

Eptifibatida

Informe de la Comisión de Farmacia Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Integrilin®

Presentaciones: Vial 100ml (0.75mg/ml) para perfusión y Vial 10ml (2 mg/ml) para bolo

Laboratorios: GSK

Grupo Terapéutico: B01AC16: Antitrombóticos (inhib. de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina)

Medicamento de Uso Hospitalario

2.- Solicitud:

Dr. Suárez de Lezo. Unidad de Hemodinámica. Cardiología. Mayo de 2005.

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España¹:

- Prevención del infarto de miocardio precoz en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q en los que el último episodio de dolor torácico haya ocurrido dentro de las 24h y con cambios ECG y/o con las enzimas cardíacas elevadas.
- Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con Eptifibatida son los que tienen un alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio dentro de los 3-4 primeros días después de la aparición de síntomas de angina aguda incluyendo por ejemplo a los que probablemente se les someta a una angioplastia coronaria temprana.

Mecanismo de acción¹:

Eptifibatida inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otros ligandos de adherencia a los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa.

Posología¹:

Bolo intravenoso de 180µg/Kg administrado lo antes posible tras el diagnóstico, seguido de una infusión continua de 2.0 µg/Kg/min durante un período de 72h, hasta el inicio de la cirugía de bypass coronario, o hasta el alta hospitalaria (lo que antes ocurra). Si se realiza Intervención Coronaria Percutánea durante el tratamiento con el fármaco, se debe continuar la perfusión 20-24h más, hasta un máximo de 96h

Farmacocinética¹:

La farmacocinética de Eptifibatida es lineal y proporcional a la dosis en su administración en bolo a dosis entre 90 y 250 µg/Kg y a ritmos de infusión comprendidos entre 0.5 y 3.0 µg/Kg/min.

Su unión a proteínas plasmáticas es de un 25%, la semivida plasmática de eliminación es de 2.5h, siendo el aclaramiento renal el 50% del aclaramiento total. Aproximadamente el 50% de la cantidad eliminada se excreta inalterada.

4.- Evaluación de la eficacia

-ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio PURSUIT²

The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein lib/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998 Aug 13; 339 (7):436-43

Población: Se incluyeron 10948 pacientes con síntomas de isquemia cardíaca en reposo, de 10 o más minutos de duración en las 24h previas, depresión del segmento ST>0.5mm durante al menos 30 min o elevación del segmento ST persistente>0.5mm sin requerir tratamiento de reperfusión o agentes trombolíticos, inversión de onda T (>1 mm).

Tratamiento: Los pacientes se randomizaron a recibir Eptifibatida 180µg/Kg en bolo, seguido de una infusión de 2.0 µg/Kg/min, Eptifibatida 180µg/Kg en bolo, seguido de una infusión de 1.3 µg/Kg/min o placebo. (Este brazo se interrumpió tras un análisis intermedio, según especificaba el protocolo, al tener los dos brazos de tratamiento activo una incidencia de hemorragia similar.

Variable principal: Aparición de muerte por cualquier causa o de nuevo infarto de miocardio a los 30 días de la randomización .

Resultados destacables:

	Eptifibatida	Placebo	Dif. absoluta	NNT	p
Muertes a 30 días	3.5%	3.7%	0.2%	-	ns
Infarto miocardio	12.6%	13.5%	0.9%	-	ns
IAM no fatal +Muerte 30 días	14.2%	15.7%	1.5%	67	0.034
En caso de IPC	11.6%	16.7%	5.1%	20	0.01

La variable principal consigue la diferencia de un 1.5% frente a placebo ya a los 4 días, manteniéndola hasta los 30 días. En el caso de que al paciente se le realice una Intervención percutánea coronaria la diferencia respecto al placebo fue de un 5.1%.

No obstante no hubo repercusión respecto a la mortalidad.

Seguridad: La principal RA con diferencias entre los dos grupos fue la aparición de hemorragias, superior en Eptifibatida, que precisó más transfusiones que el grupo placebo (11.6% vs 9.2%)

Estudio ESPRIT³

ESPRIT Investigators. Novel Dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000 Dec 16; 356: 2037-2044.

Población: Se incluyeron 2064 pacientes con intervención coronaria percutánea no urgente con stent intracoronario.

Tratamiento: Los pacientes se randomizaron a recibir Eptifibatida 180µg/Kg en dos bolos espaciados 10 min , el primero justo antes de la ICP, seguido de una infusión de 2.0 µg/Kg/min o placebo

Variable principal: Se trataba de una variable compuesta: Muerte (M)+infarto de miocardio (IM)+ revascularización urgente del vaso (RUV)+ terapia de rescate aguda con inhibidores de los R GP IIb/IIIa (TR) en las 48 h de la aleatorización. Se diferenció en dos tipos de IM: enzimáticos y clínico Como secundaria, M+IM+RUV a los 30 días.

Resultados destacables:

	Eptifibatida	Placebo	Dif. absoluta	NNT	p
V.Principal 48h	6.6%	10.5%	3.9%	26	0.0015
V. Secundaria 30 días	6.8%	10.5%	3.7%	27	0.0034

La variable principal consigue diferencias frente a placebo pero no en todos sus componentes: IM clínico (p=0.064), RUV (p=0.3), muerte (p=0.55). De hecho los resultados de la variable principal se atribuyen principalmente a la reducción de la incidencia de IM enzimático, aunque la importancia clínica de éste aún no está clara.

Seguridad: La principal RA con diferencias entre los dos grupos fue la aparición de hemorragias, infrecuente, pero superior en Eptifibatida (1.3% vs 0.4%)

-EFECTIVIDAD: GUÍAS GLÍNICAS

Señalemos las recomendaciones que se encuentran recogidas en la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST⁴:

En los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa para el manejo de los SCA sin elevación de ST (SCASET), Tirofiban y Eptifibatide son de clase I en pacientes con SCASET de alto riesgo que se someten a revascularización, como clase IIa en los que no se someten a revascularización, y clase IIb cuando no son de alto riesgo.

Abciximab no demostró beneficio en una pauta extendida durante 24-48h en pacientes con SCASET, pero sí ha demostrado beneficio en distintas situaciones asociadas al ICP, tanto en angioplastia convencional con balón, como en los procedimientos en los que se realiza la implantación de stents (estudio EPISITENT⁵). En angioplastia, Tirofiban y Eptifibatida tenían una discreta eficacia. En la realización de procedimientos con implantación de stents en pacientes con riesgo bajo o moderado, según el estudio ESPRIT antes comentando, Eptifibatida ofrece ciertos beneficios.

Sin embargo no hay estudios comparativos de Eptifibatida frente a Abciximab en esta situación, y los resultados de Abciximab en el estudio EPISITENT son superiores a los 6 meses que los conseguidos con Eptifibatida en el ESPRIT a los 30 días. En cualquier caso no tiene la indicación en ICP. Por otra parte, el único estudio comparativo en esta situación, diseñado para demostrar no inferioridad de Tirofiban sobre Abciximab, resultó en que Tirofiban ofrecía menos protección que Abciximab⁶.

5. Evaluación de la seguridad¹

La principal reacción adversa fue la aparición de hemorragia mayor y menor.

- Hemorragia menor: 13.1% con Eptifibatide frente a 7.6% con placebo. Los episodios fueron más frecuentes en los pacientes que estaban recibiendo concomitantemente heparina durante la intervención coronaria percutánea cuando el TCA superaba los 350 segundos
- Hemorragia mayor: 10.8% con Eptifibatide frente a 9.3% con placebo.
- Hemorragia severa amenazante para la vida: 1.9% Eptifibatide frente a 1.1% con placebo.
- En el subgrupo sometido a ICP se observó hemorragia mayor en el 9.7% de los pacientes tratados con Eptifibatide frente al 4.65 en el caso del placebo.

6.- Area económica

Realizaremos una comparación del coste según dosis recomendadas en Ficha Técnica, y con el coste establecido para su adquisición por el Hospital. Utilizaremos un peso de 75kg como referencia, con una duración del tratamiento de 72h para Tirofiban y Eptifibatida, y 12h para Abciximab

Fármaco	Posología	Dosis	Nº viales necesarios	Coste 1 tratamiento
Eptifibatida	180µg/Kg+2µg/Kg/min	13.5mg+691.6mg	1V bolo+9 V inf	562.31 euros
Tirofiban	0.4µg/Kg/min+0.1µg/Kg/min	0.9mg+ 32.175mg	3 viales	546.20 euros
Abciximab	0.25mg/Kg+0.125µg/Kg/min	18.75mg+6.75mg	3 viales	760.02 euros

Para pacientes de más de 75 kg, hasta 85kg, el coste de Eptifibatida aumentaría, mientras para los otros dos sería el mismo.

7.- Discusión y Conclusiones

- Eptifibatida fue un fármaco que estuvo incluido en la Guía del Hospital. Tras aplicar la política de equivalentes terapéuticos, se consideró equivalente terapéutico a Tirofiban. Su retirada del mercado hizo que el Hospital seleccionara Abciximab y Tirofiban.
- La Guía Farmacoterapéutica de Referencia⁵ también aconseja la equivalencia terapéutica de ambos. La Guía de Práctica Clínica de la SEC lo posiciona igual que a Tirofiban: clase I para el manejo de los SCASET en pacientes de alto riesgo que se someten a revascularización, como clase IIa en los que no se someten a revascularización, y clase IIb cuando no son de alto riesgo.
- La CFT acuerda volver a incluirlo como equivalente terapéutico de Tirofiban para la prevención del infarto de miocardio precoz en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q en los que el último episodio de dolor torácico haya ocurrido dentro de las 24h y con cambios ECG y/o con las enzimas cardíacas elevadas (esta es la indicación autorizada).
- En función de la mejor oferta, se adquiriría Tirofiban o Eptifibatida. Abciximab se mantiene en la Guía.

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Integrilin® .
2. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998 Aug 13; 339 (7):436-43
3. ESPRIT Investigators. Novel Dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000 Dec 16; 356: 2037-2044.
4. López L, Arós F, Lidón R et al. Actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol 2002;55 (6):631-642
5. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. N Eng J Med 1999;341:319-327.
6. Topol EJ Moliterno DJ, Herrmann HC et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, Tirofiban and Abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Eng J Med 2001; 344:1888-1894.
7. Guía Farmacoterapéutica de Hospital. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud 2002.