

Bivalirudina

Tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP)
Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitari Vall d'hebron
11/05/2006 Cod 04/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectúa la solicitud: Dr.

Servicio: Cardiología

Justificación de la solicitud: Anticoagulante en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con implantación de *stent*, en sustitución de heparina+abciximab en pacientes con antecedentes de trombocitopenia secundaria a la heparina, pacientes con insuficiencia renal, plaquetopenias que no pueden retrasar la ICP y ancianos con elevado riesgo de sangrado.

Fecha recepción de la solicitud: 01/04/2006

Autores: JCJ, LGB

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Bivalirudina

Nombre comercial: Angiox®

Laboratorio: Ferrer internacional

Grupo terapéutico: Inhibidores directos de la trombina

Código ATC: B01AE06

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Receta médica. Uso hospitalario

Vía de registro: EMEA

Tabla I

Presentación y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envases unidades	por	Código	Coste por unidad PVL
Angiox 250 mg viales	10		6503195	420 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

La Bivalirudina es un inhibidor directo, reversible y específico de la trombina, a diferencia de la hurudina que es irreversible. La unión en el extremo carboxiterminal de la trombina produce un cambio conformacional de ésta que impide su acción. La Bivalirudina presenta una actividad anticoagulante dependiente de la dosis y la concentración plasmática prolongando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de protrombina (TP) en el plasma humano. El TTPa es el parámetro fundamental que evalúa la actividad de la bivalirudina.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA: Anticoagulante en pacientes sometidos a ICP (21/09/2004, 20/09/2004)

FDA: Anticoagulante en pacientes con angina inestable sometidos a ICP. Está indicada la asociación opcional de un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIb y en pacientes con o sin riesgo de trombocitopenia secundaria a la heparina (15/01/2005).

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Adultos: inyección intravenosa en bolus a dosis de 0,75 mg/kg de peso corporal, seguido de una infusión intravenosa a una velocidad de 1,75 mg/kg/h durante al menos el tiempo que dure la ICP. Puede alargarse la perfusión hasta 4h después de la ICP.

Si el valor del TTPa 5 minutos después del bolus es inferior a 225s, es necesario una segunda dosis de la bivalirudina en bolus de 0,3 mg/kg.

Características de conservación: Solución reconstituída 24 refrigerada (2-8°C). Solución diluida 24h a temperatura inferior a 25°C. No debe congelarse.

3.4 Farmacocinética.

Destaca una C_{ss} de 12,4µg/ml tras una infusión de 2,5 mg/kg/h. No se une ni a proteínas plasmáticas ni a hemáties. Se distribuye rápidamente en plasma y líquido extracelular con un V_d=0,1L/Kg. Se metaboliza mediante proteasas, incluida la trombina y aproximadamente un 20% se excreta inalterada por la orina. Presenta una t_{1/2} de 25±12 min y un aclaramiento de 3,4±0,5ml/min/kg

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Tabla II

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Bivalirudina	Heparina no fraccionada	Abciximab
Presentación	vial	vial	vial
Posología	0,75mg/kg bolus seguido de PF 1,75 mg/kg/h	65 U/kg bolus	0,25 mg/kg bolus+0,125µg/kg/min
Características diferenciales	La bivalirudina presenta una ventaja en la forma de administración respecto a heparina y abciximab. En los ensayos clínicos realizados, la duración media de la infusión de bivalirudina fue de 0.73h comparado con 12h de abciximab.		

Ventajas ligadas al mecanismo de acción de bivalirudina frente a heparina no fraccionada:

Tabla III

Características diferenciales:	Bivalirudina	Heparina no fraccionada
Inhibición de la trombina	Directa	Indirecta
Inhibición de la trombina activada	Sí	No
Unión a proteínas plasmáticas	No	Sí
Susceptible a inhibidores circulantes	No	Sí
Potencial para activar las plaquetas	No	Sí
Protamina como antídoto	No	Sí

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de los informes de la EMEA y FDA.

El informe de la FDA se basa en el estudio TMC-BIV-01-03 (*REPLACE-2*) y C92-304-1/-2 (*BAT*).

El informe de la EMEA se basa en 3 ensayos clínicos pivotaes: TMC-97-01A/B/C (*CACHET*), TMC-BIV-00-01 (*REPLACE-1*) i TMC-BIV-01-03 (*REPLACE-2*). Todos los ensayos comparan la

bivalirudina con o sin inhibidor de la GPIIb/IIIa *versus* heparina con o sin inhibidor de la GPIIb/IIIa.

4.2. Resultados de los ensayos clínicos

Estudios in vitro: Estos estudios confirman la actividad farmacológica descrita en el apartado de mecanismo de acción.

Estudios Clínicos (EC):

Bivalirudina

- 1- *Estudio Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT) (Bittl JA 2001): Bivalirudina vs Heparina en angioplastia.* Estudio pivotal publicado en el informe de la FDA. Se trata de un EC, a doble-ciego, randomizado, compara bivalirudina (1 mg/kg en bolus IV, seguido de una PF de 2,5 mg/kg/h durante 4h y una de 0,2 mg/kg/h durante 14-20 h) *versus* heparina (175 U/kg en bolus IV, seguido de una infusión de 15 U/kg/h durante 18-24 h) en pacientes sometidos a ICP como tratamiento de la angina inestable. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina antes y después de la ICP. Los resultados mostraron que la bivalirudina reducía significativamente el riesgo de complicaciones isquémicas (porcentaje de pacientes muertos con infarto de miocardio o con RCP a los 90 días: 11,7% bivalirudina vs 20,2% heparina, p=0,003; NNT=11,75, IC 95%: 7,3-30,5), y riesgo de hemorragias (porcentaje de pacientes con hemorragia mayor a los 90 días: 2,4% vs 11,8% p<0,001; NNT=10,7 IC 95%: 7,7-17,4)

Limitaciones del estudio: Se emplean dosis elevadas de heparina, que podrían falsear los resultados.

Bivalirudina + Inhibidores de la GPIIb/IIIa

Tres estudios en los que se basa el informe de la EMEA.

- 1- *Estudio TMC-9701A (CACHET) (Lincoff AM et al. 2002): Bivalirudina+Abciximab vs Heparina (dosis bajas) + Abciximab.*

Se trata de un estudio en fase III, abierto y randomizado en 269 pacientes que comparó bivalirudina combinada con abciximab (0,25 mg/kg en bolus iv, seguido de una perfusión de 0,125 mg/kg/min durante la intervención y hasta 12 h) frente a heparina a dosis bajas combinada con abciximab en pacientes sometidos a ICP. Se trata de un ensayo clínico en 3 fases secuenciales. La fase A tenía como objetivo evaluar la seguridad de la combinación bivalirudina (1 mg/kg-2-5 mg/kg) + abciximab, mientras que en las fases B i C se evalúa la bivalirudina a dosis inferiores (0,5 mg/kg –1,75 mg/kg / 0,75 mg/kg-1,75 mg/kg) combinada con abciximab, en caso necesario. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina. Los resultados mostraron que el fármaco fue igual de seguro en la fase A que la heparina a dosis bajas. Los resultados mostraron en todos los grupos un tiempo de coagulación activada (TCA) superior al control con heparina, sin asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. También se mostró una eficacia similar entre bivalirudina+abciximab y bivalirudina asociado a abciximab en caso necesario. Ninguna de las otras variables presentó diferencias estadísticamente significativas (muerte, infarto de miocardio y revascularización) entre los tratamientos.

Limitaciones del estudio: El tamaño de la muestra no es muy elevado y el análisis por subgrupos lo reduce aún más.

- 2- *Estudio TMC-BIV-00-01 (REPLACE-1) (Lincoff AM et al. 2004): Bivalirudina vs Heparina con un Inhibidor de la GPIIb/IIIa en ambos grupos según criterio del investigador*

Estudio en fase IIIb, abierto, randomizado 1:1, en 1056 pacientes, para comparar la seguridad y eficacia de la bivalirudina (0,75mg/kg en bolus IV antes de la ICP, seguido inmediatamente de

una perfusión de 1,75mg/kg/h durante la intervención) frente a heparina no fraccionada (60-70 U/kg en bolus IV) en pacientes sometidos a una ICP. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina. El 90,9% de los pacientes del grupo estudiado y el 88,7% del grupo control fueron tratados con clopidogrel. Según el criterio de l'investigador y de forma no randomizada, todos podían ser tratados de forma concomitante con un inhibidor de la GPIIb/IIIa. En el análisis de intención de tratar, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables (muerte, infarto de miocardio y revascularización). Esta falta de significación, también se mantuvo al estratificar la muestra en función de utilizar o no un inhibidor de la GPIIb/IIIa. Se obtuvo una ligera tendencia de superioridad por parte del fármaco en estudio sobre la heparina, en relación a las variables de isquemia, así como una reducción del riesgo de hemorragia.

Limitaciones del estudio: El análisis por subgrupos produce una pérdida de potencia estadística. Por otro lado no se randomizó la asociación del inhibidor de la GPIIb/IIIa.

3- *Estudio TMC-BIV-01-03 (REPLACE-2) (Lincoff AM et al. 2003 y Lincoff AM et al. 2004): Bivalirudina+Inhibidor de la GPIIb/IIIa opcional vs heparina no fraccionada + Inhibidor de la GPIIb/IIIa en ICP.*

La descripción del estudio y resultados se incluye en la tabla IV. Este estudio multicéntrico tuvo como objetivo determinar si la bivalirudina (0,75 mg/kg en bolus IV antes de la ICP, seguido de la infusión de 1,75 mg/kg/h durante la intervención), asociado a un inhibidor de la GPIIb/IIIa de forma opcional (en caso de que fuera necesario durante la ICP) podría proteger de los efectos isquémicos y de las complicaciones hemorrágicas de la intervención respecto al tratamiento de heparina a dosis bajas (65 U/kg en bolus IV previo a la ICP) + inhibidor de la GP IIb/IIIa de forma rutinaria. Los fármacos de este grupo utilizados fueron abciximab (0,25 mg/kg en bolus IV + 0,125 µg/kg/min durante 12 h) o eptifibatide (dos bolus de 180 µg/kg + 2 µg/kg/min durante 18 h). Todos los pacientes se trataron con aspirina, y en el grupo de bivalirudina, sólo un 7,2% recibieron un inhibidor de la GPIIb/IIIa.

Los resultados de este estudio se recogen en dos publicaciones diferentes:

REPLACE –2: 30 días post-ICP

Tabla IV

Referencia: Lincoff AM Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. JAMA 2003; 298:853-863.					
Estudio fase IIIb, doble-ciego, randomizado					
Nº de patients: 6.010					
Randomización: Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control (2.994/3.008)					
Criterios de inclusión: Pacientes >21 años sometidos a una ICP con una técnica aprobada					
Criterios de exclusión: ICP realizada como terapia de reperfusión para infarto de miocardio agudo, hipertensión mal controlada, estenosis de severidad superior al 50% no protegida por un bypass, embarazo, ICP en el mes previo, hemorragia interna activa, cirugía, trauma o hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en 6 meses, hemorragia intracranial previa, paquetas <100x10 ³ , insuficiencia renal (creatinina >353,6 µmol/L) o hemodiálisis. Pacientes tratados con warfarina, y heparina no fraccionada (6 horas previas), heparinas de bajo peso molecular (8 horas previas), bivalirudina (24 horas previas), abciximab (7 días previos), eptifibatide o tirofiban (12 horas previas).					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio (a los 30 días post-ICP)	Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (nº pac)= 2.994	Tratamiento control: Heparina + Inh GP IIb/IIIa N (nº pac)=3.008	RAR Diferencia de Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal % pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización urgente o hemorragia mayor	9,2%	10%	-0,8%	0,32	-

Resultados secundarios de interés					
% pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización urgente	7,6%	7,1%	+0,5%	0,40	-
% pacientes muertos	0,2%	0,4%	-0,2%	0,26	-
% pacientes con infarto de miocardio	7,0%	6,2%	0,8%	0,23	
% pacientes revascularización urgente	1,2%	1,4%	-0,2%	0,44	
% pacientes con hemorragia mayor	2,4%	4,1%	-1,7% (-2,6 a -0,8)	<0,001	59 (39 a 125)

Los resultados muestran en la variable principal, una no inferioridad de la bivalirudina combinada con un inhibidor de la GPIIb/IIIa opcional, respecto a heparina asociada también a este fármaco de forma fija. Aunque se muestra una ligera tendencia a una mayor incidencia de infarto de miocardio en el grupo bivalirudina, esta diferencia puede compensarse con una menor incidencia de hemorragia (2,4% bivalirudina vs 4,1% heparina). En el apartado 5 se comentan los efectos adversos.

REPLACE-2: resultados a largo plazo

Se realiza un análisis estadístico: mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Tabla V

Referencia: Lincoff AM Long-term efficacy of Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with Heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. REPLACE-2 Randomized trial JAMA 2004; 292:696-703.				
Resultados				
Variable evaluada en el estudio (al los 6 meses post-ICP)	Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (nº pac)=2.994	Tratamiento control: Heparina + Inh GP IIb/IIIa N (nº pac)=3.008	Hazard ratio (IC 95%)	p
Resultado principal % pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización	18,8%	17,5%	1,08 (0,96 a 1,22)	0,21
Resultados secundarios de interés				
% pacientes muertos	1,0%	1,4%	0,70 (0,43 a 1,14)	0,15
% pacientes con infarto de miocardio	8,2%	7,4%	1,12 (0,93 a 1,34)	0,24
% pacientes con revascularización urgente	3,5%	3,4%	1,02 (0,78 a 1,35)	0,87
Variable evaluada en el estudio (en un año post-ICP)				
% pacientes muertos	1,9%	2,5%	0,78 (0,55 a 1,11)	0,16

A los 6 meses no se observan diferencias estadísticamente significativas en la variable de mortalidad, riesgo de infarto de miocardio y revascularización. En la supervivencia al año si se observa una ligera tendencia a una menor mortalidad en el grupo tratado con bivalirudina, aunque no alcanza significación estadística, pero de mayor significación que la supervivencia a los 30 días.

Limitaciones del estudio: Principalmente, los resultados de supervivencia pueden alterarse porque la población seleccionada es de bajo riesgo trombótico (tabla IV).

4.3 Evaluación de fuentes secundarias

Algunos autores recomiendan la bivalirudina para pacientes con antecedentes trombóticos y con mayor riesgo de hemorragias (*Prescrire* 2005, *Medical letter Drugs Ther* 2005), aunque los estudios no concluyan un mayor beneficio-riesgo del fármaco respecto a heparina y abciximab. Sí que presenta variaciones significativas en el mecanismo de acción (*PAM* 2005).

Guías de práctica clínica:

Según la guía de la *Sociedad Europea de Cardiología*, en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, se recomienda administrar bivalirudina en:

- Sustitución a heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (\pm inhibidores de la GPIIb/IIIa) para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas (Grado IIa C).
- Sustitución a heparina no fraccionada en trombocitopenia inducida por heparina (Grado I C)

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, el efecto adverso más frecuente fue el dolor de espalda. En la tabla VI se expone la incidencia comparada de efectos adversos a los 30 días post-administración en el estudio REPLACE-2.

Tabla VI

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tratamiento estudio do: Bivalirudina N (nº pac)=2.914	Tratamiento control: Heparina + Inhib GP IIb/IIIa N (nº pac)=2.987	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P
% pacientes con:				
- Dolor de espalda	9,2%	8,8%	0,4% (-1,1 a 1,9)	NS
- hipotensión	3,1%	4,0%	-0,9% (-1,8 a 0,1)	NS
- Dolor de cabeza	2,6%	2,8%	-0,2% (-1,0 a 0,6)	NS
- nauseas	19,2%	6,1%	13,1 (11,4 a 14,8)	NS
- dolor	3,4%	2,4%	1,0% (0,1 a 1,8)	NS
- dolor en el punto de inyección	2,7%	2,7%	0,1% (-0,8 a 0,9)	NS
- fiebre	1,0%	0,5%	0,5% (0,0 a 0,9)	NS
- dolor en el tórax	2,3%	2,3%	0,0% (-0,7 a 0,8)	NS
- dolor abdominal	1,0%	0,8%	0,2% (-0,3 a 0,7)	NS
- dolor en pelvis	0,1%	0,1%	-0,1% (-0,2 a 0,1)	NS
- angina de pecho	5,3%	5,2%	0,1% (-1,0 a 1,2)	NS
- bradicardia	1,2%	1,2%	0,0% (-0,6 a 0,5)	NS
- hipertensión	1,2%	1,0%	0,2% (-0,4 a 0,7)	NS
- síncope	0,9%	0,7%	0,2% (-0,3 a 0,6)	NS

Entre las reacciones adversas, clasificadas en función de la frecuencia, se notificaron hemorragia menor (muy frecuente $\geq 1/10$) y menor (frecuente, $\geq 1/100$ i $<1/10$). El resto fueron poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ i $<1/100$): trombocitopenia, anemia, reacción alérgica, dolor de cabeza, taquicardia ventricular, angina de pecho, bradicardia, trombosis, hipotensión, hemorragia, trastorno o anomalía vascular, nauseas y vómitos, dolor de espalda, hemorragia en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección y dolor torácico.

5.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

En el estudio REPLACE II se definen como objetivos diferentes tipos de complicaciones hemorrágicas en la metodología del ensayo. En la tabla VII se observa una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo tratado con bivalirudina (2,4%) respecto al grupo control (4,1%) con diferencias estadísticamente significativas. Si se desglosa la variable hemorragia mayor en diferentes tipos de hemorragia, se observa un predominio de las diferencias significativas en relación a las hemorragias menores; punto de inserción y gastrointestinales. La incidencia de trombocitopenia fue menor entre los pacientes tratados con bivalirudina respecto a los tratados con heparina y abciximab.

Referencia: Estudio TMC-BIV-01-03(REPLACE II)

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (nº pac)	Tratamiento control: Heparina + Inh GP IIb/IIIa N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NND (IC 95%)
Resultado principal de seguridad % pacientes con hemorragia mayor	2,4% (2.993)	4,1% (3.008)	-1,7% (-2,6 a -0,8)	<0,001	59 (-125 a -39)
Intracraneal	0,0% (2.993)	0,1% (3.008)	-0,1% (-0,1 a 0,1)	>0,99	-
Retroperitoneal	0,2% (2.993)	0,5% (3.008)	-0,3 (-0,6 a 0,0)	0,06	-
En punto de inyección	0,8% (2.993)	2,5% (3.008)	-1,6 (-2,3 a -1,0)	<0,001	62 (44 a 100)
Gastrointestinal	0,1% (2.993)	0,6% (3.008)	-0,5 (-0,8 a -0,2)	0,003	216 (125 a 500)
Genitourinaria	0,0% (2.993)	0,2% (3.008)	-0,2 (-0,1 a 0,1)	0,13	-
Relacionada con cirugía cardiaca	0,6% (2.993)	0,6% (3.008)	0,0 (-0,4 a 0,4)	0,88	-
Hemorragia menor	13,4 % (2.993)	25,7% (3.008)	-12,3(-14,3 a -10,3)	<0,001	9 (7 a 10)
Criterios de sangrado según TIMI*: Hemorragia mayor	0,6 % (2.993)	0,9% (3.008)	-0,3 (-0,2 a 0,7)	0,03	-
Hemorragia menor	1,3% (2.993)	3,0% (3.008)	-1,7 (-2,5 a 1,0)	<0,001	59 (40 a 100)
Transfusiones	1,7% (2.993)	2,5% (3.008)	-0,8 (-1,6 a -0,1)	0,02	117 (63 a 1.000)
Trombocitopenia:					
Plaquetas < 100 x 10 ³ /µl	0,7% (2.868)	1,7% (2.868)	-1,0% (-1,6 a -0,5)	<0,001	101 (66 a 221)
Plaquetas < 50 x 10 ³ /µl	0,3% (2.868)	0,7% (2.868)	-0,4% (-0,1 a 0,0)	0,03	274 (142 a 3804)

*Las hemorragias mayores y menores según la clasificación TIMI son mutuamente excluyentes.

Tabla VII

5.3. Precauciones de empleo en casos especiales

Contraindicaciones:

- Hemorragia activa o riesgo elevado de hemorragia debido a trastornos de la hemostasia y/o trastornos de la coagulación irreversibles
- Hipersensibilidad conocida a la bivalirudina o alguno de los excipientes del producto, o a las hirudinas
- Hipertensión incontrolada grave y endocarditis bacteriana subaguda
- Insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular <30ml/min) y en pacientes dependientes de diálisis

5.4. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No se ha notificado hasta el momento ningún error de medicación relacionado con el fármaco. Conviene distinguirlo de otra hirudina, la lepirudina, otro antiacoagulante incluido en la Guía farmacoterapéutica del Hospital pero que carece de indicación en ICP.

Deben extremarse la precauciones, en la programación de la bomba de perfusión, para evitar sobredosificaciones.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas			
	Fármaco		
	Bivalirudina 250 mg vial	Heparina 5.000 U	Abciximab 10 mg vial
Precio unitario (PVL) *	436,8 €	0,8 €	258,28 €
Posología [†]	0,75mg/kg bolus + 1,75mg/kg/h	65 U/kg en bolus	0,25mg/kg bolus + 0,125µg/kg/min
Dosis por ICP ^{**}	60+70= 130 mg	5.200 UI	20+7,2=27,2mg
Número de viales	1-2 ^{**}	2 de 5.000 UI	3
Coste tratamiento completo	436,8 € - 873,6 €	1,6 €	
Coste asociado ^{***}	77,4€	-	774,8 €
Coste total	514,2 €* - 951,0€		776,4 €
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia	-262,2€ +174,6€		

* Duración media de las infusiones: Bivalirudina (0,5 h) y abciximab (12 h) Consideramos un paciente de 80 kg
 **Si se prolonga 3 horas más.
 ***Se considera el coste adicional considerando la asociación de abciximab en un 10% de los casos (según resultados del REPLACE-II será un 7%)
 Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Tabla VIII

6.2. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Según la solicitud, en nuestro hospital se tiene previsto utilizar en unos 80 pacientes anualmente. La tabla IX muestra el coste anual que puede representar.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas		
	Fármaco	
	Bivalirudina	Heparina + Abciximab
Coste anual en el nuestro hospital	41.136€ - 76.080€	62.112,0€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-20.976€ / +13.968€	

Tabla IX

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Las ICP como la angioplastia e implantación de un *stent*, incrementan el riesgo de trombosis. Actualmente para la prevención de esta complicación se utiliza la heparina no fraccionada y en aproximadamente un 10 % de los caso se incluye abciximab. Los datos extraídos de los ensayos clínicos disponibles destacan:

- El ensayo BAT compara con dosis elevadas de heparina. CACHET y REPLACE 1 no incluyen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados.

- El REPLACE-2, con una metodología aceptable, se evidencia una no inferioridad de bivalirudina respecto heparina + inhibidor de la GPIIb/IIIa en términos de eficacia, se excluyeron se incluyen pacientes de bajo riesgo de complicación isquémica y trombótica (tabla IV); está pendiente la publicación del ensayo clínico *ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Interventional Triage strategy)* que incluye pacientes de alto riesgo trombótico pero para una indicación diferente.
- Desde el punto de vista de seguridad, en REPLACE II (tabla VII), la diferencia en cuanto a la incidencia de complicaciones hemorrágicas es estadísticamente significativa a favor de bivalirudina, aunque el NND presenta un valor de 59. También la proporción de transfusiones realizadas fue mayor en el grupo tratado con heparina + inhibidor de la GPIIb/IIIa respecto a bivalirudina, siendo estadísticamente significativa. También se demostró una menor incidencia de trombocitopenia en los pacientes tratados con el fármaco respecto al control.
- La bivaluridina presenta mayor incidencia de náuseas respecto a la heparina.
- No hay antídoto en caso de hemorragia grave por bivalirudina.
- Los costes de bivalirudina respecto a la asociación heparina + abciximab son inferiores

Según la información disponible bivalirudina no puede sustituir a heparina sistemáticamente en todos los pacientes sometidos a ICP. Se recomienda su inclusión en la GFT del hospital solo para pacientes que presenten antecedentes de trombocitopenia secundaria a heparina. También podría ser útil en pacientes con alto riesgo de hemorragia (insuficiencia renal, plaquetopenia sin posibilidad de retraso de la ICP, acceso difícil y ancianos), aunque los resultados hasta el momento son limitados.

7.2 Indicaciones y servicios aprobados.

Pacientes con antecedentes de trombocitopenia secundaria a heparina. Pacientes con alto riesgo de sangrado

Servicio de Cardiología: Sección de Hemodinámica.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Bivalirudina. Informe de registro de la EMEA.
- 2- Bivalirudina. Informe de registro de la FDA.
- 3- Bivalirudina. Ficha técnica del producto
- 4- Bittl JA et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. Bittl JA, *Am Heart J* 2001; 142:952-959)
- 5- Lincoff MA et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: Results of the comparison of abciximab complications with hirulog for ischemic events trial (CACHET). *Am Heart J* 2002; 143:847-853.
- 6- Lincoff AM et al. Comparison of Bivalirudin versus Heparin during percutaneous coronary intervention (the randomized evaluation of PCI linking Angiomax to reduced clinical events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004;93:1092-1096.
- 7- Lincoff AM Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003; 298:853-863.
- 8- Lincoff AM Long-term efficacy of Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with Heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. REPLACE-2 Randomized trial. *JAMA* 2004; 292:696-703.
- 9- Bivalirudine (Angiox), en cas d'intervention coronaire percutanée: pas d'avantage sur l'héparine. *Rev Prescrire* 2005; 25(265):651.

- 10- Nuevos medicamentos comercializados en Espanya: Bivalirudina. *PAM*; 2005:286.
- 11- Fàrmacos para intervenciones coronarias percutáneas. *Med Lett Drugs Ther* 2005; XXVII:1-2.
- 12- Bivaluridin. Australian prescriber. *Aust Prescr* 2005; 28 :75-9.
- 13- Popman JJ et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):321S-336S.
- 14- Silber S. Et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart J* 2005; 26:804-47.