

BIVALIRUDINA

Tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Bivalirudina (Angiox®)

Autores: Javier Bautista, Miriam Nieto, M^a Victoria Gil. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguna

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

Presentaciones comerciales y precios			
Forma farmacéutica y dosis	Envases por unidades	Código Nacional	Coste por unidad (PVL)
Angiox® 250 mg viales	10	6503195	420 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La Bivalirudina es un inhibidor directo, reversible y específico de la trombina, a diferencia de la hirudina 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 anticoagulante de la bivalirudina.

4.2 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/IIIa y en pacientes con o sin riesgo de trombocitopenia secundaria a la heparina (15/01/2005).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Adultos: Inyección intravenosa en bolus a dosis de 0,75 mg/kg, 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 reconstituida: 24 h refrigerada (2-8°C). Solución diluida 24h a temperatura inferior a 25°C. No debe congelarse.

4.4 Farmacocinética.

No se une 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 $3,4\pm 0,5ml/min/kg$

4.5 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 ventajas 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. Podría considerarse una desventaja la ausencia de antídoto en caso de sobredosificación, aunque debido a su vida media tan corta, el efecto revierte a escasos minutos.		

- 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

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

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

El informe de la EMEA se basa en 3 ensayos clínicos pivotaes: TMC-97-01A/B/C (CACHET), TMC-BIV-00-01 (REPLACE-1) y 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.

BIVALIRUDINA VS HEPARINA NO FRACCIONADA

1- Estudio Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT) : Bivalirudina vs Heparina en angioplastia. Estudio pivotal publicado en el informe de la FDA.

Tabla 1: Bittl JA et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. Am Herat J 2001;142:952-9.

-Nº de pacientes: 4312
 -Diseño: doble-ciego, randomizado
 Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control bivalirudina (1 mg/kg en bolus IV, seguido de una perfusión 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.
 -Criterios de inclusión: >21 años, angioplastia en angina inestable o de reposos, angioplastia en angina postinfarto, consentimiento informado.
 -Criterios de exclusión: Creatinina>3 g/dl, haber recibido terapia trombolítica en las 24h previas, stent programado, angioplastia programada o intolerancia a aspirina o heparina.
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Resultados					
TODOS LOS PACIENTES					
Variable evaluada en el estudio (durante 7 días)	Bivalirudina (N=2161)	Heparina (N=2151)	Odds ratio (95% CI)	p	NNT
Exitus, IAM o revascularización (%)	135 (6.2)	169 (7.9)	0.78 (0.62-0.99)	0.039	59
Exitus (%)	5 (0.2)	5 (0.2)	0.99 (0.28-3.46)	0.987	-
IAM (%)	71 (3.3)	90 (4.2)	0.78 (0.57-1.07)	0.126	-
Revascularización (%)	91 (4.2)	121 (5.6)	0.74 (0.56-0.97)	0.030	72
Hemorragia Mayor a los 90 días (%)	79 (3.7)	199 (9.3)	0.35 (0.27-0.46)	<0.001	NNH: 18

COHORTE ANGINA POSTINFARTO					
Variable evaluada en el estudio	Bivalirudina (N=369)	Heparina (N=372)	Odds ratio	p	NNT
Exitus, IAM o revascularización (%)	18 (4.9)	37 (9.9)	0.47 (0.26-0.84)	0.009	20
Exitus (%)	0 (0.0)	2 (0.5)	-	0.118	-
IAM (%)	11 (3)	21 (5.6)	0.51 (0.24-1.07)	0.068	-
Revascularización (%)	11 (3)	23 (6.2)	0.47 (0.22-0.98)	0.038	32
Hemorragia Mayor a los 90 días (%)	9 (2.4)	44 (11.8)	0.16 (0.08-0.34)	<0.001	NNH: 11

BIVALIRUDINA + INHIBIDORES DE LA GPIIb/IIIa

Se han realizado tres ensayos clínicos, en los cuales se basa el informe de la EMEA.

1.- Estudio TMC-9701A (CACHET): Bivalirudina+Abciximab vs Heparina (dosis bajas) + Abciximab.

Tabla 2. Lincoff AM 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;143:847-53.

-Nº de pacientes: 269
 -Diseño: Fase III, abierto y randomizado
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 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) vs heparina a dosis bajas combinada con abciximab en pacientes sometidos a ICP.
 Existe 4 grupos:
 Grupo A : Bivalirudina bolus 1 mg/Kg + 2,5 mg/Kg/h + Abciximab.(N=60)
 Grupo B: Bivalirudina bolus 0,5 mg/Kg + 1,75 mg/Kg/h + Abciximab sólo en caso necesario. (N=129)
 Grupo C: Bivalirudina bolus 0,75 mg/Kg + 1,75 mg/Kg/h + Abciximab sólo en caso necesario. (N=80)
 Grupo Control: Heparina (bolus 70U/Kg) + Abciximab (N=94)
 Todos los pacientes fueron tratados con aspirina.
 -Criterios de inclusión: Pacientes > 21 años sometidos a ICP.
 -Criterios de exclusión: Infarto agudo en las 24h previas, intervención coronaria durante los 6 meses previos, tratamiento con anticoagulantes orales o INR>1,2, ictus durante los 2 años previos o déficit neurológico residual. Neoplasia intracraneal, aneurisma, malformación arteriovenosa, hemorragia, reciente cirugía o trauma; TAS>100 mmHg.
 -Pérdidas: 1 paciente en el grupo B, no llegó a intervenir.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo A: Bivalirudina bolus 1 mg/Kg + 2,5 mg/Kg/h + Abciximab. (N=30)	Grupo B: Bivalirudina bolus 0,5 mg/Kg + 1,75 mg/Kg/h +/- Abciximab (N=85)	Grupo C: Bivalirudina bolus 0,75 mg/Kg + 1,75 mg/Kg/h +/- Abciximab (N=59)	Grupo control : Heparina (bolus 70U/Kg) + Abciximab (N=94)	p
Pacientes que recibieron Abciximab	30 (100%)	16 (19%)	18 (31%)	94 (100%)	
Resultado principal					
Muerte, IAM o revascularización en los 7 días.	0	4/85 (4,7%)	0	6/94 (6,4%)	N.S.
Hemorragia mayor (intracraneal, intraocular o retroperitoneal. Disminución Hb en >3 g/dl o transfusión de >2 concentrados)	1/30 (3,3%)	2/85 (2,4%)	0	4/94 (4,3%)	N.S.

Los resultados mostraron que el fármaco fue igual de seguro en el grupo A (Bivalirudina bolus 1 mg/Kg + 2,5 mg/Kg/h + Abciximab) 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: Se trata de un estudio piloto, en el que no existe calculo estadístico del tamaño de muestra. Como tal estudio piloto no esta diseñado para detectar diferencias.

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

Tabla 3: Lincoff AM et al. Comparison of Bivalirudina 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

-Nº de pacientes: 1056
 -Diseño: Estudio en fase IIIb, abierto, randomizado 1:1
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 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. Según el criterio del investigador, todos podían ser tratados de forma concomitante con un inhibidor de la GPIIb/IIIa, según criterio del investigador antes de la randomizacion a bivalirudina o heparina.
 -Criterios de inclusión: Pacientes sometidos a ICP
 -Criterios de exclusión: IAM, pacientes en condiciones de elevado riesgo de hemorragias, si habían recibido heparina no fraccionada las 6 horas previas, o de bajo peso molecular las 12 horas previas, abciximab en los últimos 7 días o Eptifibátide o Tirofiban en las 12 horas previas a la randomización.
 -Pérdidas: Ninguno
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar

Resultados			
Variable evaluada en el estudio	Bivalirudina (N=532)	Heparina (N=524)	p
Pacientes que reciben inhibidor GPIIb/IIIa	71,1% Abciximab: 34,6%	72,5% Abciximab: 34%	N.S.
Resultado principal Exitus, IAM o revascularización	30 (5,6%)	36 (6,9%)	N.S.
Hemorragia mayor	11 (2,1%)	14 (2,7%)	N.S.

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.

Limitaciones del estudio: El diseño no es el adecuado, ya que no se estaban definidos los criterios de utilización del inhibidor GPIIb/IIIa. El análisis por subgrupos produce una pérdida de potencia estadística.

3.- Estudio TMC-BIV-01-03 (REPLACE-2) : Bivalirudina + Inhibidor de la GPIIb/IIIa opcional vs heparina no fraccionada + Inhibidor de la GPIIb/IIIa en ICP.

Tabla 1.- 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.

Nº de pacientes: 6.010					
Diseño: Estudio fase IIIb, doble-ciego, randomizado, multicéntrico					
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 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) vs heparina a dosis bajas (65 U/kg en bolus IV previo a la ICP) + inhibidor de la GPIIb/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 un 7,2% recibieron un inhibidor de la GPIIb/IIIa.					
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, <u>estenosis de severidad superior al 50% no protegida por un bypass</u> , embarazo, ICP en el mes previo, hemorragia interna activa, cirugía, trauma o hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en 6 meses, hemorragia intracraneal previa, <u>paquetas <math>100 \times 10^3</math></u> , <u>insuficiencia renal (creatinina > 353,6 µmol/L) o hemodiálisis</u> . 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)	Bivalirudina (N =2.994)	Heparina + Inh GP IIb/IIIa (N=3.008)	RAR Diferencia de Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal % muerte o infarto de miocardio o revascularización urgente o hemorragia mayor	9,2%	10%	-	N.S.	-
Resultados secundarios de interés					
% pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización urgente	7,6%	7,1%	-	N.S.	-
% pacientes muertos	0,2%	0,4%	-	N.S.	-
% pacientes con infarto de miocardio	7,0%	6,2%	-	N.S.	-
% pacientes revascularización urgente	1,2%	1,4%	-	N.S.	-
% pacientes con hemorragia mayor	2,4%	4,1%	-1,7% (-2,6 a -0,8)	<0,001	-59 (-39 a -125)

REPLACE-2: resultados a largo plazo

Se realiza un análisis estadístico mediante curvas de Kaplan-Meier.

Tabla 4.-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 (a los 6 meses post-ICP)	Bivalirudina (N=2.994)	Heparina + Inh GP IIb/IIIa (N=3.008)	Hazard ratio (IC 95%)	p
Resultado principal % muerte, infarto de miocardio o revascularización	18,8%	17,5%	1,08 (0,96 a 1,22)	N.S.
Resultados secundarios de interés				
% muertes	1,0%	1,4%	0,70 (0,43 a 1,14)	N.S.
% infarto de miocardio	8,2%	7,4%	1,12 (0,93 a 1,34)	N.S.
% revascularización urgente	3,5%	3,4%	1,02 (0,78 a 1,35)	N.S.
Variable evaluada en el estudio (en un año post-ICP)				
% muertes	1,9%	2,5%	0,78 (0,55 a 1,11)	N.S.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

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%	-	NS
- hipotensión	3,1%	4,0%	-	NS
- Dolor de cabeza	2,6%	2,8%	-	NS
- náuseas	19,2%	6,1%	13,1 (11,4 a 14,8)	P<0.05
- dolor	3,4%	2,4%	1,0% (0,1 a 1,8)	P<0.05
- dolor en el punto de inyección	2,7%	2,7%	-	NS
- fiebre	1,0%	0,5%	-	NS
- dolor en el tórax	2,3%	2,3%	-	NS
- dolor abdominal	1,0%	0,8%	-	NS
- dolor en pelvis	0,1%	0,1%	-	NS
- angina de pecho	5,3%	5,2%	-	NS
- bradicardia	1,2%	1,2%	-	NS
- hipertensión	1,2%	1,0%	-	NS
- síncope	0,9%	0,7%	-	NS

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Referencia: Estudio TMC-BIV-01-03(REPLACE II)					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado: Bivalirudina N (2.914)	Tratamiento control: Heparina + Inh GP IIb/IIIa N (2.987)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NND (IC 95%)
Resultado principal de seguridad % pacientes con hemorragia mayor	2,4%)	4,1%	-1,7% (-2,6 a -0,8)	<0,001	-59 (-125 a -39)
<i>Intracraneal</i>	0,0%	0,1%	-0,1% (-0,1 a 0,1)	N.S.	-
<i>Retroperitoneal</i>	0,2%	0,5%	-0,3 (-0,6 a 0,0)	N.S.	-
<i>En punto de inyección</i>	0,8%	2,5%	-1,6 (-2,3 a -1,0)	<0,001	-62 (-44 a -100)
<i>Gastrointestinal</i>	0,1%	0,6%	-0,5 (-0,8 a -0,2)	0,003	-216 (-125 a -500)
<i>Genitourinaria</i>	0,0%	0,2%	-0,2 (-0,1 a 0,1)	N.S.	-
<i>Relacionada con cirugía cardíaca</i>	0,6%	0,6%	0,0 (-0,4 a 0,4)	N.S.	-
<i>Hemorragia menor</i>	13,4 %)	25,7%	-12,3(-14,3 a -10,3)	<0,001	-9 (-7 a -10)
<i>Criterios de sangrado según TIMI*:</i>					
<i>Hemorragia mayor</i>	0,6 %	0,9%	-0,3 (-0,2 a 0,7)	0,03	-334
<i>Hemorragia menor</i>	1,3%	3,0%	-1,7 (-2,5 a 1,0)	<0,001	-59 (-40 a -100)
<i>Transfusiones</i>	1,7%)	2,5%	-0,8 (-1,6 a -0,1)	0,02	-117 (-63 a -1.000)
<i>Trombocitopenia:</i>					
<i>Plaquetas < 100 x 10³/μl</i>	0,7%	1,7%	-1,0% (-1,6 a -0,5)	<0,001	-101 (66 a 221)
<i>Plaquetas < 50 x 10³/μl</i>	0,3%)	0,7%	-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.

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

7. AREA ECONÓMICA

Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en Andalucía.

BIVALIRUDINA VS HEPARINA

Según los resultados del *Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT)* :

Bivalirudina vs Heparina en angioplastia

	BIVALIRUDINA 250 MG VIAL	HEPARINA 5.000 U
Precio unitario (PVL) ¹	436,8 €	0,8 €
Posología	0,75mg/kg bolus + 1,75mg/kg/h	80 U/kg en bolus
Dosis por ICP	60+70= 130 mg	6.400 UI
Número de viales ²	1 (75% pacientes)- 2 (25% pacientes)	2 de 5.000 UI
Coste tratamiento completo	546 €	1,6 €
Coste asociado ³ (si se administra Abciximab)	774,8€	774,8€
Coste total	623,4 €	79 €
Coste incremental por paciente	544,4 €	
Coste incremental de evitar una revascularización ⁴	NNT=32 $544,4 \times 32 = 17.408 \text{ €}$ (Coste de angioplastia con Stent: 3.675 €) Coste-Eficacia incremental: $17.408 - 3.675 = 13.733 \text{ €}$	
Coste incremental de evitar una hemorragia mayor ⁴	NNH= -11 $544,4 \times 11 = 5.988,4 \text{ €}$ (Coste de 3 transfusiones=300 €) Coste-Eficacia incremental: $5.988,48 - 300 = 5.688 \text{ €}$	
Coste incremental total por paciente	$544,4 - (3.675 / 32) - (300 / 11) = 402,3 \text{ €}$	
Número de pacientes candidatos a recibir heparina o bivalirudina/año ⁵	3.723	
Coste incremental bivalirudina vs heparina/año	$402,3 \times 3.723 = 1.500.000 \text{ €}$	

1-Duración media de las infusiones: Bivalirudina (0,5 h) y abciximab (12 h) Consideramos un paciente de 80 kg

2- En el EC REPLACE-II: un 25% de los pacientes recibieron 2 viales de Bivalirudina

3- Aunque en el EC REPLACE-II la asociación de Abciximab fue de un 7%, consideramos un 10% ya que los pacientes del ensayo poseen menos comorbilidades que los de la práctica clínica diaria.

4- Según EC. *Bittl JA et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. Am Heart J 2001;142:952-9.* Cohorte angina postinfarto. Variable principal % revascularización. NNT=32. % Hemorragia mayor. NNH=11

5- Procedimientos cardiovasculares percutaneos realizados en Andalucía en 2004: 6084 IPC. Según datos de 2002 de registro de la Sociedad Española de Cardiología, se usaron stent en 91,8% de las intervenciones. Se estima por los datos procedentes de la memoria de un hospital de tercer nivel en el que 1/3 de los pacientes eran tratados con Heparina + Abciximab y 2/3 solo heparina.

BIVALIRUDINA VS HEPARINA + ABCIXIMAB

	BIVALIRUDINA 250 MG VIAL	HEPARINA 5.000 U	ABCIXIMAB 10 MG VIAL
Precio unitario (PVL) ¹	436,8 €	0,8 €	258,2 €
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 ²	1 (75% pacientes)- 2 (25% pacientes)	2 de 5.000 UI	3
Coste tratamiento completo	546 €	1,6 €	774,8 €
Coste asociado ³ (si se administra Abciximab)	77,48€	-	-
Coste total	623,4 €	776,4 €	
Ahorro incremental por paciente	$(623,4 - 776,4) = 153 \text{ €}$		
Ahorro incremental total por paciente	NNH = 59 $153 + (300 / 59) = 158 \text{ €}$		
Número de pacientes candidatos a recibir heparina + abciximab o bivalirudina/año ⁴	1.861		
Ahorro incremental/año	$1.861 \times 158 = 295.000 \text{ €}$		

- 1- Duración media de las infusiones: Bivalirudina (0,5 h) y abciximab (12 h): Consideramos un paciente de 80 kg
- 2- En el EC REPLACE-II: un 25% de los pacientes recibieron 2 viales de Bivalirudina
- 3- Aunque en el EC REPLACE-II la asociación de Abciximab fue de un 7%, consideramos un 10% ya que los pacientes del ensayo poseen menos comorbilidades que los de la práctica clínica diaria.
- 4- Procedimientos cardiovasculares percutaneos realizados en Andalucía en 2004: 6084. Se estima por los datos procedentes de la memoria de un hospital de tercer nivel en el que 1/3 reciban Heparina + Abciximab y 2/3 solo heparina.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

SITUACION ACTUAL EN NUESTRO MEDIO.

Actualmente la terapia utilizada en nuestro medio, en pacientes que se van a intervenir de ICP + stent consiste en **el tratamiento con Heparina + Abciximab en aquellos pacientes con un riesgo elevado de complicaciones tromboticas**: tratamiento de bifurcaciones, lesiones con características angiográficas de complejidad, necesidad de implantación de varios stents o stents largos (aproximadamente 1/3 de los pacientes), siendo tratados con Heparina aquellos pacientes con un riesgo menor (2/3 de los pacientes a los que se realiza ICP).

HEPARINA MONOTERAPIA

- Solamente se ha realizado un ensayo clínico en el que se compare el tratamiento de Bivalirudina vs a Heparina sin asociar ningún inhibidor de GPIIb/IIIa, obteniendo una reducción en el número de revascularizaciones y de hemorragias mayores en el global de pacientes incluidos y siendo mayor la reducción en la cohorte de pacientes con angina postinfarto. Sería necesario tratar a 72 pacientes en general, o a 32 pacientes con angina postinfarto, para evitar un caso en el que se hace necesario un nuevo procedimiento de revascularización, lo que supondría un coste adicional con respecto al tratamiento estándar (heparina) de 30.900 y 13.733 € respectivamente, para evitar una revascularización. El coste adicional para evitar una hemorragia mayor es 9.800 € y 5.899 € respectivamente. Teniendo en cuenta que el coste de realizar una angioplastia sin stent, con stent y 3 transfusiones es de 2.100 €, 3.675 € y 300 € respectivamente, **no es coste-efectivo sustituir el tratamiento con Heparina por Bivalirudina en este grupo de pacientes.**

TERAPIA COMBINADA

- El tratamiento con Bivalirudina asociado o no a inhibidores de GPIIb/IIIa ha demostrado **no inferioridad** frente al tratamiento combinado de Heparina con inhibidores de GPIIb/IIIa, siendo la **incidencia de hemorragias mayores, menor** en el grupo de la Bivalirudina.
Considerando estos dos aspectos y el menor coste de esta terapia, sí es coste-efectivo sustituir el tratamiento con Heparina y Abciximab por Bivalirudina en los mismos grupos poblacionales en los que actualmente se utiliza la terapia combinada en nuestro medio.

PLAQUETOPENIA, RIESGO DE HEMORRAGIAS Y TROMBOCITOPENIA POR HEPARINA

- No es valorable la utilización de Bivalirudina en lugar de Heparina en pacientes con plaquetopenia o riesgo de hemorragias, debido a que este grupo de pacientes fueron excluidos en los distintos Ensayos Clínicos realizados. Sin embargo sí puede tener un lugar en terapéutica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia por Heparina, donde la misma está contraindicada.

PROPUESTA

C-2.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión.*

Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

- **Alternativa terapéutica equivalente a Heparina con inhibidores GP IIb/IIIa en pacientes con riesgo elevado de complicaciones trombóticas** (tratamiento de bifurcaciones, lesiones con características angiográficas de complejidad, necesidad de implantación de varios stents o stents largos).

NOTA: excepcionalmente, podrá usarse en sustitución de la heparina en pacientes que hayan presentado trombocitopenia por heparina.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1.- Bittl JA et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001;142:952-9.

2.- Lincoff AM 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;143:847-53.

3.- Lincoff AM et al. Comparison of Bivalirudina 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

4.- 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.

5.- 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.

6.- Derek P et al. Bivalirudin Versus Heparin and Glycoprotein lib/IIIa inhibition Among Patients With Renal Impairment Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (A Subanalysis of the REPLACE-2 Trial). *Am J Cardiol* 2005;95:581-585.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 29.11.2006

Decisión adoptada por la CFyT : C2. Equivalente terapéutico a heparina+inhibidores GP IIb/IIIa en pacientes con riesgo elevado de complicaciones trombóticas.
