

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – BIVALIRUDINA

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5217583	<b>ANGIOX</b>	Embalagem de 10 frascos com 250 mg de pó para solução injectável ou para perfusão doseada a 50 mg/ml	*	*	The Medicines Company, UK, Ltd.

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

**Data de autorização de utilização:** 23/06/2010

**Duração da autorização de utilização** – 4 anos (após extensão da duração de autorização inicial, como resultado de reavaliação efectuada)

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 4.3.1.3 – Outros anticoagulantes

**Código ATC:** B01AE06

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Angiox é indicado como anticoagulante em doentes adultos sujeitos a intervenção coronária percutânea (ICP), incluindo doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI - ST segment elevation myocardial infarction) a ser sujeitos a ICP primária. Angiox deve ser administrado com aspirina e clopidogrel.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - Tratamento de doentes adultos com síndrome coronário agudo (angina instável/elevação do segmento não-ST de enfarte miocárdico (AI/ESNSTEM) planeado para intervenção urgente ou precoce. Angiox deve ser administrado com aspirina e clopidogrel. Angiox também é indicado como anticoagulante em doentes sujeitos a cirurgia coronária percutânea (CCP).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações avaliadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.gov.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A bivalirudina apresenta valor terapêutico acrescentado (tem eficácia semelhante com menos hemorragias) em relação ao comparador (heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) e inibidor da GP IIb / IIIa (abciximab). O tratamento com bivalirudina apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	Angiox contém bivalirudina, um inibidor de trombina directo. A trombina desempenha um papel fundamental no processo trombótico, actuando
------------------------------------	---

	<p>de forma a efectuar a clivagem do fibrogénio em monómeros de fibrina e a activar o Factor XIII em Factor XIIIa, permitindo assim que a fibrina desenvolva uma estrutura de ligações cruzadas de forma covalente que estabilize o trombo. A trombina também activa os Factores V e VIII, originando uma formação adicional de trombina, activando ainda as plaquetas e estimulando a agregação e a libertação do conteúdo dos grânulos. A bivalirudina inibe cada um destes efeitos da trombina. A ligação entre a bivalirudina e a trombina, e logo a sua actividade, é reversível visto que a trombina efectua a clivagem da união da bivalirudina, Arg3-Pro4, resultando na recuperação do funcionamento do local activo da trombina. Assim, a bivalirudina actua inicialmente como um inibidor total não competitivo da trombina, modificando-se ao longo do tempo para se tornar um inibidor competitivo. Desta forma permite que as moléculas de trombina inicialmente inibidas interajam com outros substratos de coágulo e, se necessário, que se dê a coagulação.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p>Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) e inibidor da GP IIb / IIIa (abciximab)</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<p>Na SCA, o objectivo principal do tratamento é a reconstituição precoce de um fluxo coronário adequado. A intervenção coronária percutânea (ICP) é actualmente a melhor opção terapêutica, devendo interromper-se e prevenir-se a formação de trombos através de anticoagulantes (heparinas) e antiagregantes plaquetares (AAS, clopidogrel e fármacos anti GPIIb/IIIa).</p> <p>No estudo BAT, a bivalirudina demonstrou a sua superioridade relativamente à heparina não fraccionada, em monoterapia, em doentes com SCA submetidos a revascularização percutânea, obtendo-se uma redução da variável combinada para isquémia (formado pelas variáveis morte, enfarte de miocárdio ou necessidade de uma nova revascularização), com uma menor incidência de hemorragias significativas. No entanto, este estudo foi efectuado antes da utilização regular do clopidogrel e dos inibidores da glicoproteína IIb/ IIIa na ICP.</p> <p>Outros estudos (CACHET e REPLACE-1) demonstraram que o tratamento com bivalirudina é equivalente à terapia com heparina (não fraccionada e fraccionada) + inibidores das GP IIb/IIIa, relativamente à redução da incidência de episódios isquémicos, conseguindo-se adicionalmente uma importante diminuição de complicações hemorrágicas graves.</p>

Os estudos de maiores dimensões são o estudo REPLACE-2 e o estudo ACUITY. No estudo REPLACE-2 foram incluídos 6010 doentes com AI/ESNSTEM, angina estável ou AI/ESNSTEM fora da fase aguda, submetidos a tratamento com AAS, e que receberam clopidogrel durante a ICP (caso não tivessem sido tratados com este previamente). Com indicação de coronariografia urgente ou electiva, foram atribuídos aleatoriamente a dois grupos:

- 1) bivalirudina com inibidores das GP IIb/IIIa, em caso de necessidade (n=2975).
- 2) heparina sódica e inibidores das GP IIb/IIIa nas doses habituais (n=2991).

A variável primária foi uma combinação composta por morte, enfarte de miocárdio, necessidade de nova revascularização percutânea ou cirúrgica e hemorragia major. Não se registaram diferenças entre os grupos relativamente à variável primária: sem diferenças relativamente a morte, novo EAM ou necessidade de nova revascularização, mas foram observadas mais complicações hemorrágicas graves no grupo da heparina com inibidores das GP IIb/IIIa.

No ensaio clínico ACUITY foram estudados 13.819 doentes com AI/ESNSTEM de risco moderado a elevado que iam ser submetidos a coronariografia precoce, tendo sido aleatoriamente atribuídos a três terapêuticas anticoagulantes: Heparina fraccionada + inibidores das GP IIb-IIIa, bivalirudina + inibidores das GP IIb-IIIa ou bivalirudina em monoterapia. Ao fim de 30 dias e um ano registaram-se os episódios isquémicos (morte, EAM, necessidade de nova revascularização), a incidência de hemorragia grave e uma variável composta pelas duas anteriores (isquémia ou hemorragia grave). Não se observaram diferenças entre as três terapêuticas no que diz respeito ao número de episódios isquémicos. Contudo, nos doentes que receberam inibidores das GP IIb/IIIa, seja em associação à heparina, seja em associação à bivalirudina, observaram-se mais hemorragias graves que nos doentes tratados com bivalirudina isolada.

Conclui-se que o medicamento Angiox tem valor terapêutico acrescentado em relação ao comparador (heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) e inibidor da GP IIb / IIIa (abciximab)) – o medicamento em avaliação tem, pelo menos, eficácia semelhante com menos hemorragias.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	Custo da terapêutica com bivalirudina <i>Versus</i> custo da terapêutica com a associação enoxaparina + abciximab
<b>Tipo de análise</b>	Análise de minimização de custos

**Vantagem  
económica**

O tratamento com bivalirudina apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado (heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) e inibidor da GP IIb / IIIa (abciximab)), e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

**4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS**

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redação atual.

**5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. RCM Angiox
2. EPAR - Scientific Discussion
3. Medline/PubMed
4. Cochrane Library
5. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition
6. Ensaio clínico BAT, CACHET, REPLACE-1, REPLACE-2 e ACUITY