

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI BIVALIRUDINA ATC B01AE06 (ANGIOX®)

Presentata da Dott. Gavino Casu- Direttore S.C. CARDIOLOGIA/UTIC – P.O San Francesco ASL 3 Nuoro

In data aprile 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Riduzione di eventi emorragici maggiori in pazienti sottoposti a PCI primaria con infarto del miocardio STEMI e NSTEMI”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON bivalirudina

Il trattamento di pazienti con patologia coronarica di tipo ischemico è l'intervento percutaneo delle arterie coronarie (PCI) e di bypass aortocoronarico. Il numero di PCI eseguite in Europa è di circa 500.000/anno. In Italia nel 2004, a fronte di 237.925 coronarografie diagnostiche, sono state effettuate 104.574 PCI. La tecnica prevede il posizionamento di un palloncino gonfiabile a livello della coronaria ostruita; tale palloncino viene successivamente gonfiato per eliminare l'occlusione e successivamente rimosso. Nella maggior parte dei casi a questo intervento si accompagna il posizionamento di piccole protesi tubulari (stent) che vengono inserite nell'arteria, contestualmente al palloncino, all'altezza della stenosi e lasciate in loco, impedendo all'arteria di richiudersi. Il PCI danneggia le pareti arteriose causando l'attivazione di meccanismi emostatici riparativi mediati da piastrine e fattori della coagulazione. eparina non frazionata associata ad inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (GPI) e al trattamento adiuvante con aspirina, ticlopidina, clopidogrel o prasugrel. L'eparina tuttavia presenta una cinetica non lineare ed un'elevata variabilità dose risposta, con conseguente necessità di uno stretto monitoraggio del tempo di coagulazione (ACT); inoltre, la sostanza è gravata dal rischio di importanti sanguinamenti e di trombocitopenia immuno – mediata..

Bivalirudina è un polipeptide sintetico strutturalmente simile ad irudina, che agisce inibendo la trombina in maniera reversibile e diretta, poiché si lega al sito attivo della sostanza. Diversamente dall'eparina non frazionata, il farmaco è attivo anche nei confronti della trombina legata alla fibrina e non richiede la presenza di cofattori (l'antitrombina nel caso dell'eparina) per poter esplicare la propria attività.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I farmaci a disposizione del cardiologo interventista durante le procedure di PCI sono le eparine (eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare) in associazione con gli inibitori delle glicoproteine GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide).

INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Angiox 10 flaconcini polvere liofilizzata

€ 3790,50

250 mg per uso endovenoso

(Prezzo ex-factory IVA esclusa come riportato in

g.u.62/2011 (sconto per strutture pubbliche-5%+ -5%)).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Indicazioni Registrate

Angiox è indicato come anticoagulante in pazienti adulti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI), inclusi i pazienti con infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) sottoposti a intervento coronario percutaneo (PCI) primario, e per il trattamento di pazienti adulti con angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI) nel caso di intervento di urgenza ed immediato. Deve essere somministrato con aspirina e clopidogrel.

Modalità di Somministrazione

Ogni flaconcino contiene 250mg di bivalirudina e dopo la ricostituzione 1 ml contiene 50mg di farmaco. La successiva diluizione porterà a una concentrazione di 5mg/ml.

Pazienti con cardiopatia ischemica cronica (NON IMA) candidati a PCI programmata	Pazienti con sindrome coronaria acuta NSTEMI candidati a PCI primaria	Pazienti con sindrome coronaria acuta STEMI candidati a PCI primaria
Bolo e.v. di 0,75mg/kg (dopo coronarografia), seguito da infusione e.v. di 1,75mg/kg/h almeno per la durata della procedura. L'infusione può proseguire fino a 4 ore dopo la PCI	Bolo e.v. di 0,1mg/kg seguito da infusione e.v. di 0,25mg/kg/h prima della coronarografia	

Pazienti a cui viene praticata la CORONAROGRAFIA		
Se il pz viene sottoposto a PCI	Se il pz viene sottoposto a intervento per l'innesto di by-pass coronarico (CABG)	Se il pz viene sottoposto a terapia medica
PRIMA DELLA PCI: bolo addizionale di 0,5mg/kg DURANTE LA PCI: velocità di infusione di 1,75mg/kg/h DOPO LA PCI: velocità di infusione di 0,25mg/kg/h per un periodo che va da 4 a 12 h.:	Dopo la coronarografia si continua l'infusione e.v. alla velocità di 0,25mg/kg/h <u>fino a 1h</u> prima dell'intervento	Dopo la coronarografia si continua l'infusione e.v. alla velocità di 0,25mg/kg/h <u>fino a 72h.</u>

La dose e la velocità di infusione devono essere aggiustate in presenza di insufficienza renale.

Non è disponibile nessun antidoto per questo anticoagulante, ma il farmaco presenta un'emivita piuttosto breve (25 minuti).

3. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

L'efficacia di bivalirudina è stata valutata nella PCI:

- A. in pazienti con sindrome coronaria acuta NSTEMI in diversi studi randomizzati vs eparina (associata o non associata a inibitore di GP IIb/IIIa), due in doppio cieco (studio BAT e studio REPLACE-2) e tre in aperto (studio CACHET, studio ACUITY e studio REPLACE-1)
- B. in pazienti con sindrome coronaria acuta STEMI in uno studio randomizzato in aperto (studio HORIZONS-AMI) vs eparina associata a inibitore di GP IIb/IIIa.

Un primo studio (BAT) ha testato l'efficacia di bivalirudina vs la sola eparina (i GPI IIb/IIIa non erano ancora entrati nella pratica clinica) in pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea transluminale (PTCA) per angina instabile o post infartuale.

Tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto aspirina 300-325 mg e sono stati randomizzati a ricevere il trattamento:

- con bivalirudina 1 mg/kg in bolo seguita da 4 ore di infusione al dosaggio di 2.5 mg/kg/h e da una successiva infusione di 0.2 mg/kg/h (n=2059).
- oppure con eparina (n=2039) 175 U/kg in bolo seguiti da un'infusione di 15 U/kg/h per 18-24 ore.

L'end point primario era composito e costituito dal verificarsi nel corso dell'ospedalizzazione di uno dei seguenti eventi:

morte, infarto miocardico, riocclusione improvvisa del vaso sottoposto a procedura o rapido deterioramento della condizione cardiaca richiedente un intervento.

Nessuna differenza significativa nei due gruppi, relativamente a questo end point, è stata rilevata. Infatti almeno uno di questi eventi si è verificato nell'11.8% del gruppo bivalirudina vs il 12.9% del gruppo eparina (p=0.26).

Nell'analisi per sottogruppi si è potuto evidenziare una migliore performance del gruppo bivalirudina nei pazienti sottoposti all'angioplastica per angina post infarto (9.1% bivalirudina vs 14.2% eparina; p=0.04). Nell'intero gruppo di pazienti trattati con bivalirudina si è inoltre rilevata una significativa minor incidenza di emorragia retroperitoneale (0.2% vs 0.7%; p=0.02), di necessità di trasfusioni (3.7% vs 8.6%; p<0.001) e di emorragie maggiori (3.8% vs 9.8%; p< 0.001).

Un'analisi secondo un criterio *intention to treat, che ha prodotto uno studio* successivo, ha preso in esame le differenze tra i due gruppi in termini di mortalità, infarto miocardico e rivascolarizzazione a 7, 90 e 180 giorni. Relativamente all'end point composito, i pazienti trattati con bivalirudina hanno ottenuto risultati migliori di quelli trattati con eparina sia a 7 giorni (6.2% vs 7.9%; p=0.039) che a tre (15.7% vs 18.5%; p= 0.012) e sei mesi (23% vs 24.7%; p=0.153). Questo risultato era legato soprattutto ad un minor numero di emorragie; le differenze in termini di mortalità ed infarto miocardico non erano invece mai significative.

Lo studio CACHET, randomizzato e in aperto, è stato costituito da tre diverse fasi (A,B,C). I pazienti arruolati erano candidati per un intervento di angioplastica che poteva necessitare dell'inserzione di stent (88% dei casi).

Nella fase A 60 pazienti sono stati randomizzati al trattamento:

- con bivalirudina 1 mg/kg/h in bolo seguito da 2.5 mg/kg/h in infusione per 4 ore

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- od eparina 70 U/kg in bolo seguita da un'infusione di 7 U/kg/h per tutta la procedura.

Abciximab è stato somministrato a tutti i pazienti alla dose di attacco di 0.25 mg/kg in bolo seguiti da un'infusione di 0.125 mcg/kg/minuto per 12 ore

Le *due fasi successive (B e C)*, che hanno incluso 209 pazienti, hanno previsto il trattamento eparina con abciximab in maniera identica alla fase precedente, ma i pazienti del gruppo bivalirudina hanno ricevuto una dose di attacco di 0.5 (*fase B*) o 0.75 mg/kg (*fase C*) seguita da un'infusione di 1.75 mg/kg/h fino al termine della procedura. Abciximab poteva essere somministrato o meno a giudizio dello sperimentatore ed è stato poi effettivamente utilizzato nel 24% dei casi. Tutti i pazienti ricevevano aspirina.

Dopo 7 giorni dall'intervento di PCI, non sono emerse differenze significative nell'incidenza della principale misura di esito (incidenza di morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione e sanguinamento maggiore).

Differenze non significative sono state registrate anche relativamente ai sanguinamenti maggiori, che si sono verificati nel 3.3% dei pazienti del gruppo bivalirudina fase A, nel 2.4% dei pazienti bivalirudina fase B, in nessuno paziente della fase C e nel 4.3% dei pazienti trattati con eparina + abciximab.

I pazienti del gruppo bivalirudina hanno raggiunto valori di ACT di picco sempre significativamente superiori al gruppo eparina ($p < 0.001$).

Considerando un end point composito costituito da 4 parametri (morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione, sanguinamento maggiore) riferito a tutte le fasi dello studio, la differenza diviene significativa (3.4% bivalirudina vs 10.6% eparina + abciximab; $p = 0.018$).

Lo studio REPLACE-1, in aperto, ha randomizzato 1.056 pazienti candidati all'intervento di angioplastica con o senza aggiunta di stent, a ricevere il trattamento:

- con bivalirudina 0.75 mg/kg in bolo + 1.75 mg/kg/h durante la procedura
- oppure eparina 60 – 70 U/Kg in bolo e poi aggiustata per mantenere un ACT compreso tra i 200-300 secondi.

Tutti i trattamenti potevano essere protratti fino a 4 ore. Erano previsti trattamenti concomitanti con aspirina, per tutti i pazienti, e clopidogrel, se i pazienti venivano sottoposti all'inserimento di uno stent. L'utilizzo di GPI era consentito a discrezione del medico e doveva essere deciso prima della randomizzazione. L'85% dei pazienti ha ricevuto uno stent, il 56% clopidogrel prima della procedura ed il 72% un GPI (per lo più abciximab o eptifibatide).

L'end point principale era costituito dal verificarsi di morte o infarto miocardico o rivascolarizzazione entro le 48 h dalla randomizzazione o entro la dimissione, a seconda dell'eventualità che si presentava per prima.

In questo studio non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi: l'end point primario è stato raggiunto dal 5.6% dei pazienti del gruppo bivalirudina vs il 6.9% del gruppo eparina ($p = 0.40$). Sanguinamenti maggiori si sono verificati nel 2.1% dei pazienti del gruppo bivalirudina vs il 2.7% del gruppo eparina ($p = 0.52$). Trombocitopenia si è manifestata nell'1.5% dei pazienti trattati con eparina e nell'1% di quelli trattati con bivalirudina: tutti questi pazienti avevano ricevuto anche GPI.

Lo studio REPLACE-2, in doppio cieco, ha randomizzato 6.010 pazienti sottoposti ad angioplastica a ricevere:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- eparina 65 U/kg prima della procedura unitamente ad abciximab o eptifibatide (dose di attacco + infusione rispettivamente di 12 o 18 ore)
- o con bivalirudina 0.75 mg/kg prima dell'intervento seguita da un'infusione di 1.75mg/kg/h per tutta la durata della procedura. I pazienti del gruppo bivalirudina potevano anch'essi ricevere abciximab o eptifibatide se lo sperimentatore lo riteneva opportuno nel corso della procedura.

Tutti i pazienti hanno ricevuto:

- il trattamento antiaggregante con acido acetilsalicilico;
- la raccomandazione di seguire per l'assunzione di clopidogrel 300 mg prima della procedura e 75 mg/die per 30 giorni successivamente all'intervento; questo trattamento non era obbligatorio, ma fortemente raccomandato.

L'obiettivo del trial era la dimostrazione:

- della non inferiorità di bivalirudina vs eparina + GPI IIb/IIIa
- e della superiorità vs eparina da sola. Quest'ultimo confronto veniva operato sulla base di dati storici, poiché l'utilizzo della sola eparina in questi pazienti è ormai ritenuto non etico.

L'end point primario composito dello studio era costituito da 4 diversi parametri (rilevati entro i 30 giorni dalla randomizzazione):

morte, infarto del miocardio, grave ischemia miocardica richiedente un nuovo intervento di rivascolarizzazione, sanguinamento maggiore.

Un end point secondario era costituito dai tre parametri morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione.

L'85% dei pazienti in studio ha ricevuto, contestualmente all'intervento di rivascolarizzazione, uno stent e la medesima percentuale è stata trattata con clopidogrel. Un GPI IIb/IIIa "al bisogno" è stato utilizzato nel 7.2% dei pazienti trattati con bivalirudina e nel 5.2% dei pazienti trattati con eparina ($p=0.001$; nel caso dell'eparina veniva utilizzato in realtà un placebo). L'ACT mediano, misurato 5 minuti dopo la somministrazione del bolo, si è rivelato 41 secondi maggiore nei pazienti del gruppo bivalirudina rispetto a quelli del gruppo eparina ($p<0.001$).

L'end point primario non è stato raggiunto anche se si è rilevato un trend più favorevole per il gruppo bivalirudina (9.2% vs 10% gruppo eparina; $p=0.32$), mentre quello che escludeva i sanguinamenti (costituito da tre parametri) è stato più positivo per l'eparina (7.1% vs 7.6% bivalirudina; $p=0.40$).

Bivalirudina ha invece dimostrato la propria superiorità vs eparina da sola relativamente ad entrambi gli end point a quattro e tre parametri (sulla base dei dati storici perché l'utilizzo della sola eparina in questi pazienti non è ritenuto etico).

Una differenza significativa a vantaggio di bivalirudina vs eparina + GPI IIb/IIIa si è apprezzata relativamente ai sanguinamenti maggiori (2.4% vs 4.1%; $p<0.001$) ed in particolare quelli realizzatisi a livello dell'accesso vascolare.

La trombocitopenia si è manifestata nell'1.7% dei pazienti trattati con eparina e nello 0.7% dei pazienti del gruppo bivalirudina ($p<0.001$); questa differenza si è mantenuta significativa anche considerando le sole trombocitopenie gravi (0.7% eparina vs 0.3% bivalirudina; $p=0.03$).

Il follow up a 6 mesi di questo studio ha rilevato una sovrapponibilità di outcome tra i due gruppi relativamente al verificarsi di morti (1.4% eparina vs 1% bivalirudina; $p=0.15$), infarti miocardici (7.4% eparina vs 8.2%

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

bivalirudina; $p=0.24$) e rivascularizzazioni (11.4% eparina vs 12.1% bivalirudina; $p=0.45$). Uguali risultati si sono rilevati per la mortalità ad un anno (2.46% eparina vs 1.89% bivalirudina; $p=0.16$).

Lo studio ACUITY è un trial randomizzato in aperto di fase III che ha coinvolto 13819 pazienti. Lo studio aveva l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del trattamento con bivalirudina, \pm un inibitore di GP IIb/IIIa, rispetto all'eparina (intera o frazionata [enoxaparina]) più un inibitore della GP IIb/IIIa in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta con rischio moderato/alto (UA e/o NSTEMI) in termini di INCIDENZA DI ISCHEMIA COMPOSITA (mortalità per tutte le cause, infarto del miocardio, rivascularizzazione non prevista per ischemia), di FREQUENZA DI SANGUINAMENTI MAGGIORI (intracranici o intraoculari, emorragia al sito d'accesso che richieda un intervento, ematoma ≥ 5 cm, riduzione di emoglobina, necessità di reintervento per emorragia, emotrasfusione) e di NET CLINICAL OUTCOME ovvero la combinazione dei due end point precedenti. Il protocollo di studio prevedeva la valutazione della superiorità qualora fosse dimostrata la non inferiorità. Dopo un follow-up di 30 giorni la bivalirudina da sola ha dimostrato una non inferiore incidenza di ischemia composita (7,8% per la bivalirudina vs 7,3%, RR 1,08, 95%CI da 0,93 a 1,24) e una significativamente minore incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto all'eparina + inibitori di GP IIb/IIIa (3% per la bivalirudina vs 5,7%, RR 0,53, 95%CI da 0,43 a 0,65) e la superiorità anche per il NET CLINICAL OUTCOME; la bivalirudina in associazione ha dimostrato una non inferiore incidenza di ischemia composita (7,7% per la bivalirudina vs 7,3%, RR 0,93, 95%CI da 0,78 a 1,10) e di sanguinamenti maggiori rispetto all'eparina + inibitori di GP IIb/IIIa (5,3% per la bivalirudina vs 5,7%, RR 0,53, 95%CI da 0,43 a 0,65).

Lo studio HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) è un trial a due bracci di trattamento, in aperto, randomizzato, multicentrico per stabilire la sicurezza e l'efficacia di bivalirudina in pazienti con STEMI sottoposti a strategia di PCI primario. In totale, sono stati randomizzati 3.602 pazienti per ricevere il trattamento di bivalirudina ($n=1.800$) (0,75 mg/kg in bolo seguiti da un'infusione di 1,75 mg/kg peso corporeo/ora) o di eparina non frazionata (bolo e.v. di 60UI/kg seguito da ulteriori boli per mantenere un tempo di coagulazione attivato (ACT) di 200-250 secondi) più un inibitore GP IIb/IIIa ($n=1.802$). Tutti i pazienti hanno ricevuto aspirina e clopidogrel, (circa il 64% con dose di carico di 600mg e il restante 36% 300mg). Circa 66% dei pazienti erano stati precedentemente trattati con eparina non frazionata mentre criteri di esclusione comprendevano il trattamento durante il ricovero per IMA con bivalirudina, inibitore di GP IIb/IIIa, warfarin etc.

Nel gruppo trattato con bivalirudina è stato permesso il trattamento con inibitore di GP IIb/IIIa nei pazienti con complicanze quali la mancata ripresa del flusso o presenza di trombo di grandi dimensioni nelle adiacenze dello stent o nel vaso coronarico in assenza di ostruzione meccanica

Gli end point primari dopo 30 giorni dalla PCI erano rappresentati da:

1. un esito composto (NET CLINICAL OUTCOME) che includeva sanguinamenti maggiori e gli eventi avversi cardiovascolari (morte, reinfarto, rivascularizzazioni per ischemia, ictus e sanguinamento maggiore)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

2. frequenza di sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di inserzione di bypass valutati secondo alcuni criteri stabiliti nello studio (emorragia intracranica o intraoculare, sanguinamento al sito di accesso con ematoma di almeno 5cm che richieda intervento, necessità di emotrasfusione, reintervento per emorragia, riduzione dei livelli di emoglobina di 4 o 3g/dl rispettivamente in assenza o presenza di causa di sanguinamento) e i criteri TIMI e i criteri GUSTO.

L'obiettivo dello studio era dimostrare la non-inferiorità (valutando eventualmente la superiorità) di bivalirudina rispetto al trattamento con eparina + inibitore di GPIIb/IIIa relativamente ad entrambi gli end point primari.

Dopo 30 giorni la valutazione degli esiti primari della bivalirudina ha dimostrato la superiorità di questo trattamento relativamente al NET CLINICAL OUTCOME (9,2% per la bivalirudina vs 12,1%, RR 0,76, 95%CI 0,63-0,92). Il trattamento con la bivalirudina è risultato superiore in termini di frequenza di sanguinamenti maggiori (4,9% per bivalirudina vs 8,3%; RR 0,69, 95%CI 0,46-0,77), mentre nella frequenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori non è stata raggiunta la significatività statistica (5,4% con bivalirudina vs 5,5%; RR 0,99; 95%CI 0,76-1,30).

Nell'analisi per sottogruppi è risultato interessante quanto è emerso per i 3124 pazienti a cui era stato impiantato uno stent. A 30 giorni non si è registrata nessuna differenza tra i due trattamenti in termini di trombosi dello stent (2,5% con bivalirudina vs 1,9%). La frequenza di riocclusione dello stent entro le prime 24 ore è significativamente più frequente con bivalirudina (1,3% con bivalirudina vs 0,3%), ma nel periodo successivo questo dato è stato invertito a favore del farmaco in studio (1,2% vs 1,7%).

Tollerabilità

Le emorragie gravi sono il principale rischio della terapia anticoagulante. Nel corso del REPLACE-1 l'incidenza di emorragia maggiore è stata inferiore con bivalirudina vs eparina (3,8% vs 9,8%, $p<0,001$). A tale conclusione arriva anche il REPLACE-2: l'incidenza di emorragie maggiori a 30 giorni è inferiore con bivalirudina vs eparina (2,4% vs 4,1%, $p<0,001$). La differenza si è verificata anche per le emorragie alla sede di iniezione (0,8% vs 2,5%, $p<0,001$) e per quelle gastrointestinali (0,1% vs 0,6%, $p<0,003$). Nessuna differenza tra bivalirudina vs eparina si è registrata nello studio Cachet. L'evento avverso serio più frequente nel REPLACE-2 è la trombocitopenia: conta piastrinica $< 100 \times 10^3/\text{ml}$ si è registrata nello 0,7% del braccio bivalirudina vs 1,7% con eparina ($p<0,001$).

Nello studio HORIZONS sono state rilevate reazioni avverse gravi più spesso nel gruppo trattato con eparina più inibitore GP IIb/IIIa rispetto al gruppo trattato con bivalirudina. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi di trombosi da stent tra i bracci di trattamento a 30 giorni ($p=0,3257$) e 1 anno ($p=0,7754$).

Nello studio HORIZONS, si sono verificati comunemente sia sanguinamento maggiore che minore ($\geq 1/100$ e $< 1/10$). L'incidenza di sanguinamento maggiore e minore è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a quelli trattati con eparina più un inibitore GP IIb/IIIa.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON I FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Lo studio comparativo di maggiori dimensioni per i pazienti NSTEMI, il REPLACE-2, ha dimostrato la non inferiorità della terapia anticoagulante con bivalirudina (0,75 mg/kg in bolo ev + 1,75 mg/kg/ora) durante la PCI vs eparina secondo l'endpoint combinato "morte + infarto miocardico + rivascolarizzazione + emorragie maggiori". Inoltre l'incidenza di emorragie maggiori a 30 giorni è risultata inferiore con bivalirudina vs eparina (2,4% vs 4,1%); tale differenza si è verificata anche per le emorragie alla sede di puntura e quelle gastrointestinali.

Nello studio HORIZONS-AMI i pazienti del gruppo bivalirudina hanno avuto una frequenza maggiore di riocclusioni dello stent entro 24 ore rispetto al gruppo eparina+IGP IIb/IIIa.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La bivalirudina non in associazione è risultata superiore al trattamento con eparina+ GPI nel ridurre la frequenza di sanguinamenti maggiori nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI. Il trattamento di pazienti ad alto rischio emorragico potrebbe trovare un'utilità in questo farmaco. E' però da sottolineare che in caso di emorragia grave non esiste un antidoto specifico.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

10 flaconcini polvere liofilizzata

250 mg per uso endovenoso

(prezzo ex-factory, IVA esclusa)

g.u.148/2005 (-15%)

€ 3790,50

Considerando i dosaggi riportati nello studio REPLACE-2, per un paziente di 70 kg sottoposto a PCI della durata di un'ora, la somministrazione di bivalirudina (0,75 mg/kg in bolo e.v., seguiti da 1,75 mg/kg/ora) ha un costo di 379,05 € (1 flacone), circa il *doppio* rispetto a eparina (65 U/kg prima della PCI) più eptifibatide (2 boli e.v. da 180 mcg/kg, seguiti da 2 mcg/kg/minuto per 18 ore, pari a 3 flaconi da 100 ml) (195 €) e la *metà* circa rispetto a eparina (65 U/kg) più abciximab (250 mcg/kg in bolo e.v. seguiti da 0,125 mcg/kg/minuto per 12 ore, pari a 3 flaconi (771 €).

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

indicazioni d'uso "nelle sindromi coronariche con ST sopra, mentre nelle sindromi coronariche acute con ST sotto è opportuno considerare altri trattamenti che si sono dimostrati efficaci (eparina+eptifibatide).

MOTIVAZIONI

Questo farmaco si pone come alternativa agli schemi terapeutici attuali in pazienti che devono fare interventi di stabilizzazione coronaria. La maggior parte degli studi hanno dimostrato che questo farmaco determina una riduzione dei sanguinamenti maggiori (cerebrali, addominali).

9. BIBLIOGRAFIA

1. *Angiox*. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
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. 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* 2003; 289:853-63.
4. Lincoff AM et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292:696-703.
5. Lincoff AM et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduce Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004; 93:1092-6.
6. Mahaffey KW et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:611-6.
7. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR). *Angiox*-Scientific Discussion 2009 (32 pages).
8. Stone GW, White HD, & Ohman EM: Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007; 369(9565):907-919.