

TENECTEPLASA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Francesc Puigventós, Ana Escrivà, Pere Ventayol
30-9-2001

SOLICITUD: Dr. Miquel Fiol (UCI). 5-07-01.

PRESENTACIONES: Metalyse vial 40 mg (8000 unidades), Metalyse vial 50 mg (10000 unidades). Lab Boehringer Ingelheim

Coste para el hospital (P.V.L -2% descuento+4 % de IVA). Metalyse 40 mg: 175.302 pts, Metalyse 50 mg: 180.398 pts.

GRUPO TERAPEUTICO: B01AD. Agentes antitrombóticos.

AREA DE ACCION FARMACOLOGICA

Indicaciones clínicas: Tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST persistente o bloqueo reciente del haz de rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de síntomas de infarto de miocardio (IAM).

Mecanismo de acción: Tenecteplasa (TNK-tPA) es un agente fibrinolítico, activador tisular del plasminógeno, de estructura polipeptídica similar a Alteplasa (tPA), de la que se diferencia estructuralmente en tres posiciones de los aminoácidos. Se obtiene de células de ovario de hamster chino mediante técnicas de DNA recombinante. Respecto a alteplasa presenta mayor duración de acción, mayor especificidad a la fibrina y mayor resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno.

Posología: Se administra en vía intravenosa directa en bolus de 10 segundos, en dosis única y lo antes posible después del inicio de los síntomas. En función del peso corporal se indica:

Peso corporal (Kg)	Dosis
<60	30 mg (6000 U)
>=60 a < 70	35 mg (7000 U)
>=70 a < 80	40 mg (8000 U)
>=80 a < 90	45 mg (9000 U)
> 90	50 mg (10000 U)

Farmacocinética

	tPA	TNK-tPA
Semivida	3,5 h	17 h
Aclaramiento plasm.	572 ml/min	151 ml/min
Excreción	hepática	hepática

EVALUACION DE LA EFICACIA:

El ensayo clínico ASSENT-II (Lancet 1999, Llevadot JAMA 2001) se diseñó para establecer la equivalencia de eficacia y evaluar la seguridad entre alteplasa y tenecteplasa. Es un ensayo doble ciego aleatorizado. Participaron 16949 pacientes de 1021 hospitales y 29 países. Se midió la mortalidad a los 30 días, y las complicaciones hemorrágicas.

Los resultados globales de eficacia muestran **equivalencia** de ambos tratamientos, la mortalidad a los 30 días fue de 6,15 % en los que recibieron tPA y de 6,18 % en los que recibieron TNK-tPA.(tabla 1)

Tabla 1. Estudio ASSENT-II: 16.949 pacientes de 1021 hospitales y 29 países

Eficacia				
	tPA	TNK-tPA	p	NNT
Mortalidad 30 días	6,18 %	6,15 %	(*)-	--
Mortalidad o AVC no mortal	7,05 %	7,11 %	ns	--
Mortalidad subgrupo que se inicia tto pasadas más de 4 h	9,2 %	7,0 %	0,018	45.4

*no diferencias con p=0,006 para test de equivalencia

En el análisis de subgrupos del ASSENT-II se observa que tenecteplasa es más eficaz que alteplasa en los pacientes en que la administración se realiza después de las 4h: En este subgrupo, la mortalidad valorada a los 30 días es de 7,0 % con tenecteplasa vs 9,2 % con alteplasa (p: 0,018). El NNT es de 45.4 (tabla 1).

-Recientemente se ha publicado el estudio ASSENT-3 (Lancet 2001) en que participan 6095 pacientes. En el estudio TNK.tPA asociada a heparina no fraccionada se presentó una mortalidad a los 30 días de 6,0 % y TNK.tPA asociada a enoxaparina del 5,4 % , datos similares a los del estudio ASSENT-2. El avance de resultados del estudio ENTIRE (resultados preliminares 2001), el TNK-tPA también asociado a enoxaparina presenta una mortalidad a los 30 días es de 2,5 %.comparado con 4,1 % con heparina no fraccionada. (tabla 2)

	Estreptokinasa	tPA	TNK-tPA
GUSTO-1 (1993)	7,4 %	6,3%	--
GISSI-2 (1992)	9,2 %	9,3%	--
ISIS-3 (1992)	10,6%	10,3%	--
ASSENT-2 (1999)	--	6,15	6,18 %
ASSENT-3 (2001)	--	--	6,0 %

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

El punto básico es la evaluación del aumento de riesgo de hemorragias asociado a la terapia trombolítica. Se consideran las hemorragias intracraneales y las hemorragias no cerebrales (mayores y menores).

-El estudio ASSENT-II (Lancet 1999) muestra que no hay diferencias significativas entre tPA y TNK-tPA en la presentación de hemorragias intracraneales, ni en hemorragias no cerebrales menores. El perfil es favorable a TNK-tPA en hemorragias no cerebrales mayores y en este caso el NNH (número necesario a tratar para evitar un daño) es de 78,1. (tabla 3)

Seguridad				
	tPA	TNK-tPA	p	NNH
Hemorragia intracraneal	0,94 %	0,93 %	ns	--
Complicaciones hemorrágicas no cerebrales totales	28,95 %	26,43 %	0,0003	39,7
-Complicaciones hemorrágicas no cerebrales mayores	5,94%	4,66 %	0,0002	78,1
-Complicaciones hemorrágicas no cerebrales menores	22,99 %	21,76%	ns*	--

*P=0,0553

-Recientemente se ha publicado el estudio Assent-3 (Lancet 2001). En dicho estudio TNK-tPA asociada a heparina no fraccionada produjo hemorragia intracraneal en el 0,93 % y TNK-tPA asociada a enoxaparina en el 0,88% de los pacientes, datos similares a los del estudio ASSENT-2. Las complicaciones hemorrágicas mayores no cerebrales en ASSENT-3 fueron de 2,2 %, es decir menores que el 4,7 % del ASSENT-2 . (ver tabla 3 y 4)

-El estudio TIMI-10B (Circulation 1998) mostró que a la dosis de 50 mg, TNK-tPA se asoció a mayores hemorragias intracraneales severas que tPA. De aquí la importancia de dosificar de forma ajustada al peso del paciente, tal como indica el informe técnico, así como ajustar la dosis de heparina.

	Estreptokinasa	tPA	TNK-tPA
GUSTO-1 (1993)	(0,5 %)	(0,9%)	--
GISSI-2 (1992)	(0,3%)	(0,4%)	--
ISIS-3 (1992)	(0,25%)	(0,72%)	--
ASSENT-2 (1999)	--	(0,94%)	(0,93%)
ASSENT-3 (2001)	--	--	(0,93%)

-Un metanálisis de 7 ensayos clínicos publicados (Mehta, Lancet 2000) evalúa el riesgo de hemorragia intracraneal de distintos trombolíticos, concluyendo que hay un aumento de riesgo cuando se administra en bolus respecto a cuando se administra en infusión: 0,8 % vs 0,6 % con una OR de 1,25 (p: 0.003). Otro metaanálisis publicado recientemente muestra resultados similares, con mayor riesgo para la terapia trombolítica en bolus (Eikelboom JW, JAMA 2001)

-Por subgrupos, los pacientes con mayor riesgo de hemorragia intracraneal por trombolíticos son (Braunwald 2001): edad: 65-74 años (OR=2,71); edad >75 años (OR=4,34), sexo mujer (OR=1,59), historia de ACV (OR=1,79) y hipertensión sistólica (OR=1,48).

En relación con lo anterior, Ohman (Chest 2001) señala que en los pacientes de más de 75 años hay una tendencia a reducción de la hemorragia intracraneal con TNK-tPA (1,7 %) vs tPA (2,6%), y también en otro grupo de alto riesgo, es decir las mujeres ancianas de menos de 67 Kg : TNK-tPA (1,1%) vs tPA (3%) (Ohman Chest 2001), sin embargo estos estudios no están completamente publicados

Por otro lado no hay estudios comparativos con estreptokinasa, cuyo riesgo de hemorragia intracraneal es menor en comparación a tPA (GUSTO 1, tabla 4). Todo ello hace que en pacientes ancianos y otros de alto riesgo deban considerarse los riesgos potenciales del TNK-tPA.

Recomendaciones de elección de fibrinolítico:

-Magnum Ohman (Chest 2001) en una revisión sistemática que incluye niveles de evidencia y grados de recomendación propone en los pacientes con IAM candidatos a fibrinolítico:

- menos o igual 6h desde inicio de síntomas: alteplasa o tenecteplasa (1A)
- menos o igual 12 h desde inicio de síntomas: estreptoquinasa, anistreplasa o alteplasa (1A)
- pacientes con alergia o sensibilidad a estreptokinasa: alteplasa o tenecteplasa (1C)

-Braunwald 2001, valora el riesgo de muerte y de hemorragia intracraneal en cada grupo de pacientes y propone:

- menos o igual a 4 horas desde inicio síntomas: Alteplasa o Tenecteplasa
- menos o igual a 4 horas desde inicio síntomas en pacientes jóvenes, con IM inferior menor y hipertensión: estreptokinasa o alteplasa
- de 4 a 12 horas desde inicio de los síntomas en ancianos con IM inferior y hipertensión y frecuencia cardíaca <100: estreptokinasa

EVALUACION ECONOMICA:

Coste tratamiento. Comparación entre tPA y TNK-tPA

La dosis de Tenecteplasa se ajusta al peso del paciente. Es coste de un paciente medio den 70-75 Kg es de 175.302 ptas, lo que significa un incremento de 3058 ptas por paciente respecto a la terapia actual con tPA. Si consideramos que en el caso de alteplasa se precisa de sueros y equipo para su administración se deberían incrementar unas 300 ptas aprox. por paciente.

Peso corporal (Kg)	Tenecteplasa (Metalyse)			Alteplasa (Actylise)			Diferencia
	Dosis	Viales	Coste	Dosis	Viales	Coste	
<60	30 mg (6000 U)	1 de 40 mg	175.302	15-45-30 (90 mg)	2	172.244	3058
>=60 a < 70	35 mg (7000 U)	1 de 40 mg	175.302	15-50-35 (100 mg)	2	172.244	3058
>=70 a < 80	40 mg (8000 U)	1 de 40 mg	175.302	15-50-35 (100 mg)	2	172.244	3058
>=80 a < 90	45 mg (9000 U)	1 de 50 mg	180.398	15-50-35 (100 mg)	2	172.244	8154
> 90	50 mg (10000 U)	1 de 50 mg	180.398	15-50-35 (100 mg)	2	172.244	8154

Coste-eficacia incremental.

La eficacia es similar, pero TNK-tPA presenta menos hemorragias no cerebrales mayores, así como menor necesidad de transfusión de sangre. Para evitar una complicación hemorrágica mayor el NNH es de 78,1 y el coste incremental para evitar que un paciente una complicación hemorrágica mayor no intracraneal es del orden de 238.906 ptas.

Peso del paciente (kg)	Coste TNK-tPA	Coste tPA	NNH	Coste incremental para evitar una hemorragia no cerebral mayor
70 Kg	175.302	172.244	78,1	238.906

En los pacientes que se inicia tratamiento de Tenecteplasa después de 4 horas, la eficacia es mayor que con alteplasa, con un NNT de 45.4. Para conseguir una unidad de eficacia adicional (una muerte menos) en este subgrupo de pacientes el coste incremental es del orden de 138.833 ptas.

Peso del paciente (kg)	Coste TNK-tPA	Coste tPA	NNT	Coste incremental para evitar una muerte *
70 Kg	175.302	172.244	45.4	138.833

*Nota: el coste incremental respecto a estreptokinasa, según datos de eficacia del GUSTO-1 que compara con tPA y del que resulta un NNT de 91, es de aproximadamente de 14.800.000 ptas.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta y coste estimado anual. Estimación del impacto económico global para el hospital.

Nº de pacientes. En base al consumo de Actylise de los últimos 12 meses (Agosto 2000 a Julio 2001) que es de 119 viales, se puede estimar que se tratan unos 60 pacientes anuales con terapia trombolítica del IAM, aproximadamente 15.000.000 ptas con pocas diferencias de coste adicional respecto a tPA.

Nº de pacientes estimado	Coste aprox por paciente (65-75 Kg)	Coste anual
60 + 25 (procedentes de EECC) = 85 pacientes	175.302	14.900.670

* Gasto año 2000: ptas

Nº de pacientes estimado año 2002	Coste adicional por paciente (65-75 Kg)	Coste adicional anual global de los 85 pacientes
60 + 25 (procedentes de EECC)	3.058 ptas	260.000 ptas

RESUMEN:

Medicamento equivalente terapéutico de tPA, con eficacia, seguridad y coste similares, y que presenta mayor facilidad y rapidez de administración:

-Eficacia: Similar a Alteplasa: No hay aumento de eficacia, ya que la mortalidad a los 30 días pasa de 6,18% a 6,15 % sin diferencias estadísticas significativas.

-Seguridad: Menor producción de hemorragias mayores 4,7 % vs 5,9 %. Igual riesgo de hemorragias intracraneales y hemorragias menores. Un metanálisis indica un mayor riesgo de hemorragias intracraneales de los fibrinolíticos administrados en bolus, no confirmado por el estudio comparativo directo entre tPA y TNK-tPA. En todo caso habrá que tener, igual que con tPA, precaución en pacientes de riesgo de hemorragia intracraneal, básicamente los mayores 75 años.

-Comodidad de Administración: Su administración en bolus facilita su correcto uso y su administración precoz respecto a Alteplasa. No precisa de bomba de infusión y supone un consumo menor en horas de enfermería. Facilita la reperfusión y el tratamiento posterior en pacientes con infarto agudo de miocardio

-Coste: El coste de Tecneplasa y Alteplasa es similar. Impacto económico menor. El coste para el hospital del uso de tenecteplasa se estima en 175.302 pts por tratamiento, aproximadamente 3.058 ptas más que con alteplasa convencional..

-Esquema propuesto:

-Tenecteplasa: pacientes con IAM en que este indicado tratamiento trombolítico con menos de 6 horas desde inicio de síntomas. Considerar tenecteplasa o estreptokinasa en pacientes con menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas.

-Estreptoquinasa: Pacientes con IAM en que este indicado tratamiento trombolítico de más de 6 y menos de 12 horas desde inicio de síntomas. Pacientes con más de 12 horas desde inicio de síntomas.

CONCLUSIONES:

- Valorar Incluir Tenecteplasa como terapia de elección en todos los pacientes con IAM en que este indicado tratamiento trombolítico, de menos de 75 años y 6 horas desde inicio de los síntomas.
- Considerar la administración de estreptoquinasa en aquellos pacientes entre 6 y 12 horas desde inicio de síntomas, y en mayores de 75 años.

- Solicitar adaptar el protocolo de IAM, con criterios de inclusión, exclusión inicial en función de la edad (>75 años) y si son pacientes con más de 6/12 horas desde inicio de síntomas.
- Mantener Alteplasa para tratamiento de la embolia pulmonar, indicación no aprobada hasta el momento de tenecteplasa

BIBLIOGRAFIA:

- Varios autores (Cartas): Intracranial haemorrhage with thrombolytic agents. Lancet , 2000, 356: 1848-1850
- Cannon CP et al: TNK-Tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in AMI. Results of TIMI 10B trial. Circulation 1998; 98: 2805-2814.
- ASSENT-2 investigators: Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in AMI, the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999; 354: 716-22
- Mehta S et al: Risk of intracranial haemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. Lancet 2000; 356: 449-54
- LLevadot J et al: Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. JAMA 2001, 286:442-449.
- Informe tecnico Lab Boehringer Inhelheim
- Assent-3 investifgators: Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001; 356:605-13
- Magnus Ohman E: Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Chest 2001; 119: 253S-277S
- Micromedex Drug Dex 2001
- Eikelboom JW Safety outcomes in meta-analyses of phase 2 vs phase 3 randomized trials, intracranial hemorrhage in trials of bolus thrombolytic therapy. JAMA 2001, 285:444-450
- Bauwald : Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine 6 ed 2001 (diponible en Md-consult)