 100 secondi.

L'incidenza di effetti indesiderati nelle sperimentazioni cliniche (568 pazienti con HIT di tipo II) possibilmente correlati al trattamento con argatroban è presentata nella tabella di seguito (tratta dalla scheda tecnica del prodotto):

Classificazione sistemica organica	Comune ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)
Infezioni e infestazioni		Infezioni, infezioni delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Disturbi della coagulazione, trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, ipoglicemia, iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Vertigini, cefalea, sincope, ictus, ipotonia, disturbi del linguaggio
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità
Patologie cardiache		Fibrillazione atriale, tachicardia, arresto cardiaco, infarto del miocardio, aritmia sopraventricolare, effusione pericardica, tachicardia ventricolare, ipertensione, ipotensione
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda, emorragie	trombosi, flebite, tromboflebite, tromboflebite superficiale della gamba, shock, ischemia periferica, embolia periferica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Ipossia, embolia polmonare, dispnea, emorragia polmonare, effusione pleurica, singhiozzo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, stipsi, diarrea, gastrite, emorragia gastrointestinale, melena, disfagia, disturbi a carico della lingua
Patologie epatobiliari		Anomalie della funzione epatica, iperbilirubinemia, insufficienza epatica, epatomegalia, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Porpora	Rash cutaneo, aumentata sudorazione dermatite bollosa, alopecia, disturbi cutanei, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria, insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore, affaticamento, reazioni nel sito di applicazione, reazioni nel sito di somministrazione, edema periferico
Esami diagnostici		Diminuzione dei valori della protrombina e del fattore di coagulazione, aumento del tempo di coagulazione,

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

		dei valori dell'aspartato aminotransferasi, dell'alanina aminotransferasi, della fosfatasi alcalina ematica e della lattato deidrogenasi ematica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Secrezione dalla ferita

3.6 Costi del trattamento valutato e confronto con i costi del trattamento standard

Fonte dei dati: accesso al database Farmadati (banca dati aggiornata al 15/06/2009).

Vengono di seguito presentati i costi (calcolati sulla base del prezzo al pubblico) per argatroban e lepirudina. Si allega inoltre uno specchietto esplicativo su come sono stati effettuati i calcoli dei costi (Allegato 1).

ATC5	principio attivo e via di somm.	prodotto	posologia	prezzo al pubblico/conf (€) e fascia rimborsabilità	costo/die (€)*
B01AE03	argatroban ev	Novastan fl 2,5 100 mg/ml	La dose iniziale per i pazienti adulti senza compromissione epatica con HIT di tipo II deve essere di 2 microgrammi/kg/min , da somministrare per infusione continua. La dose va aggiustata sulla base del valore dell'aPTT (che deve essere 1,5-3 volte superiore al valore iniziale). La dose massima consigliata è di 10 microgrammi/kg/min. Sulla base dei risultati degli studi clinici si può considerare che il dosaggio medio sia comunque intorno ai 2 microgrammi/kg/min . La durata massima consigliata per il trattamento è di 14 giorni	357,49 H	329,46
B01AE02	lepirudina ev	Refludan 50 mg polv 10 flac	- 0,4 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa in bolo - seguito da 0,15 mg/kg di peso corporeo/ora come infusione endovenosa continua per 2-10 giorni o più a lungo se clinicamente necessario.	662,41 H	1° giorno (bolo + infusione continua ev): 423,94 dal secondo giorno: 381,55

* per un paziente di 80 kg

3.7 Previsione del numero di pazienti da trattare con il farmaco

Effettuare previsioni relativamente al numero di pazienti candidabili al trattamento con argatroban è piuttosto difficile. Si ritiene che il numero di pazienti con HIT di tipo 2 nella Provincia di Modena non superi i 5-6 all'anno (nel 2008 sono stati trattati 4 pazienti).

4 Letteratura disponibile/citata

1. Tintinalli's Emergency Medicine Chapter 224. Anticoagulants, Antiplatelet Agents, and Fibrinolytics. Jim Edward Weber, F. Michael Jaggi, Charles V. Pollack, Jr. Edizione online, accesso: 15/06/2009
2. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):110S-112S. Erratum in: Chest. 2008;134:473.
3. Haas S. Heparin-induced thrombocytopenia type II: a clinically heterogenous hypercoagulable state requiring prompt intervention. Thromb Haemost 2004; 92(Suppl); 42-5.
4. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with eparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2006; 26:461-8.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

5. Lewis BE, et ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103:1838-43.
6. Lewis BE, et Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163:1849-56.

4. Data della Valutazione : 16 giugno 2009

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Allegato 1. Calcolo del prezzo della terapia con argatroban e con lepirudina

ARGATROBAN

dosaggio medio (microgr/kg/min)	2
peso paziente medio (kg)	80
costo 1 confezione (€)	357,49
mg contenuti in una confezione	250
costo /mg (€)	1,43
dosaggio medio giornaliero (mg/die)	230,4
costo medio giornaliero (€)	329,46

LEPIRUDINA

bolo iniziale (mg/kg)	0,4
dosaggio medio (mg/kg/ora)	0,15
peso paziente medio (kg)	80
costo 1 confezione (€)	662,41
mg contenuti in una confezione	500
costo/mg (€)	1,32
dosaggio medio giornaliero 1° giorno (mg/die)	320
costo medio giornaliero 1° giorno (€)	423,94
dosaggio medio giornaliero dal 2° giorno (mg/die)	288
costo medio giornaliero dal 2° giorno (€)	381,55