

# FONDAPARINUX en Síndrome Coronario Agudo

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
30.4.2009

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Fondaparinux

### Indicación clínica solicitada:

- Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en pacientes en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (<120 min).
- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (AIMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.

**Autores / Revisores:** Manuel Cardenas Aranzana<sup>1</sup>, Rocio Asensi Diez<sup>2</sup>, Jose Cabeza Barrera<sup>3</sup>.  
1 Hospital Reina Sofía (Cordoba), 2 Hospital de Osuna (Sevilla), 3 Hospital San Cecilio (Granada).

Revisado por el Comité Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos en Andalucía (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Fondaparinux

**Nombre comercial:** Arixtra<sup>®</sup>

**Laboratorio:** Glaxo Smithkline

**Grupo terapéutico.** Denominación: Otros antritrombóticos **Código ATC:** B01AX

**Vía de administración:** Subcutáneo

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA (4%)
Arixtra 2.5 mg/0.5 ml solución inyectable, jeringa precargada	10 jeringas	897983	138.06 €	9.19 €

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

**4.1 Mecanismo de acción.** Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (ATIII). Por su unión selectiva a la ATIII, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la ATIII. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A la dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de prolongación del TTPA.

Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

#### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

##### **AEMyPS:**

- Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en pacientes en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min.)
- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.

##### **EMEA:**

- Tratamiento de angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (SCASEST) en pacientes en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (<120 min).
- Tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no han recibido otra terapia de reperfusión.

**FDA:** no aprobado.

El fondaparinux dispone en España de otras indicaciones que no son objetivo del presente informe:

- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.
- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer
- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas.

#### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

##### **Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)**

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el

diagnóstico, y se continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica local, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en AI/IMSEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

### **Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)**

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de fondaparinux se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica local, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

En pacientes con IMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de bypass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

#### **Forma de administración**

- Administración subcutánea

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

- Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con IMCEST)

La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una minibolsa de volumen pequeño (25 ó 50 ml) de suero salino 0,9%. No eliminar la burbuja de aire de la jeringa precargada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento. La vía intravenosa utilizada debe lavarse bien con suero salino después de administrar la inyección con el fin de asegurar que todo el medicamento se ha administrado. Si se administra fondaparinux utilizando una mini-bolsa, la perfusión se debe realizar durante 1 a 2 minutos.

## **4.4 Farmacocinética.**

### **Absorción**

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %).

### **Distribución.**

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une in vitro elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la ATIII, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

### **Metabolismo**

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) in vitro. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos in vivo por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

### **Excreción/Eliminación**

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos.

Fondaparinux se excreta del 64 al 77% por vía renal en forma de compuesto inalterado.

### **Poblaciones especiales**

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de dosificación en caso de insuficiencia renal siempre que el  $ClCr > 20$  ml/min). En caso de  $< 20$  ml/min no debe administrarse.

Insuficiencia hepática: No precisa ajuste de dosis. En caso de insuficiencia hepática grave debe emplearse con precaución.

### **4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.**

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares</b>		
Nombre	Fondaparinux (Arixtra®)	Enoxaparina (Clexane®)
Presentación	Jeringa precargada de 2.5 mg/0.5 ml	Jeringa precargada de 20,40,60,80,90,100,120 y 150 mg
Posología	2,5 mg c/24 h sc (1ª dosis SCACEST IV)	1 mg/Kg c/12 h
Características diferenciales	Mecanismo de acción Ver informe	Mecanismo de acción Ver informe

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Bibliografía aportada por CADIME y búsqueda bibliográfica en PUBMED con los siguientes criterios de búsqueda: "fondaparinux", "síndrome coronario agudo (SCA)", "pivotal trials". Se han publicado 6 ensayos clínicos en SCA, cuatro de fase II (PENTUA, PENTALYSE, ASPIRE Y ACT 2445) y 2 de fase III: OASIS-5 en pacientes con AI/SCASEST (UA/IMSEST)\* y OASIS-6 en pacientes con SCACEST (IMCEST)\*

\* Se utilizarán las siglas AI/SCASEST para referirnos al síndrome coronario agudo incluyendo angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) y SCACEST para el síndrome coronario agudo incluyendo infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)

**5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

**Tabla 1.**

**Referencia: The fifth organization to assess strategies in acute coronary syndrome. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006 354; 14: 1464-76.**

**-Diseño:** Multicéntrico, fase III, randomizado, doble ciego. Estudio de no inferioridad  
**-Nº de pacientes:** 20.078 pacientes con AI/IMSEST incluidos dentro de las 24 h siguientes a la aparición de síntomas.  
**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** El tratamiento del grupo activo fue 2.5 mg de fondaparinux c/24 h por inyección sc hasta el alta o un máximo de 8 días (lo que ocurra antes) frente a enoxaparina 1 mg/Kg c/12 h por inyección sc de 2 a 8 días o hasta que el paciente estuviese clínicamente estable.  
**-Criterios de inclusión:** pacientes que cumplieran 2 de los 3 criterios siguientes: al menos 60 años de edad, niveles elevados de troponina o CMBK (isoenzima creatinín quinasa MB) o cambios en el electrocardiograma indicativos de isquemia.  
**-Criterios de exclusión:** Contraindicación de heparina de bajo peso molecular, fallo agudo hemorrágico reciente, niveles de creatinina sérica de al menos 3 mg/dl.  
**-Pérdidas:**  
**-Tipo de análisis:** Ensayo por intención de tratar (ITT) y por protocolo (Pacientes tratados). El fondaparinux se consideraría no inferior a enoxaparina si el límite superior del IC95% de la razón de riesgo (HR) no superaba el valor delta de 1.185. Si dicho límite no superaba el valor 1, fondaparinux se consideraría estadísticamente superior a la enoxaparina. La interacción entre subgrupos se analizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de COX..

**Resultados**

<b>Variable principal en el estudio</b>	<b>Grupo Fondaparinux N=10.057</b>	<b>Grupo enoxaparina N=10.021</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
<b>Muertes o infarto de miocardio (IM) o isquemias refractarias (I-re) hasta el 9º día incluido</b>						
1-. Análisis por ITT	579 (5.8%)	574 (5.7%)	0.1%	1.01(0.90-1.13)	----	
2-. Análisis por protocolo	566 (5.7%) (N=9862)	561(5.7%) (N=9840)	0%	1.01(0.9-1.13)	P de no inferioridad 0,003	
<b>Variable principal (muerte o IM o I-re) a distintos tiempos</b>						
<b>Día 14</b>	658 (6,5%)	701 (7,0%)		0,94 (0,84 a 1,04)	0,220	---
<b>Día 30</b>	806 (8,0%)	865 (8,6%)		0,93 (0,84 a 1,02)	0,126	---
<b>Día 90</b>	1044 (10,4%)	1112 (11,1%)		0,93 (0,86 a 1,02)	0,110	---
<b>Día 180</b>	1223 (12,2%)	1309 (13,1%)		0,93 (0,86 a 1,00)	0,063	--
<b>Resultados secundarios de interés (ITT)</b>	<b>Grupo Fondaparinux N=10.057</b>	<b>Grupo enoxaparina N=10.021</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
<b>MUERTE</b>						
Día 9	1.8%	1.9%	0.1	0.95(0.77-1.17)	---	---
Día 30	2.9%	3.5%	0.6 (0.1-1.1)	0.83(0.71-0.97)	0.02	167 (91-1000)
Día180	5.8%	6.5%	0.7(0-1.3)	0.89(0.80-1.00)	0.05	---
<b>MUERTE/IM/ACVA</b>						
Día 9	4.3%	4.5%	0.2	0.97(0.85-1.11)	0.67	--
Día 30	6.7%	7.5%	0.8(0.1-1.5)	0.89(0.80-0.98)	0.02	120(67-1000)
Día180	11.3%	12.5%	1.3(0.4-	0.89(0.82-	0.007	80(48-150)

			2.1)	0.97)		
<b>HEMORRAGIA MAYOR</b>						
Día 9	2.2%	4.1%	2(0.4-2.1)	0.52(0.44-0.61)	<0.001	52(42-67)
Día 30	3.1%	5.0%	1.8(1.3-2.4)	0.62(0.54-0.72)	<0.001	55(42-77)
Día180	4.3%	5.8%	1.5(0.9-2.1)	0.72(0.64-0.82)	<0.001	66(48-112)

- Los resultados confirman la no inferioridad en la variable de eficacia muerte/IM/isquemia refractaria, con tendencia numérica a mejorar la mortalidad en el brazo de fondaparinux a los 30 días y al final del estudio. Esta diferencia, aunque con significación estadística, ofrece un RAR y NNT modestos.
- El brazo de fondaparinux registró menor incidencia de hemorragias:  
Hemorragia fatal: 7 vs 22, p=0.005  
Hemorragia grave: 70 vs 126, HR=0.55 (IC95%=0.41-0.74, P<0.001)  
También menor tasa de hemorragias graves en el subgrupo de pacientes con CICr<30ml/min
- Los pacientes con hemorragia mayor tenían tasas más altas de mortalidad (13.2% vs 2.8%), reinfarto (11.9% vs 3.6%) o ACVA (3.5% vs 0.7%), estadísticamente significativas, a los 30 y 180 días que los pacientes sin hemorragia mayor o con hemorragias menor. Esto sucedía de forma análoga en la comparación de hemorragia mayor vs no hemorragia.
- Pacientes con ICP. En ellos las diferencias se constataban de nuevo en cuanto a la incidencia de hemorragias mayores, siendo de un 2.2% en el brazo de fondaparinux vs un 5% en el de enoxaparina (HR=0,43; IC95%: 0,33-0,57).

### Discusión y Conclusiones

- Fondaparinux ha demostrado la no inferioridad a enoxaparina en la variable de eficacia compuesta de muerte, infarto miocardio e isquemia refractaria. Al mismo tiempo demuestra menor incidencia de hemorragia. A este resultado los autores le otorgan relevancia ya que la mayor incidencia de hemorragias, especialmente las graves se asocia con mortalidad.
- El resultado de mortalidad es estadísticamente significativo y favorable a fondaparinux a los 30 y 180 días, aunque numéricamente es pequeño y con un NNT alto, por lo que los resultados de beneficio absolutos son reales pero moderados.
- En la medicación concomitante que reciben en el hospital los pacientes tras la randomización, ambos grupos están balanceados salvo en el tratamiento con heparina no fraccionada. En el grupo de fondaparinux la recibieron un 22% frente a un 31.2% en el de enoxaparina. No se conoce si esto ha podido tener repercusión en la mayor incidencia de hemorragias encontradas.

### Tabla 2.

**Referencia: Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute-segment elevation myocardial infarction: The Oasis-6 Randomized Trial. JAMA 2006; 295(13): 1519-1530.**

**Diseño:** Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos. A criterio del investigador el paciente era asignado antes de la randomización a uno de los siguientes grupos: (ver más abajo)

**-Nº de pacientes:** 12092 pacientes con IMCEST incluidos en las 24 h siguientes. Esta ventana de tiempo se acortó a menos de 12 h después de haberse incluido aproximadamente 4.300 pacientes.

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

**Estrato 1:** No indicación para HNF (heparina no fraccionada); pacientes que iban a recibir un trombolítico no específico para fibrina (estreptoquinasa, uroquinasa). Tratamiento grupo activo: fondaparinux 2,5 mg en bolo iv seguido de 2,5 mg c/24 h sc durante 8 días o hasta el alta. Tratamiento grupo control: placebo con la misma pauta posológica que fondaparinux.

**Estrato 2:** Indicación para HNF. Dentro de este estrato se distinguió:

- Pacientes que iban a recibir un trombolítico específico para fibrina (alteplasa, reteplasa, tenecteplasa) o no candidatos a reperfusión (ICP o trombolisis). Tratamiento grupo activo: fondaparinux 2,5 mg en bolo iv 15 min antes de trombolisis seguidos de 2,5 mg c/24 h sc durante 8 días o hasta el alta. Tratamiento grupo control: HNF 60 UI/Kg (máx 4.000 UI) bolo iv seguido de 12 UI/Kg/hora (máx 1000 UI/h) durante 24-48 h y placebo de fondaparinux hasta el 8º día.
- Pacientes que iban a recibir ICP primaria. Tratamiento grupo activo: fondaparinux 2,5 mg o 5 mg en bolo iv seguido de 2,5 mg c/24 h sc durante 8 días o hasta el alta. Tratamiento grupo control: HNF 65-100 UI/Kg bolo

iv (dependiendo de si se usaban inhibidores GPIIb/IIIa) justo antes de ICP seguido de placebo c/24 h sc durante 8 días o hasta el alta.

- Pacientes que iban a recibir ICP no primaria (cateterización electiva o de rescate). Se mantenía el ciego si la ICP se podía retrasar 24 h tras la última dosis de fondaparinux/placebo o 3 h tras la última perfusión de HNF/placebo. Tras el procedimiento la infusión heparina/placebo se suspendía. La siguiente inyección fondaparinux/placebo sc se producía a las 18-24 h de la dosis previa y al menos 3 h después de retirar el catéter. El uso de inhibidores GPIIb/IIIa tras ICP era a criterio del investigador.

Si cirugía CABG, el fármaco del estudio se suspendía las 24 h antes y hasta 48 h después de la cirugía.

Tratamiento:

Estrato 1: Fondaparinux 2,5 mg c/24 h hasta máx 8 días vs. placebo.

Estrato 2: Fondaparinux 2,5 mg c/24 h hasta máx 8 días vs. placebo + HNF en bolo a dosis de 60 UI/Kg seguido de una infusión de 12 UI/Kg durante 24-48 h.

**-Criterios de inclusión:**

**-Criterios de exclusión:** Se excluyeron aquellos pacientes con contraindicaciones de anticoagulación (alto riesgo de hemorragia y/o en tratamiento con anticoagulantes orales -ACO- y aquellos con niveles de creatinina >3 mmol/L.

**-Pérdidas:**

**-Tipo de análisis:** Todos los randomizados para la eficacia y seguridad. Población tratada "as treated" recibió el tratamiento adjudicado para seguridad. No se realizó análisis por protocolo. El fondaparinux se consideraría superior al tratamiento habitual si el límite superior del IC95% de la razón de riesgo (Hazard ratio) no superaba la unidad. La interacción entre subgrupos se analizó mediante un modelo de riesgo.

	Todos los randomizados N=12.092		Estrato 1 HNF no indicada		Estrato 2 HNF indicada	
<b>Variable principal de eficacia: Mortalidad o reinfarcto en los 30 días tras infarto de miocardio</b>						
	Fondaparinux N=6036	Control N=6056	Fondaparinux N=2823	Control N=2835	Fondaparinux N=3213	HNF N=3221
Todos	584 (9,7%)	675 (11,2%)	318 (11,3%)	396 (14,0%)	266 (8,3%)	279 (8,7%)
NNT	-68 (-39 a -250)		-37 (-23 a -100)		-----	
HR (IC 95%)	0,86 (0,77-0,96)		0,80 (0,69-0,93)		0,94 (0,79-1,11)	
p	0.008		0.003		0.460	
<b>VARIABLES SECUNDARIAS: Muerte o reinfarcto a los diferentes tiempos</b>						
Tiempo	Fondaparinux N=6036	Control N=6056	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 9	443 (7,3%)	536 (8,9%)	0,82 (0,73-0,93)	-1,5	0,003	67 (41 a 201)
Día 30	584(9,7%)	675 (11,1%)	0,86 (0,77-0,96)	-1,5	0,008	68 (39-251)
Día 90	683(11,3%)	796 (13,1%)	0,85 (0,77-0,94)	-1,8	0,002	55 (34 a 143)
Día 180	756(12,5%)	855 (14,1%)	0,88 (0,79-0,97)	-1,6	0,008	63 (36-251)
<b>Estrato 1 vs. placebo</b>	<b>N=2823</b>	<b>N=2835</b>				
Día 9	240 (8,5%)	314 (11,1%)	0,76 (0,64-0,90)	-2,6	0,001	39 (25 a 101)
Día 30	318 (11,3%)	396 (14,0%)	0,80 (0,69-0,93)	-2,7	0,003	37 (23-101)
Día 90	369 (13,1%)	453 (16,0%)	0,83 (0,72-0,95)	-2,9	0,008	35 (22 a 91)
Día 180	414 (14,7%)	469 (16,5%)	0,87 (0,77-1,00)	-1,9	0,046	----
<b>Estrato 2 vs. HNF</b>	<b>N=3213</b>	<b>N=3221</b>				
Día 9	203 (6,3%)	222 (6,9%)	0,91 (0,75-1,10)	-0,6	0,330	----
Día 30	266 (8,3%)	279 (8,7%)	0,94 (0,79-1,11)	-0,4	0,460	-----
Día 90	314 (9,8%)	355 (11,0%)	0,87 (0,75-1,02)	-1,2	0,077	-----
Día 180	342 (10,6%)	386 (12,0%)	0,87 (0,75-1,01)	-1,3	0,069	-----

--	--	--	--	--	--	--

La diferencia en los resultados de muerte/reinfarto, muerte y reinfarto no fueron significativas en el estrato 2, y sí lo fueron en el estrato 1.

Estrato 1: La variable principal, muerte/reinfarto en el día +30 fue del 11,3% en fondaparinux vs 14% en placebo (p=0.003)

Estrato 2: La variable principal, muerte/reinfarto en el día +30 fue del 8,3% en fondaparinux vs 8,7% con HNF (NS)

#### Otros resultados:

- Hay una disminución de un 19% en el HR en la muerte/reinfarto día 30 (HR:0.80; 0.65-0.98) en los pacientes que se tratan con fondaparinux que no recibieron terapia de reperfusión. (La tasa de muerte/reinfarto en fondaparinux es 12.2% frente a un 15.1% en el de placebo/HNF).
- Hay una disminución de un 21% en el HR en la muerte/reinfarto día 30 (HR:0.79; 0.68-0.92) en los pacientes que se tratan con fondaparinux que recibieron trombolíticos. (La tasa de muerte/reinfarto en fondaparinux es 10.9% frente a un 13.6% en el de placebo/HNF).
- No hay beneficio de fondaparinux frente a HNF en los pacientes sometidos a ICP
- En los pacientes que no se someten a ICP, no se observa beneficio a los 9 ni a los 30 días. El beneficio se observa a los 90 y 180 días

#### Discusión y Conclusiones

- En los pacientes del estrato 1 y en aquellos del estrato 2 salvo aquellos a quienes se realizó ICP, fondaparinux logra una reducción moderada de la mortalidad y reinfarto sin que se produzcan más hemorragias
- Los pacientes que se le realizan ICP tuvieron más complicaciones coronarias con Fondaparinux, aunque las tasas de mortalidad o IM fueron similares.

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### ESTUDIO OASIS-5

En el estudio OASIS-5 la variable principal de eficacia fue la incidencia de mortalidad/isquemia refractaria o infarto de miocardio en los 9 días siguientes a la aleatorización. Las variables secundarias estaban constituidas por: una variable combinada hasta el día 30 y 180, la primera ocurrencia de mortalidad o IM hasta los días 9, 14, 30, 90 y 180 y la incidencia de cualquier componente de la variable compuesta por separado en los días 9, 30 y 180.

Se alcanza el objetivo de **no inferioridad** de fondaparinux respecto a enoxaparina. Ya que a los 9 días la variable combinada se produjo aproximadamente en el mismo número de pacientes en el grupo fondaparinux vs. enoxaparina (5,8% y 5,7% respectivamente). El valor delta establecido para demostrar la no inferioridad fue de 1.185

#### Variables secundarias

Respecto a los resultados de variables de eficacia y seguridad con fondaparinux persistieron a lo largo de 6 meses de estudio.

En el día 30 la incidencia de todas las causas de mortalidad se redujo significativamente de 3.5% a 2.9% (fondaparinux vs. enoxaparina) p=0.02

A los 180 días la incidencia combinada de mortalidad, isquemia miocárdica o isquemia refractaria fue de 12,3% en el grupo de fondaparinux vs. 13,2% en enoxaparina (HR 0,93%; IC 95% 0,86 a 1, p=0,06). Hubo una reducción significativa de la tasa de ictus en pacientes que recibieron fondaparinux comparado con aquellos que recibieron enoxaparina (1,3% vs. 1,7% respectivamente, p=0,04).



Las hemorragias mayores fueron menos frecuentes en el grupo fondaparinux vs. enoxaparina (4,3% vs. 5,8% respectivamente) con un HR de 0,72 a favor de fondaparinux (IC 95% 0,64 a 0,82,  $p < 0,001$ ). El número de pacientes con hemorragias intracraneales al final del estudio fue el mismo en cada grupo de tratamiento ( $n=7$ ). Sin embargo, el número de pacientes con hemorragias mayores que requerían intervención quirúrgica, hemorragias retroperitoneales, que requirieron transfusiones o hemorragias asociadas a mortalidad fueron significativamente más bajas con fondaparinux que con enoxaparina ( $p < 0,001$ ).

La reducción de la tasa variable combinada de eficacia y las hemorragias mayores con fondaparinux fue similar en los diferentes subgrupos, incluyendo la administración de HNF, presencia o ausencia de cateterización y niveles basales séricos de creatinina.

Independientemente del tratamiento utilizado, aquellos pacientes que experimentaron hemorragias mayores durante la hospitalización y al final del estudio tuvieron tasas significativamente más elevadas de mortalidad, reinfarto o ictus aquellos pacientes sin hemorragias mayores o menores, dichas tasas persistieron incluso tras el ajuste según las características basales asociadas con la hemorragia. Por tanto los autores concluyeron que la diferencia en la mortalidad entre ambos grupos de tratamiento fue atribuida a una menor tasa de hemorragias observadas en el grupo de fondaparinux.

## **ESTUDIO OASIS-6**

El estudio OASIS-6 no tiene una comparación directa entre fondaparinux y HBPM.

En el estudio OASIS-6 el objetivo principal era evaluar si fondaparinux 2,5 mg sc una vez al día era superior a un control que refleja el tratamiento habitual (placebo o heparina no fraccionada → HNF) para prevenir muertes o reinfartos dentro de los 30 días tras el infarto agudo de miocardio (SCACEST). La incidencia de muerte/reinfarto en el día 30 se redujo significativamente de 11,1% a 9,7% (control vs. Fondaparinux).

En el estudio OASIS-6 la variable compuesta de muerte o reinfarto se redujo significativamente a los 9, 30 y al final del estudio, la RRR fue de 17% en el día 9, 14% en el día 30 y 12% al final del estudio. La RAR de la variable muerte/reinfarto en el día 9 fue de 1,5% (IC 95% 0,5-2,5). Esta RAR se mantiene a lo largo del estudio.

La diferencia en los resultados de muerte, muerte/reinfarto no fueron significativas en el estrato 2 y si lo fueron en el estrato 1 a los días 9, 30 y 90.

Hay una disminución del 19% en el HR en muerte/reinfarto en el día 30 (HR:0,80; 0,65-0,98) en los pacientes que se tratan con fondaparinux que no recibieron terapia de reperfusión.

Hay una disminución del 21% en el HR de muerte/reinfarto en el día 30 (HR:0,79; 0,68-0,92) en los pacientes que se tratan con fondaparinux que recibieron trombolíticos.

No hay beneficio de fondaparinux frente a HNF en pacientes sometidos a ICP.

En los pacientes que no se someten a ICP no se observa beneficio a los 9 ni a los 30 días, el beneficio se observa a los 90 y 180 días.

En los pacientes del estrato 1 y aquellos del estrato 2 (salvo a los que se le realizó ICP) fondaparinux logra una reducción moderada de mortalidad y reinfarto si que se produzcan más hemorragias. Los pacientes a los que se les realizó ICP tuvieron más complicaciones coronarias con fondaparinux aunque las tasas de mortalidad o IM fueron similares.

Las tasas más bajas de hemorragia severa y mayor fueron en el grupo de fondaparinux comparado con placebo en el estrato 1, si embargo no se observaron diferencias en hemorragia mayor y severa en el estrato 2. En los pacientes en los que no se llevó a cabo PCI primaria hubo 29 pacientes con hemorragias severas en el grupo de HNF vs. 20 en el grupo de fondaparinux. Las tasas de hemorragia intracraneal fueron similares en ambos grupos.

A comentar que en ambos ensayos los investigadores principales han recibido “honorarios” o “subvenciones” por parte de los Laboratorios Sanofi-Aventis y GlaxoSmithKline, laboratorios que comercializan la enoxaparina y el fondaparinux respectivamente.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Guía SIGN:** Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. February 2007. Disponible en: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk). Consulta [Marzo 2009].

La guía escocesa establece un mal pronóstico a pesar del avance en la terapéutica. La mortalidad a los 30 días y a los 6 meses es especialmente alta en aquellos pacientes con concentraciones de troponina elevada, pero también en angina inestable (troponina negativa). La presencia de una elevación del segmento ST es un predictor de un resultado peor que el hecho de troponina elevada.

#### Manejo Inicial.

Terapia anticoagulante.

Sus recomendaciones apuntan a que los pentasacáridos (Fondaparinux) parecen tener mejor perfil de eficacia y seguridad con reducción de hemorragias y reducción a corto-medio plazo de la mortalidad. Sin embargo señala que esto, en pacientes sin elevación del segmento ST, se basa en los resultados de un solo estudio, el OASIS-5.

En pacientes con elevación del ST, el estudio OASIS-6 no tiene una comparación directa entre Fondaparinux y HBPM, y los criterios de inclusión de los pacientes reunieron a una población muy heterogénea. Consideran que la evidencia existente que sugiere la superioridad de Fondaparinux es insuficiente para recomendar su uso preferente sobre HBPM.

No obstante señala que sí se demuestra el beneficio de Fondaparinux en pacientes con elevación del segmento ST que no reciban terapia de reperfusión.

Tanto Fondaparinux como HBPM no consiguen proporcionar una anticoagulación adecuada en pacientes con ICP.

#### Recomendaciones:

-En presencia de cambios isquémicos en el electrocardiograma o elevación de marcadores cardíacos, los pacientes con SCA deben ser tratados con **HBPM o Fondaparinux** (Grado de recomendación A)

-Pacientes con SCA y elevación del segmento ST: no existe suficiente evidencia para recomendar la superioridad de uso de Fondaparinux sobre HBPM. Tan sólo aquellos pacientes que no reciban terapia de reperfusión deben ser tratados inmediatamente con Fondaparinux (Grado recomendación B)

**El Scottish Medicines Consortium** ha aprobado el uso de fondaparinux en el tratamiento de la AI/IMSEST en pacientes donde no esté indicada una intervención coronaria percutánea urgente, definida como aquella que se realiza en menos de 2h. También ha aprobado el empleo de fondaparinux en el IMCEST en pacientes tratados con trombolíticos o que no recibe terapia de reperfusión.

**El All Wales Medicines Strategy Group** se ha posicionado exactamente igual que el **Scottish Medicines Consortium**

- Coons JC, Battistone S. 2007 Guideline Updated for unstable angina/Non-ST-Segment elevation Myocardial Infarction: Focus on antiplatelet and anticoagulant therapies. The annals of pharmacotherapy 2008; Vol 42: 989-1001.
- Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ. Antithrombotic Therapy for non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (6): 670S-707S.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández Avilés, F et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol 2007; 60(10): 1070.e1-e80.

**Recomendaciones:**

- En una situación no urgente, mientras se toma la decisión entre una estrategia invasiva precoz o una estrategia conservadora:
- El fondaparinux está recomendado sobre la base de un perfil de eficacia/seguridad más favorable (I-A)
- La enoxaparina, con un perfil de eficacia/seguridad menos favorable que el fondaparinux, sólo debe usarse cuando el riesgo hemorrágico sea bajo (IIa-B).
- Como no se conoce el perfil de eficacia/seguridad de las HBPM (aparte de la enoxaparina) o de la HNF, respecto al fondaparinux, no se debe recomendar estos anticoagulantes en lugar del fondaparinux (IIa-B).
- En los procedimientos de ICP, los anticoagulantes iniciales deben mantenerse también durante el procedimiento, independientemente de si el tratamiento es con HNF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (IB), mientras que debe administrarse una dosis adicional estándar de HNF (bolo de 50-100 UI/kg) en caso de tratamiento con fondaparinux (IIa-C).
- La anticoagulación puede interrumpirse en las primeras 24 h después de un procedimiento invasivo (IIa- C). En caso de estrategia conservadora, el fondaparinux, la enoxaparina u otra HBPM pueden mantenerse hasta el alta hospitalaria (I-B).

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

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

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en:

- 3.595 pacientes con cirugía ortopédica mayor de extremidades inferiores administrándose 9 días
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de SCA sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento SCA con elevación del segmento ST (IMCEST).

Para la prevención de ETV, las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $\geq 1/10.000$ ) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados
Infecciones e infestaciones	Raras: infección de la herida postoperatoria	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia postoperatoria, anemia Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuentes: anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: reacción alérgica	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: hipopotasemia	-
Trastornos del sistema nervioso	Raras: ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, dolor de cabeza, confusión	-
Trastornos vasculares	Raras: hipotensión	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: disnea, tos	Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náusea, vómito Raras: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	-
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal Raras: bilirrubinemia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema, prurito	Poco frecuentes: exantema, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes: edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida Raras: dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope	Poco frecuentes: dolor torácico

En el ensayo OASIS-5 aproximadamente un 10% de los pacientes discontinuaron el estudio en ambos grupos de tratamiento. La discontinuación por sangrado fue del 4.7% en grupo enoxaparina vs. 1.6% en fondaparinux y la discontinuación por otras razones fue de 5.9% vs. 4.6% (fondaparinux vs. Enoxaparina).

En OASIS- 5 la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de 2.1% vs. 4.1% (fondaparinux vs. enoxaparina) hasta el día 9 incluido. (ver tabla)

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos notificados en al menos el 1% de los pacientes en el ensayo OASIS-5 fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular. Los siguientes efectos adversos fueron notificados más frecuentemente en el grupo de fondaparinux vs. Enoxaparina: angina de pecho incluyendo angina post-infarto, angina inestable y angina de Prinzmetal, trombosis arterial coronaria y complicaciones relativas al catéter. La trombocitopenia ocurrió en 1.2% de los pacientes tratados con fondaparinux vs. 1.7% de los tratados con enoxaparina.

**TABLA 1**  
**Eventos hemorrágicos en el ensayo OASIS-5 hasta el 9º día incluido.**

Tipo de evento hemorrágico	Fondaparinux	Enoxaparina	RAR	NND (IC 95%)
<b>Cualquier evento</b>	<b>440 (4.4%)</b>	<b>977 (9.8%)</b>	<b>-5.4%</b>	<b>19 (17 a 22)</b>
<b>Sangrado grave</b>	<b>205 (2.1%)</b>	<b>410 (4.1%)</b>	<b>-2.0%</b>	<b>49 (40 a 63)</b>
Fatal	7 (0.07%)	22 (0.2%)	-0.2%	664 (390-2223)
Hemorragia intracraneal sintomática	7 (0.07%)	7 (0.07%)	0%	---
Hemorragia retroperitoneal	9 (0.09%)	36 (0.04%)	-0.3%	370 (250 a 1000)
Sangrado intraocular	0	0	---	---
Descenso de Hb con transfusión ≥3 g/dl	189 (1.9%)	385 (3.9%)	-2%	51 (42 a 67)
Transfusión más de 2 unidades	156 (1.6%)	280 (2.8%)	-1.2%	81 (59 a 125)
<b>Sangrado menor</b>	<b>115 (1.2%)</b>	<b>320 (3.2%)</b>	<b>-2.1%</b>	<b>49 (40 a 59)</b>
<b>Cualquier sangrado (severo o menor)</b>	<b>314 (3.1%)</b>	<b>721 (7.2%)</b>	<b>-4.1%</b>	<b>25 (22 a 29)</b>
<b>Otros sangrados (según investigador)</b>	<b>128 (1.3%)</b>	<b>270 (2.7%)</b>	<b>-1.4%</b>	<b>71 (56 a 100)</b>
<b>Sangrado grave (criterios TIMI)</b>	<b>148 (1.5%)</b>	<b>260 (2.6%)</b>	<b>-1.1%</b>	<b>89 (67 a 143)</b>
<b>Tipo de sangrado</b>				
Relacionado con la cirugía CABG	86 (0.9%)	72 (0.7%)	+0.1%	---
Relacionado con ICP	82 (0.8%)	183 (1.8%)	-1.0%	99 (77 a 143)

**TABLA 2**  
**Incidencia de muerte en pacientes que experimentaron un suceso hemorrágico en el día 9º**

Población	Fondaparinux	Enoxaparina	RAR	NNT (IC95%)
<b>Todos los randomizados</b>	295/10.057 2.9%	352/10.021 3.5%	-0.6%	173* (91 a 1000)
<b>Con sangrado grave los 9 primeros días</b>	24/214 11.2%	56/408 13.7%	-2.5%	---
<b>Con cualquier sangrado los 9 primeros días</b>	39/448 8.7%	85/980 8.7%	-2.0%	---

\*Por cada 173 pacientes tratados con fondaparinux se evitaría una muerte dentro de los 30 días tras IMSEST.

## ENSAYO OASIS-6

Las tasas de discontinuación fueron similares en estrato 1, en el estrato 2 fueron más frecuentes con fondaparinux vs. HNF debido a la diferente duración de la terapia (fondaparinux → 8 días vs. HNF → Máx 48 h).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hemorragia severa entre fondaparinux/placebo o HNF en la población de pacientes global, aunque los valores para fondaparinux fueron más bajos en todos los tiempos. En estrato 1, la incidencia fue significativamente más baja el día 9 y 30.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos notificados con mayor frecuencia en el ensayo OASIS-6 (en al menos el 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular vómitos e hipotensión.

**TABLA 3**

Variables secundarias: Muerte en distintos tiempos						
Tiempo	Fondaparinux N=6036	Placebo o HNF N=6056	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Día 9	368 (6.1%)	425 (7.0%)	0.86 (0.75-0.99)	-0.9% (-1.8 a -0.1%)	0.039	107 (56-1000)
Día 30	470(7.8%)	541(8.9%)	0.87 (0.77-0.98)	-1.1% (-2.1 a -0.2%)	0.023	88 (48-500)
Final del estudio (6 meses)	598 (10.5%)	674(11.6%)	0.88 (0.79-0.99)	-1.2% (-2.3 a -0.1%)	0.027	82 (44-1000)

**TABLA 4**

Variables secundarias: Hemorragias severas						
	Fondaparinux N=6036	Placebo o HNF N=6056	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Todos los pacientes	61(1.0%)	79(1.3%)	0.77 (0.55-1.08)	-0.3%	0.13	-----
Estrato 1 (vs. Placebo)	28 (1.0%)	44(1.6%)	0.63 (0.40-1.02)	-0.6	0.06	-----
Estrato 2 (vs. HNF)	33(1.1%)	35(1.1%)	0.95 (0.59-1.52)	---	0.82	-----
-NO PCI	20(1.5%)	29(2.2%)	0.69 (0.39-1.22)	-0.7	0.20	-----
-PCI	13(0.7%)	6(0.3%)	2.18 (0.83-5.74)	-0.4	0.11	-----

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Ver más arriba (punto 6.1)

## 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

1-. Fox KAA, Bassand JP, Metha SR, Wallentin L, Theroux P, Soares Piegas L et al. Influence of renal function of the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in Non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes. *Annals of Internal Medicine* 2007; 147(5): 304-310.

Análisis por subgrupos del ensayo **OASIS-5** en el que los autores concluyen mayor seguridad de fondaparinux y más eficaz con diferencias estadísticamente significativas a favor de fondaparinux vs. enoxaparina en la variable principal de **Muerte/IM/I-re** a los 9, 30 y 180 días en aquellos pacientes con SCASEST con una insuficiencia renal severa (GFR<58 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>). La incidencia de sangrado fue 2 veces mayor con enoxaparina vs. Fondaparinux (2.1% vs. 4.1%). La relación entre sangrado/disfunción renal demuestra que existe un riesgo incrementado de sangrado en aquellos pacientes con disfunción renal (GFR<58 ml/min por → 1.73 m<sup>2</sup>): 6.4% enoxaparina vs. 2.8% fondaparinux. Aunque reconocen que los datos deben ser interpretados con precaución, concluyen que la elección de terapia para SCASEST no solo debe ir dirigida a prevenir isquemia, sino que también hay que tener en cuenta el sangrado que influye en la mortalidad de estos pacientes.

## 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Fondaparinux no debe administrarse por vía intramuscular.

### Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

(por ejemplo número de plaquetas  $< 50.000/mm^3$ ), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para el tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST, fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores GPIIb/IIIa o trombolíticos).

### **ICP y riesgo de trombos en el catéter guía**

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardiaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica. En pacientes con AI/IMSEST e IMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP. Por ello se debe utilizar HNF de acuerdo con la práctica médica local.

Hay pocos datos sobre el uso de HNF durante ICP no-primaria en pacientes tratados con fondaparinux (ver sección 5.1). En los pacientes sometidos a ICP no-primaria entre 6 y 24 horas después de la última dosis de fondaparinux, la mediana de la dosis de HNF fue de 8.000 UI y la incidencia de hemorragia grave fue de un 2% (2/98). En los pacientes sometidos a ICP no-primaria en las 6 horas posteriores a la administración de la última dosis de fondaparinux, la mediana de la dosis de HNF fue de 5.000 UI y la incidencia de hemorragia grave fue de un 4,1% (2/49).

Los ensayos clínicos han revelado que existe un riesgo bajo de formación de trombos en el catéter guía, pero que se ve aumentado en pacientes tratados con fondaparinux como tratamiento anticoagulante durante la ICP en comparación con el grupo control. Las incidencias en ICP no-primaria en AI/IMSEST fueron del 1,0% vs. 0,3% (fondaparinux vs. enoxaparina) y en ICP primaria en IMCEST fueron del 1,2% vs. 0% (fondaparinux vs. control).

### **Pacientes ancianos**

En pacientes ancianos se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes ancianos se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos.

### **Bajo peso corporal**

Los pacientes con peso corporal  $< 50$  kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

### **Insuficiencia renal**

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

### **Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST**

Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos.

### **Insuficiencia hepática grave**

No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.

### **Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina**

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux. Hasta la fecha, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con fondaparinux y la aparición de TIH.

### **Interacciones**

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico.

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux. La dosis de fondaparinux (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actual del producto. Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico ó con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

### **Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes**

Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

### **Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

<b>6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco</b>
---

Fondaparinux aporta un régimen de dosificación simple y único de 2,5 mg cada 24 h sin ajuste por peso del paciente lo que elimina por definición el riesgo de sobredosificación, frente a la pauta posológica más complicada de las heparinas de bajo peso molecular (1mg/Kg cada 12 h en el caso de enoxaparina) o frente a la infusión endovenosa de heparina no fraccionada



que según datos del registro CRUSADE se asocian a un 13,8% y un 32,8% de administración de dosis excesivas, respectivamente (*JAMA*, December 28, 2005-vol.294,nº 24,p.3112). Adicionalmente, esta dosificación excesiva se asoció a un exceso de mortalidad y de otros resultados adversos incluyendo un incremento del tiempo de hospitalización (*JAMA*, December 28, 2005-vol.294, nº 24, p.3113). Fondaparinux se presenta en una jeringa precargada con un mecanismo de seguridad que ayuda a la reducción de los accidentes laborales por punción entre los profesionales sanitarios.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-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 otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Fondaparinux 2.5 mg jer precargada	Enoxaparina 60-100 mg jer precargada
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	9.19 €	2.76-3.51 €
<b>Posología</b>	2.5 mg/24 h	1 mg/Kg c/12 h
<b>Coste día</b>	9.19 €	5.52- 7.02 €
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	73.52 €	44.16-56.16 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	29.42 €-17.42 €	

El coste para enoxaparina tiene en cuenta los descuentos disponibles para los hospitales andaluces por la competencia de HBPM.

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

INDICACION	Variable	Comparador	NNT	Coste incremental	CEI
AI/IMSEST	Muerte/IM/Isquemia	Enoxaparina	-	25 €	
	Día 9		-		
	Día 30		-		
	Día 180		-		
	Muerte	Enoxaparina	-	25 €	4325 € (2275-25000 €) 3800 € (1925-∞ €)
	Día 9		173 (91-1000)		
	Día 30		152 (77-∞)		
	Día 180				
	Hemorragia mayor	Enoxaparina	49 (40-63)	25 €	1225 € (1000-1575 €) 1375 € (1050-1925 €) 1650 € (1200-2800 €)
	Día 9		55 (42-77)		
	Día 30		66 (48-112)		
	Día 180				
AIMCEST	Muerte/reinfarto	Enoxaparina	67 (38-250)	25 €	1675 € (950-6250 €) 1675 € (950-6250 €) 1525 € (875-6250 €)
	Día 9		67 (38-250)		
	Día 30		61 (35-250)		
	3-6 meses				
	Muerte	Enoxaparina	109 (56-∞)	25 €	2750 € (1400-∞ €) 2200 € (1200-12500 €) 2050 € (1100-25000 €)
	Día 9		88 (48-500)		
	Día 30		82 (44-1000)		
	3-6 meses				

En AI/IMSEST, debemos tratar a 152 pacientes con fondaparinux en vez de con enoxaparina para evitar a los 180 días 1 muerte. Esto tiene asociado un coste medio aproximado de 3800 euros, pero compatible también con un coste de entre 1925 euros hasta infinito, ya que el IC95% del RAR llega a ser cero (es decir, en realidad poder llegar a no obtener beneficio). Al mismo tiempo evitaríamos 3 casos de hemorragias graves, con un coste eficacia incremental medio de 1650 €, compatible con que sea entre 1200 y 2800 €.

En AIMCEST debemos tratar a 82 pacientes con fondaparinux en vez de con enoxaparina para evitar 1 muerte a los 6 meses, sin influencia sobre la incidencia de hemorragias y con un coste

medio asociado de unos 2000 euros, pero compatible con que cueste entre unos 1.100 y 25.000 euros.

#### **7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados**

1-. Nutescu EA. Easing the Economic Burden of Acute Coronary Syndromes: Cost-effectiveness of Emerging Therapies. Am J Manag Care 2006; 12:S444-S450.

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

No disponible.

#### **7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

Esta indicación es de uso hospitalario

#### **7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

No disponible.

### **8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

#### **8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

- Fondaparinux es un pentasacárido sintético se une a la antitrombina III e inhibe el factor Xa, impidiendo la conversión de protrombina en trombina e interrumpiendo la cascada de la coagulación. En las indicaciones previas de prevención de eventos tromboembólicos venosos en cirugía ortopédica y abdominal no aportaba resultados de relevancia clínica superiores a las heparinas no fraccionadas.
- El objetivo primario en el ensayo **OASIS-6** fue evaluar si fondaparinux es superior al control (reflejado como cuidados habituales→ control o HNF) en la prevención de muerte o reinfarto hasta el día 30 en pacientes con SCACEST. Fondaparinux mostró una reducción del 14% clínicamente y estadísticamente relevante respecto al control en toda la población randomizada, así fue superior a placebo en estrato 1, pero no mostró ser superior a HNF en el estrato 2. Además demostró ser superior en reducir todas las causas de mortalidad en estrato1, no así lo demostró en estrato 2. Estos datos se mantuvieron en todos los subgrupos de población como aquellos de insuficiencia renal, ancianos y medicación antiagregante conjunta.
- Entre los pacientes que se sometieron a PCI, fondaparinux no mostró ninguna ventaja en el día 30 comparado con el control, similares resultados se observan en la población que no se sometió a PCI. Cuando se excluyen estos pacientes (los sometidos a PCI) del análisis, los resultados de las variables primarias se inclinan a favor del fondaparinux en la población global, así que consecuentemente y debido a las serias complicaciones coronarias observadas en el grupo de pacientes tratados con fondaparinux durante PCI, se recomienda el fondaparinux para aquellos pacientes con SCACEST que no reciba terapia de perfusión o en pacientes con trombolíticos.
- El principal objetivo del ensayo **OASIS-5** fue evaluar si fondaparinux era “no-inferior” o superior a enoxaparina en la prevención de muerte y eventos isquémicos (infarto de miocardio o reinfarto) hasta el día 9 en pacientes con angina inestable/SCASEST. Fondaparinux demostró ser “no-inferior” a enoxaparina en la prevención temprana de muerte, infarto de miocardio o reinfarto el día 9, hubo una tendencia a la reducción del riesgo de muerte, infarto y reinfarto el día 14, mantenidas el día 30, 90 y 180. Además fondaparinux se asoció con una reducción significativa de todas las causas de mortalidad el

día 30. Estos datos se mantuvieron en todos los subgrupos de población como aquellos de insuficiencia renal, ancianos y medicación antiagregante conjunta.

- Sin embargo el tratamiento con fondaparinux no redujo los eventos isquémicos o la muerte en el subgrupo de pacientes sometidos a PCI.
- Debido a la alta incidencia de complicaciones coronarias en ambos ensayos respecto a los pacientes que van a ser sometidos a PCI, el CHMP planteó el beneficio/riesgo de tratar a estos pacientes con fondaparinux. El CHMP recomienda la autorización de fondaparinux para todos aquellos pacientes donde no esté indicada una intervención coronaria percutánea urgente (<120 min). Esta recomendación, se basa en que fondaparinux comparado con enoxaparina ofrece un beneficio desde el punto de vista del menor sangrado siendo de eficacia igual y con una clara tendencia hacia la reducción de la mortalidad. Por estas razones, el CHMP consideró que no debía privarse del potencial beneficio de fondaparinux a la gran mayoría de pacientes, que de no comenzar con fondaparinux recibirían otro tipo de anticoagulante menos beneficioso
- Un reciente estudio, el estudio **TIMACS**, compara las estrategias invasivas precoces (<24 h) y las tardías (>36 h) en pacientes con alto riesgo con SCASEST. La hipótesis que plantea el estudio es si una estrategia invasiva precoz será superior a una estrategia invasiva tardía en la reducción de muertes, IM o ictus y concluye que no se observaron beneficios en forma de reducción del objetivo primario del estudio en la estrategia de revascularización coronaria precoz en los pacientes con SCASEST de alto riesgo. Sin embargo, sí podría haber un beneficio potencial en los pacientes con mayor riesgo en relación con una disminución de la isquemia resistente al tratamiento.
- En definitiva, los resultados netos de eficacia/seguridad que aporta el fondaparinux son modestos con valores de NNT altos. El impacto económico podría ser asumible por los hospitales, teniendo en cuenta que la disminución de las hemorragias en estos pacientes está asociada con una menor mortalidad, pero dado que el fondaparinux no va a sustituir totalmente a enoxaparina en las indicaciones solicitadas, en caso de incluirse se debería hacer un protocolo claro y conciso de las indicaciones en las que se debería utilizar fondaparinux, es decir, en aquellas que ha demostrado tener algún tipo de ventaja.
- Las Guías de Práctica Clínica independientes consultadas no recomiendan su uso en caso de elevación del segmento ST, salvo que el paciente no reciba terapia de reperfusión. En el SCACEST la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología lo considera una opción preferente sobre enoxaparina.
- Fondaparinux posee como inconveniente no disponer de antídoto.
- En definitiva, los resultados netos eficacia/seguridad que aporta son moderados pero favorables, con un impacto económico para el hospital que no resulta elevado, un coste eficacia incremental medio no alto, aunque con una gran incertidumbre sobre éste, dados los valores del IC95%. No obstante, este resultado numérico se considera clínicamente relevante, pues la disminución de hemorragias en estos pacientes está asociada directamente a una mayor mortalidad.

#### **EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: 15.6.2009

Decisión adoptada por el Comité: E. Se incluye sin recomendaciones específicas, en la indicación de síndrome coronario agudo, en las condiciones especificadas en la ficha técnica:

- Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en pacientes en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente

(<120 min).

- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (AIMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.

[indicaciones aprobadas]

El fármaco debe incluirse en un protocolo consensuado con intensivistas y cardiólogos, de forma que se controle su uso exclusivamente en estas indicaciones, integrándolo en la terapia global del SCA.

## **8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

Pacientes con SCA (SCASEST Y SCACEST) en las indicaciones comentadas en el punto anterior.

## **8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

Servicio de Urgencias  
Servicio de Medicina Interna  
Servicio de Cardiología  
Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos

## **8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.**

No.

## **8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).**

No.

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 1- Fondaparinux. In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 139. Edition expires [03/2008]).
- 2- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Arixtra. DCI: fondaparinux sódico. EMEA H/C/403; (Rev. 14), 2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>. [consulta 10/02/2009].
- 3- Medical Review(S). Fondaparinux sodium injection, Arixtra, FDA Approval Package (Ref art 489908-489920). Fda Approval Package, 2001. (1-489.913).
- 4- Ficha técnica de Arixtra (Fondaparinux) de la Agencia española de Medicamentos y Productos sanitarios. Disponible en : <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. Consulta [Marzo 2009].
- 5- Informe EPAR Arixtra (fondaparinux) de la EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/arixtra/arixtra.htm>. Consulta [Marzo 2009].
- 6- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354(14): 1464-76.
- 7- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295(13): 1519-30.

- 8-. Coons JC, Battistone S. 2007 Guideline Updated for unstable angina/Non-ST-Segment elevation Myocardial Infarction: Focus on antiplatelet and anticoagulant therapies. *The annals of pharmacotherapy* 2008; Vol 42: 989-1001.
- 9-. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ. Antithrombotic Therapy for non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest* 2008; 133 (6): 670S-707S.
- 10-. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández Avilés, F et al. Guía de practica clínica para el diagnostico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(10): 1070.e1-e80.
- 11-. Guía SIGN: Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. February 2007. Disponible en: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk). Consulta [Marzo 2009].
- 12-. Fondaparinux en síndrome coronario agudo. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Reina Sofía. Disponible en: <http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitalesEL.htm>. Consulta [Marzo 2009]
- 13-. Calderón, B. Fondaparinux en síndrome coronario agudo. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llatzer. Disponible en <http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitalesEL.htm>. Consulta [Marzo 2009]
- 14-. Ventayol Bosch, P. Fondaparinux en tratamiento del síndrome coronario agudo. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Son Dureta. Disponible en: <http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitalesEL.htm>. Consulta [Marzo 2009]
- 15-. Fondaparinux (Arixtra®). Syndromes coronariens aigus: pas de progrès. *Rev Prescr* 2008; 28(295): 327.
- 16-. Bertrand ME, Collet JP, Montalescot G. Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an algorithm for decision [letter]. *Eur Heart J* 2008; 29(2): 279-80.
- 17-. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM *et al*. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; **294**:3108-16.

## **ANEXO**

### **APARTADO 1 del informe modelo base**

#### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, Rocío Asensi Díez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Rocío Asensi Díez. Abril 2009.

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana, autor de este informe declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

José Cabeza Barrera, tutor de este informe declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Abril 2009.

**ANEXO**  
**APARTADO 5.2.b del informe modelo base**

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

Tabla 1. : The fifth organization to assess strategies in acute coronary syndrome. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006 354; 14: 1464-76. (OASIS-5) ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 <b>Rango de puntuación: 0-5</b> <b>Estudio de baja calidad: Puntuación &lt; 3</b>	
Tabla 2. : Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute-segment elevation myocardial infarction: The Oasis-6 Randomized Trial. JAMA 2006; 295(13): 1519-1530. ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)	PUNTUACION
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 <b>Rango de puntuación: 0-5</b> <b>Estudio de baja calidad: Puntuación &lt; 3</b>	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

**5.2.b Tabla 2 The fifth organization to assess strategies in acute coronary syndrome. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med (OASIS-5)**

	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	
-¿El comparador es adecuado?	SI	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?		
-¿El seguimiento ha sido completo?	SI	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	SI	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

**b) Análisis de Aplicabilidad**

**5.2.b Tabla 3. The fifth organization to assess strategies in acute coronary syndrome. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006 354; 14: 1464-76. (OASIS-5)**

<b>CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO</b>		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	-----	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

**5.2.b Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute-segment elevation myocardial infarction: The Oasis-6 Randomized Trial. JAMA 2006; 295(13): 1519-1530.**

<b>CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO</b>		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	

¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	-----	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

## ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Isabel Pérez Escolano Directora de Evaluación de Medicamentos y Gestión Sanitaria GLAXOSMITHKLINE S.A.	<p>Apartado. 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta:</p> <p>Se propone la revisión del párrafo 6 de éste apartado del borrador del informe de evaluación, relacionado con los beneficios de fondaparinux. El EPAR del CHMP en la página 38, párrafo segundo de la discusión científica (Arixtra-H-403-II-24) , enuncia claramente su conformidad con la extensión de autorización de fondaparinux en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST en tanto que recomienda la autorización de fondaparinux para todos aquellos pacientes donde no esté indicada una intervención coronaria percutánea urgente (&lt;120 min). Esta recomendación, enuncia el CHMP, se basa en que fondaparinux comparado con enoxaparina ofrece un beneficio desde el punto de vista del menor sangrado siendo de eficacia igual y con una clara tendencia hacia la reducción de la mortalidad. Por estas razones, el CHMP consideró que no debía privarse del potencial beneficio de fondaparinux a la gran mayoría de pacientes, que de no comenzar con fondaparinux recibirían otro tipo de anticoagulante menos beneficioso. Por lo tanto, no puede atribuirse al CHMP la afirmación de que estos pacientes se verían beneficiados por otra terapia anticoagulante, al contrario, el CHMP establece una recomendación para garantizar que los pacientes accedan al beneficio que aporta fondaparinux. Fondaparinux estaría recomendado en todos aquellos pacientes que presenten AII/IMSEST en los que no esté indicada una ICP urgente (&lt;120 min) tal y como ha sido recomendado por el CHMP de la EMEA y autorizado por la Comisión Europea y corroborado por la Sociedad Europea de Cardiología en sus Guías de Práctica Clínica, que otorga a fondaparinux un grado máximo de recomendación I-A en esta indicación por encima de los demás anticoagulantes. Esta recomendación se encuentra adoptada también por la Sociedad Española de Cardiología de forma íntegra. Se propone por tanto que esta recomendación se recoja en las conclusiones del informe de evaluación.</p> <p>El impacto económico, además de asumible (apartado 8.1, párrafo 8º del borrador del informe), podría ser beneficioso para los hospitales si en el análisis de costes se empleara el PVL+IVA para enoxaparina al igual que se ha empleado para fondaparinux, pues como se describe en el borrador del informe (apartado 5.2.a, tabla 1), enoxaparina se administra ajustada al peso del paciente, lo que supone que el uso de fondaparinux representaría un coste de tratamiento farmacológico menor que con enoxaparina en pacientes con pesos iguales o superiores a 65 Kg. Se propone que en ambos casos el análisis económico sea realizado con el mismo tipo de precio (PVL+IVA), ya que es el precio disponible públicamente o, al menos, referenciar la fuente de los precios escogidos para una mayor claridad del lector y/o evaluador</p> <p>Fondaparinux puede ser revertido parcialmente mediante la administración de factor VIIa recombinante (Lisman T. J Thromb Haemost 2003; Huvers F. Neth J Med 2005; Bijsterveld NR. Circulation 2002; Gerotziapas GT. Thromb Haemost 2004) de igual forma que enoxaparina es parcialmente revertida por protamina. El informe enuncia que fondaparinux no dispone de un antídoto (Apdo. 8.1., párrafo 11). No obstante, esto es tan sólo un inconveniente teórico, ya que desde el punto de vista clínico fondaparinux se caracteriza por su superior seguridad frente a enoxaparina en SCASEST aportando una reducción del sangrado mayor en torno al 48% (Arixtra-H-403-II-24. Página 15), además no está documentada la necesidad clínica de antídoto en este contexto, por lo que no consideramos que su ausencia sea un inconveniente relevante.</p> <p><a href="http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arixtra/Arixtra-H-403-II-24.pdf">http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arixtra/Arixtra-H-403-II-24.pdf</a></p> <p>Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J, Meijers JC, Levi M, Nieuwenhuis HK et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and</p>	<p>De acuerdo con corrección en párrafo 6</p> <p>Se ha señalado que el coste de enoxaparina incluye descuentos</p> <p>El uso de factor VII es muy arriesgado, limitado a casos extremos, y por tanto se mantienen las consideraciones en este aspecto.</p>



	<p>profibrinolytic effects of fondaparinux. J Thromb Haemost 2003; 1(11):2368-2373.</p> <p>Huvers F, Slappendel R, Benraad B, van Hellemond G, van Kraaij M. Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. Neth J Med 2005; 63(5):184-186.</p> <p>Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. Circulation 2002; 106(20):2550-2554.</p> <p>Gerotziakas GT, Depasse F, Chakroun T, Samama MM, Elalamy I. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. Thromb Haemost 2004; 91(3):531-537.</p>	
<p>Isabel Pérez Escolano Directora de Evaluación de Medicamentos y Gestión Sanitaria GLAXOSMITHKLINE S.A.</p>	<p>Apartado 6.5 Seguridad: Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco:</p> <p>En lo referente a este punto del borrador del informe, estimamos que es procedente realizar un análisis de este aspecto. El CHMP en su EPAR (Arixtra-H-403-II-24, página 3, párrafo 2) describe que los antitrombóticos disponibles en estos momentos están asociados con un riesgo de sangrado aumentado. Por ejemplo, las tasas de sangrado reportadas en el registro GRACE fueron 4,7% y 4,8% para SCASEST e IMCEST respectivamente. Se ha reconocido recientemente que, en pacientes con SCA, el sangrado juega un papel importante en la aparición de resultados adversos, incluyendo la mortalidad. Además, un reciente estudio ha mostrado que más del 40% de los pacientes de SCA tratados con antitrombóticos (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o inhibidor GPIIb/IIIa) reciben una dosis incorrecta. La sobredosificación fue más prevalente en grupos de pacientes que ya eran de elevado riesgo hemorrágico, incluyendo ancianos, mujeres y pacientes con función renal disminuida, y se asoció a un incremento del riesgo de sangrado y de mortalidad (EPAR Arixtra-H-403-II-24, página 3, párrafo 2). Por lo anteriormente expuesto, el CHMP asevera que un fármaco con un régimen de dosificación simple, que sea eficaz en cuanto a la prevención de las secuelas de los SCA, tanto con elevación del segmento ST como sin elevación del segmento ST, pero que además no esté asociado a un incremento del riesgo de sangrado; representaría una ventaja terapéutica mayor (EPAR Arixtra-H-403-II-24, página 3, párrafo 3).</p> <p>Fondaparinux aporta un régimen de dosificación simple y único de 2,5 mg cada 24 h sin ajuste por peso del paciente lo que elimina por definición el riesgo de sobredosificación, frente a la pauta posológica más complicada de las heparinas de bajo peso molecular (1mg/Kg cada 12 h en el caso de enoxaparina) o frente a la infusión endovenosa de heparina no fraccionada que según datos del registro CRUSADE se asocian a un 13,8% y un 32,8% de administración de dosis excesivas, respectivamente (JAMA, December 28, 2005-vol.294,nº 24,p.3112). Adicionalmente, esta dosificación excesiva se asoció a un exceso de mortalidad y de otros resultados adversos incluyendo un incremento del tiempo de hospitalización (JAMA, December 28, 2005-vol.294, nº 24, p.3113). Fondaparinux se presenta en una jeringa precargada con un mecanismo de seguridad que ayuda a la reducción de los accidentes laborales por punción entre los profesionales sanitarios.</p> <p>Por estas razones consideramos relevante el análisis de este apartado ya que fondaparinux representa, desde dicha perspectiva, una ventaja terapéutica importante que reduciría los errores por sobredosificación para los pacientes y el riesgo de punciones accidentales para los profesionales sanitarios.</p> <p><a href="http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arixtra/Arixtra-H-403-II-24.pdf">http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arixtra/Arixtra-H-403-II-24.pdf</a></p> <p>Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM <i>et al.</i> Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005;294:3108-16.</p>	<p>Se incluye</p>
<p>Isabel Pérez Escolano Directora de Evaluación de Medicamentos y Gestión Sanitaria GLAXOSMITHKLINE S.A.</p>	<p>Apartado. 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta:</p> <p>En relación a la conclusión número 9, entrecomillada a continuación: <i>"Puesto que la práctica habitual hoy en día es derivar a aquellos pacientes con SCACEST para realizarles un cateterismo, y precisamente en esta indicación el fondaparinux ha demostrado más complicaciones frente a las HBPM (enoxaparina), se debería considerar la inclusión del fondaparinux sólo en aquellos hospitales donde la realización de una estrategia invasiva como el cateterismo no se va a llevar a cabo"</i>, consideramos que la inclusión de fondaparinux no debería limitarse a los hospitales donde una estrategia invasiva no se va a llevar a cabo por las siguientes razones:</p> <p>1º.- En SCACEST (Estudio Oasis 6) fondaparinux NO se comparó con HBPM,</p>	<p>Se ha modificado</p>

	<p>esta comparación se hizo en SCASEST (Estudio Oasis 5) y por tanto no es oportuno comparar HBPM vs. fondaparinux en el contexto del SCACEST.</p> <p>2°.- Fondaparinux debe utilizarse en pacientes con SCACEST manejados con trombolíticos o que no reciban terapia de reperfusión tal y como se encuentra indicado en su ficha técnica, que también recoge que aquellos pacientes con SCACEST que se manejen con ICP primaria no son candidatos a tratamiento con fondaparinux. Esto no debería interpretarse como una exclusión de fondaparinux en aquellos hospitales con posibilidad de realizar ICP, ya que en estos hospitales algunos pacientes se manejan con trombolíticos y algunos otros no reciben reperfusión. Además estos mismos hospitales también pueden tratar pacientes con SCASEST donde fondaparinux puede emplearse en aquellos pacientes manejados con ICP no urgente, es decir en aquellos en los que no se indique una ICP en un plazo menor a 120 min (Ficha técnica de Fondaparinux).</p> <p>3°.- Adicionalmente, en un estudio publicado recientemente comparando fondaparinux frente a heparinas (HBPM o HNF) en Síndromes Coronarios Agudos (con y sin elevación del ST) manejados con ICP, fondaparinux presentó una reducción de la variable compuesta por muerte, infarto, accidente cerebrovascular y sangrado mayor (10,3% Fondaparinux vs. 13,1 Heparinas, HR 0,78, IC95% 0,69-0,88, p&lt;0,0001) corroborando su beneficio clínico neto. Por consiguiente, fondaparinux además de no estar contraindicado en ICP, aporta un beneficio clínico neto en estos pacientes (Mehta, S. Circulation, Nov. 2008).</p> <p>Por lo anteriormente expuesto, fondaparinux podría incluirse en aquellos hospitales que ofrezcan cuidados a pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST, independientemente de si los hospitales cuentan o no con intervencionismo coronario percutáneo en su arsenal terapéutico.</p> <p>Mehta S. <a href="#">Circulation</a>. 2008 Nov 11;118(20):2038-46. Epub 2008 Oct 27.</p>	
--	--	--