Bivalirudina en Intervención Coronaria Percutánea
Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, basado en el Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Angiox®
Presentaciones: Vial 250 mg E/10
Laboratorio: Ferrer Internacional
Precio adquisición: PVL: 420 €
Grupo Terapéutico: B01AE06: Inhibidores directos de la trombina

2.- Solicitud:

Dr. Suárez de Lezo Cruz Conde. Jefe Sº Cardiología. Fecha solicitud: 8 julio 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Utilización como anticoagulante en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Ventajas sobre las alternativas:
-Ha demostrado similares resultados en las variables de eficacia respecto a heparina+Inhibidor GPIIa/IIIb con menor incidencia de hemorragias.
-No requiere la presencia de antitrombina para actuar como anticoagulante, lo que permite una acción constante.
-Su perfusión puede interrumpirse cuando se termine la ICP, lo que permite un alta más temprano de hemodinámica, una mayor probabilidad de alta hospitalaria y menor incidencia de complicaciones. Todo esto reduciría la estancia hospitalaria.
-No induce respuesta de agregación plaquetaria frente al suero en pacientes con historial de síndrome de trombocitopenia/trombosis inducida por heparina.
En resumen: los ensayos clínicos han demostrado que bivalirudina reduce la incidencia de acontecimientos isquémicos y complicaciones hemorrágicas. Además, la combinación de su rápido inicio de acción, su perfil farmacológico predecible, su semivida corta y su mínima variabilidad simplifica el tratamiento en el entorno de la ICP, con implicaciones sustanciales además en el uso de recursos y tiempos en el entorno clínico.

3.2.-Resumen del informe

Criterios principales: Eficacia y seguridad:
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.
Criterios secundarios: adecuación y coste:
En cuanto a la adecuación y manejo, simplifica el tratamiento de los pacientes con ICP con un coste inferior a la terapia combinada.
Por tanto considerando todos los aspectos, resulta más eficiente que el tratamiento con Heparina y Abciximab en los mismos grupos poblacionales en los que actualmente se utiliza la terapia combinada en nuestro medio. La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:
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 del la glicoproteína IIb/IIIa y en pacientes con o sin riesgo de trombocitopenia secundaria a la heparina (15/01/2005).

Mecanismo de acción.

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.

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 (2-8ºC).
Solución diluida 24h a temperatura inferior a 25ºC. No debe congelarse.

4.4 Farmacocinética.
No se une a proteínas plasmáticas ni a hematíes. Se distribuye rápidamente en plasma y líquido extracelular con un Vd=0,1L/Kg. Se metaboliza mediante proteasas, incluida la trombina y aproximadamente un 20% se excreta inalterada por la orina. Presenta una t1/2 de 25±12 min y un aclaramiento de 3,4±0,5ml/min/kg

Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	**Bivaluridina**	**Heparina no fraccionada**	**Abciximab**
Posología	0.75mg/kg bolus seguido de PF 1.75mg/kg/h	65 U/kg bolus	0.25mg/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.		

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada:

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.

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 reposo, 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

Variable evaluada en el estudio (7 días)	**Bivaluridina N=2161**	**Heparina N=2151**	**OR (IC95%)**	**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 (0.27-1.07)	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

SUBGRUPO ANGINA POST INFARTO					
Exitus, IAM o revascularización (%)	18 (4.9)	39 (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.

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: Bibalirudina bolus 0,5 mg/Kg + 1,75 mg/Kg/h + Abciximab sólo en caso necesario. (N=129)
Grupo C: Bibalirudina 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 intervenirse.

Resultados

Variable evaluada	**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%)	
Hemorragia mayor	1 (3.3%)	2 (2.4%)	0	4 (4.3%)	-

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 cálculo estadistico 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.

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	**Bivaluridina N=532**	**Heparina N=524**	**p**
Pacientes que reciben inhibidor GPIIb/IIIa	71.1 % Abciximab: 34.6%	72.5% Abciximab: 34%	Ns
Exitus, IAM o revascularización (%)	30 (5.6%)	36 (6.9%)	Ns
Hemorragia mayor	11 (2.1%)	14 (2.7%)	Ns

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.

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 pacients: 6.010
Diseño: Estudio fase IIIb, doble-ciego, randomizado, muticéntrico
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/IIa 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, *estenosis de severidad superior al 50% no protegida por un bypass*, embarazo, ICP en el mes previo, hemorragia interna activa, cirugía, trauma o hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en 6 meses, hemorragia intracraneal previa*, paquetas<100x103*, *insuficiencia renal (creatinina>353,6 µmol/L) o hemodiálisis*. Pacientes tratados con warfarina, y heparina no fraccionada (6 horas previas), heparinas de bajo peso molecular (8 horas previas), bivalirudina (24 horas previas), abciximab (7 días previos), eptifibatide o tirofiban (12 horas previas).

Resultados

Variable evaluada (30 días post ICP)	**Bivaluridina (n=2994)**	**Heparina + Inh GP II b/IIIA (n=3008)**	**RAR**	**P**	**NNT**
Resultado principal % muerte o infarto de miocardio o revascularización urgente o hemorragia mayor	9.2%	10%	-	NS	-
Resultados secundarios de					

interés					
% pacientes muertos, con infarto de miocardio o revascularización urgente	7.6%	7.1%	-	Ns	-
% pacientes muertos	0.2%	0.4%	-	Ns	-
% pacientes con infarto de miocardio	7.0%	6.2%	-	Ns	-
% pacientes revascularización urgente	1.2%	1.4%	-	Ns	-
% Hemorragia mayor	2.4%	4.1%	-1.7% (-2.6 a -0.8)	<0.001	-59 (-39 a -125)

Los resultados de este estudio a 6 meses se mantienen sin diferencias

5.2.-Revisiones sistemáticas y sus conclusiones

Prescrire: los ensayos comparativos disponibles no concluyen un mejor balance beneficio de la bivalirudina respecto a la heparina más abciximab. No obstante, la bivalirudina aporta un beneficio en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, reduciendo la frecuencia de sangrado. Por otro lado, hay que señalar la falta de un antídoto para la bivalirudina en caso de hemorragia grave.

- ***Medical Letter:*** recomienda un tratamiento anticoagulante para todos los ICP con heparina no fraccionada. Además, considera que se ha de plantear la utilización de bivalirudina en pacientes con un mayor riesgo de hemorragias.
- ***PAM***: bivalirudina aporta algunas mejorías pero no implica cambios sustanciales en la terapia estándar. Aporta una mejoría en el perfil toxicológico en relación a la terapia estándar e incorpora variaciones significativas en el mecanismo de acción.
- ***Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a metaanalysis of randomized trial:*** la insuficiencia renal se asocia con un aumento de riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos después de la ICP. En este meta-análisis se analizan tres ensayos randomizados que comparan bivalirudina +heparina en ICP estratificando en grupos según el aclaramiento de creatinina. Bivalirudina mejora el beneficio absoluto en pacientes con insuficiencia renal. El beneficio absoluto de la bivavilurudina con respecto a eventos isquémicos y hemorrágicos se incrementa con el empeoramiento del ClCr
- ***Efficacy and safety of bivalirudin versus heparins in reduction of cardiac outcomes in acute coronary síndrome and percutaneous coronary interventions:***

Este meta-análisis sugiere que bivalirudina demuestra ser no inferior a las heparinas en reducir la combinación de resultados finales de isquemia. Además, comparado con las heparinas, la bivalirudina en monoterapia tiene menor tasa de hemorragia mayor.

- ***Bivalirudin vs heparin in percutaneous coronary intervention: a pooled análisis.***

Este análisis apoya la superioridad de bivalirudina comparada con heparina.

Bivalirudina aporta excelente protección isquémica con una reducción significativa que complicaciones hemorrágicas incluso en subgrupos de alto riesgo.

5.3-. Fuentes secundarias

-Guidelines for percutaneous Coronary Interventions. European Society of Cardiology. European Heart journal: en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, se recomienda administrar bivalirudina en:

-Sustitución de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (±inhibidores de la GPIIb/IIa) para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

-Sustitución de heparina no fraccionada en trombocitopenia inducida por la heparina.

- ***American College of Cardioloy:*** recomendado para la PCI electiva o urgente por demostrar disminución en la incidencia de hemorragia mayor. Recomendación en PCI en pacientes con síndrome de trombocitopenia inducida por la heparina.
- ***Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy:***

-En pacientes que se someten a PCI que tiene alto riesgo de sangrado, se recomienda bivalirudina frente a heparina junto a inh gpIIb/IIIa (grado 1B).

-En pacientes con bajo riesgo de hemorragia bivalirudina es una alternativa a la heparina junto a Inh gpIIb/IIIa (grado B).

- ***Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition:*** para pacientes con alta sospecha (o confirmado) de trombocitopeina inducida por heparina (con o sin complicación con trombosis), recomiendan el uso de un anticoagulante no heparina: danaparoid (grado 1B), lepirudina (grado 1C), argatroban (grado 1C), fondaparinux (grado 2C) o bivalirudina (grado 2C).

6.- Evaluación de la seguridad

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos

Los siguientes datos de reacciones adversas se basan en un ensayo clínico de bivalirudina realizado con 6.000 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, la mitad de los cuales fueron tratados con bivalirudina (REPLACE-2). Tanto en el grupo de bivalirudina como en el grupo de comparación tratado con heparina, las reacciones adversas fueron más frecuentes en mujeres y en pacientes de más de 65 años de edad, que en los varones y en pacientes más jóvenes. Aproximadamente un 30% de los pacientes que recibieron bivalirudina experimentaron como mínimo un acontecimiento adverso y un 3% experimentaron una reacción adversa. Las reacciones adversas se presentan en la tabla 10, conforme a la clasificación por órganos y sistemas.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a ≤1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a ≤1/100)	Raras ≥1/10.000 a ≤1/1.000
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Trombocitopenia, Anemia.	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, que incluye reacción y choque anafilácticos, incluidas notificaciones con desenlace mortal[1]	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	Hemorragia intracraneal[1]
Trastornos del oído y del laberinto				Hemorragia de oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho, Hemorragia pericárdica, Taquicardia ventricular, Bradicardia	
Trastornos vasculares	Hemorragia menor en cualquier lugar	Hemorragia mayor en cualquier lugar incluidas notificaciones con desenlace mortal[1], Trombosis incluidas notificaciones con desenlace mortal[1]	Hipotensión, Trastorno vascular, Anomalía vascular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, Hemorragia de la faringe, Disnea, Hemoptisis	
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, Hemorragia gingival, Vómitos, Hemorragia retroperitoneal, Hemorragia gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash, Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Hemorragia en el vaso de administración, Dolor en lugar de administración, Dolor de pecho, Hemorragia en el lugar de administración.	

[1] Esta reacción se ha descrito asimismo en los informes de farmacovigilancia

6.2. Resultados de los ensayos clínicos

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

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%)***	***P***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal de seguridad % pacientes con hemorragia mayor	*2,4% (2.993)*	*4,1% (3.008)*	*-1,7% (-2,6 a -0,8)*	***<0,001***	*59 (-125 a -39)*
Intracraneal	*0,0%*	*0,1%*	*-0,1% (-0,1 a 0,1)*	***ns***	-
Retroperitoneal	*0,2%*	*0,5%*	*-0,3 (-0,6 a 0,0)*	***ns***	-
En punto de inyección	*0,8%*	*2,5%*	*-1,6 (-2,3 a -1,0)*	***<0,001***	*62 (44 a 100)*
Gastrointestinal	*0,1%*	*0,6%*	*-0,5 (-0,8 a -0,2)*	***0,003***	*216 (125 a 500)*
Genitourinaria	*0,0%*	*0,2%*	*-0,2 (-0,1 a 0,1)*	***ns***	-
Relacionada con cirugía cardíaca	*0,6%*	*0,6%*	*0,0 (-0,4 a 0,4)*	***ns***	-
Hemorragia menor	*13,4 %)*	*25,7%*	*-12,3(-14,3 a -10,3)*	***<0,001***	*9 (7 a 10)*
Criterios de sangrado según TIMI:*					
Hemorragia mayor	*0,6 %*	*0,9%*	*-0,3 (-0,2 a 0,7)*	***0,03***	-
Hemorragia menor	*1,3%*	*3,0%*	*-1,7 (-2,5 a 1,0)*	***<0,001***	*59 (40 a 100)*
Transfusiones	*1,7%)*	*2,5%*	*-0,8 (-1,6 a -0,1)*	***0,02***	*117 (63 a 1.000)*
Trombocitopenia:					
Plaquetas < 100 x 10^3/µl	*0,7%*	*1,7%*	*-1,0% (-1,6 a -0,5)*	***<0,001***	*101 (66 a 221)*
Plaquetas < 50 x 10^3/µl	*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.*					

6.3. Precauciones de empleo

- Hemorragia

Los pacientes deben someterse a un cuidadoso examen para detectar posibles síntomas y signos de hemorragia durante el tratamiento especialmente si se combina la bivalirudina con otro anticoagulante. Aunque la mayoría de hemorragias asociadas con la bivalirudina se producen en el lugar de punción arterial en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, la hemorragia puede ocurrir en cualquier lugar durante el tratamiento. Una disminución de causa desconocida del hematocrito, la hemoglobina o la tensión arterial puede indicar hemorragia. Se debe suspender el tratamiento si se observa o se sospecha la existencia de hemorragia.No existe ningún antídoto conocido para la bivalirudina, pero su efecto desaparece rápidamente (t1/2 de 35 a 40 minutos).

- Coadministración con inhibidores plaquetarios o anticoagulantes

Se puede esperar que el uso combinado de anticoagulantes aumente el riesgo de hemorragia. Cuando se combine la bivalirudina con un inhibidor plaquetario o con un anticoagulante, se deberán vigilar periódicamente los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia. En los pacientes que toman warfarina y reciben tratamiento con bivalirudina, deberá considerarse la monitorización del Índice Normalizado Internacional para asegurarse que vuelve los valores pretratamiento tras interrumpir el tratamiento con bivalirudina.

- Hipersensibilidad

Se han notificado de forma poco frecuente reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico en estudios clínicos. Deben tomarse las precauciones necesarias para tratar estas reacciones. Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen ronchas, urticaria, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.
En caso de shock, se deben aplicar los estándares médicos actuales para su tratamiento. Durante la experiencia post-comercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de anafilaxis, incluido el shock anafiláctco con desenlace fatal.

- Braquiterapia

Se ha observado formación de trombo durante los procedimientos de braquiterapia con radiación gamma con bivalirudina. Debe utilizarse con precaución durante los procedimientos de braquiterapia con radiación beta.

- **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se han llevado a cabo estudios de interacción con inhibidores plaquetarios, entre ellos ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, eptifibatida o tirofibán. Los resultados no indican interacciones farmacodinámicas con estos medicamentos.
Partiendo del conocimiento de su mecanismo de acción, se prevé que el uso combinado de medicamentos anticoagulantes (heparina, warfarina, trombolíticos o agentes antiplaquetarios) aumente el riesgo de hemorragia.
En cualquier caso, si la bivalirudina se asocia con un inhibidor plaquetario o anticoagulante, deberán determinarse de forma periódica los parámetros clínicos y biológicos de la hemostasia.

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Bivaluridina	**Heparina 5.000 U**	**Abciximab**
Precio unitario (PVL+IVA) *	436.8 €	0.8 €/mg	258.2 €
Posología	0.75mg/kg bolus +1.75mg/kg/h	65 U/kg en bolus	0.25mg/kg bolus + 0.125mcg/kg/min
Dosis por ICP*	60+102.2=162.2mg	5200 UI	20+7.2=27.2 mg
Nº viales**	1 (75% pacientes) -2 (25%)	2	3
Coste tratamiento completo	546 €	1.6 €	774.8 €
Coste asociado (si se adm abcoximab)	774.8 €	-	-
Coste total***	623.4 €	776.4 €	

Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia**	-153 €	Terapia de referencia
* calculado para un paciente de 80 kg y una duración media de la infusión de 0,73 h para la bivalidurina y 12 h para el abciximab. ** si se prolonga 3 h más. En REPLACE II un 25% de los pacientes recibieron 2 viales de bivalirudina. *** coste medio del tratamiento de un paciente teniendo en cuenta que un 25% de los pacientes puede llevar 2 viales y que a un 10% de los pacientes se les puede asociar abciximab.		

7.2.- Coste eficacia incremental

Referencia	Variable evaluada	Comparador	NNT	Ahorro incremental	CEI (IC95%)
REPLACE II	% Hemorragia mayor	Heparina+Abciximab	59	153 €	9.027 €

Según los datos de eficacia del ensayo REPLACE 2 y el coste del tratamiento, para evitar que un paciente sufra un evento de hemorragia mayor hay un **ahorro adicional estimado es de 9.027**

Impacto económico

La solicitante estima en 50 pacientes al año como posibles candidatos a este tratamiento. Esto supondría un ahorro directo de unos 7500 €

8.- Área de conclusiones

Bivalirudina es un inhibidor directo, reversible y específico de la trombina. Presenta un efecto anticoagulante rápido, un tiempo breve de infusión, no precisa determinación de TAC, y requiere uso de inhibidor de gp IIb/IIIa sólo en caso de necesidad. Como desventaja no presenta antídoto, en caso de hemorragia grave, aunque el efecto se revierte en poco tiempo.

- Todos los ensayos pivotales disponibles comparan bivalirudina con o sin inhibidor de la gp IIb/IIIa vs heparina con o sin inh gp IIb/IIIa. Estos ensayos comparativos demuestran la no inferioridad de la bivalirudina respecto a la heparina más abciximab.
- En cuanto a la seguridad, bivalirudina demuestra una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas con respecto al grupo control con diferencias estadísticamente significativas. Además la incidencia de trombocitopenia fue menor entre los pacientes tratados con bivalirudina respecto a los tratados con heparina y abciximab.
- Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 50 pacientes con el nuevo fármaco. El ahorro anual adicional para el hospital será de 7.650 euros.
- En conclusión, bivalirudina es una alternativa en pacientes que presenten antecedentes de trombocitopenia secundaria a heparina o en pacientes con riesgo elevado de complicaciones trombóticas. También podría ser útil en pacientes con alto riesgo de hemorragia (insuficiencia renal, plaquetopenia sin posibilidad de retraso de la ICP, acceso difícil y ancianos).

-Decisión: Se incluye en la guía del Hospital en la categoría E, sin recomendaciones específicas.

9.- Bibliografía

- Informe de registro EMEA.
- Informe de registro FDA.
- Ficha técnica AGEMED
- Informe de la Comisión de Farmacia del Hospital Virgen de las Nieves.(17/12/2009).
- Informe de la Guía Farmacoterapéuitca de Hospitales del SAS (2007).
- 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.
- 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.
- 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
- 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.

- 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.
- Derek P et al. Bivalirudin Versus Heparin and Glycoprotein Iib/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.
- Bivalirudine, en cas díntervention coronaire percutanée: pas dávantage sur l´heparine. Rev Prescrire 2005; 25 (265): 651.
- Nuevos medicamentos comercializados en España : Bivalirudina. PAM; 2005:286.
- Fármacos para intervenciones coronarias percutáneas. Med Lett Drugs Ther 2005; XXVII:1-2.
- Guidelines for percutaneous Coronary Interventions. European Society of Cardiology. European Heart journal. March-29. 2005
- American College of Cardioloy. Circulation January 3/10/06.
- Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trial. Am J Cardiol. 2003 Oct 15;92(8):919-23.
- Efficacy and safety of bivalirudin versus heparins in reduction of cardiac outcomes in acute coronary síndrome and percutaneous coronary intervention. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2007 Dec; 12(4):283-91.
- Bivalirudin vs heparin in percutaneous coronary intervention: a pooled análisis. JCardiovasc Pharmacol Ther. 2005 Dec; 10(4): 209-16.