

Inhibidors de l'adenosina difosfat en
pacients amb infart agut de miocardi amb
elevació del segment ST candidats a
intervenció coronària percutània

IN01/2013



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència de Qualitat i
Avaluació Sanitàries de Catalunya

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat el sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), de la Guidelines International Network (G-I-N), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Tots els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST candidats a intervenció coronària percutània. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta).08005 Barcelona
Tel.:935513888 | Fax: 93551 7510 | www.aatrm.net

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 1a edició, Setembre 2013, Barcelona
Dipòsit legal: B.22429-2013



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor.

La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

**Inhibidors de l'adenosina difosfat en
pacients amb infart agut de miocardi amb
elevació del segment ST candidats a
intervenció coronària percutània**



AUTORIA (per ordre alfabètic)

Experts clínics

Francisco Baigorri

Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica (SOCMIC)

Alfredo Bardají

Cap de Servei de Cardiologia

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII

Societat Catalana de Cardiologia (SCC)

Xavier Bosch

Director Unitat Coronària, Servei de Cardiologia

Hospital Clínic de Barcelona

Àngel Cequier

Director Clínic Àrea Malalties del Cor, Servei de Cardiologia

Hospital de Bellvitge. IDIBELL

Antoni Curós

Director del Pla Director de Malalties Cardiovasculars

Departament de Salut

Mireia Espallargues

Subdirecció d'Avaluació

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Ignacio Ferreira

Unitat d'Epidemiologia Clínica. Servei de Cardiologia del Hospital Vall d'Hebron

CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP)

Jose Luis Ferreira

Laboratori d'Investigació Cardiovascular. Unitat de Cardiologia Intervencionista

Àrea de Malalties del Cor Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

Cosme García

Unitat Coronària, Servei de Cardiologia

Parc de Salut Mar

Francesc Xavier Jiménez

Àrea Recerca Innovació i Qualitat

Sistema d'Emergències Mèdiques

Enric Juncadella

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)

Rosa M^a Lidón

Unitat Coronària, Servei de Cardiologia

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Jaume Marrugat

Director del Programa d'investigació
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

Josepa Mauri

Cap de Secció Unitat Cardiologia Intervencionista
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Rosa Morros

Institut de Recerca en Atenció Primària (IDIAP)
Fundació Jordi Gol i Gorina

Ferran Padilla

Director de l'Àrea de Cardiologia
Hospital Universitari Mútua Terrassa

Miquel Sánchez

Societat Catalana de Medicina d'Urgències i Emergències (SoCMUE)

Antoni Serra

Cap de Servei de Cardiologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Ricard Tresserras

Subdirector General de Planificació Sanitària
Departament de Salut

Oficina tècnica

Ana M^a de Andrés

Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Núria Paladio

Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Direcció

Arantxa Catalán

Cap de l'Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Joan MV Pons

Coordinador de l'Àrea d'Avaluació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

ÍNDEX

1. Presentació	7
2. Introducció	8
3. Metodologia	10
3.1. Revisió de l'eficàcia i la seguretat	10
3.2. Revisió de l'eficiència	12
3.3. Estimació cost-efectivitat dels nous inhibidors de l'ADP	14
3.4. Impacte pressupostari dels nous inhibidors de l'ADP	14
3.5. De l'evidència a les recomanacions	15
3.6. Actualització del document	15
4. Resultats	16
4.1. Revisió de l'eficàcia i la seguretat	16
4.1.1. Estudis i característiques dels estudis inclosos	16
4.1.2. Eficàcia	17
4.1.3. Seguretat	22
4.2. Revisió de l'eficiència	26
4.3. Estimació cost-efectivitat de les noves estratègies antiagregants	29
4.4. Impacte pressupostari	30
4.4.1. Cost incremental dels nous antiagregants comparats amb clopidogrel 300 mg	30
4.4.2. Impacte pressupostari en pacients amb IAMEST	30
4.5. Resum de resultats	32
4.5.1. Prasugrel	32
4.5.2. Ticagrelor	34
5. Discussió	36
6. Recomnacions per al tractament antiagregant inicial amb Inhibidors de L'ADP en pacients amb IAMEST candidats a ICP.	41
7. Referències	43

1. PRESENTACIÓ

Aquest informe conté les recomanacions d'ús dels antiagregants plaquetaris antagonistes dels receptors de l'adenosina difosfat (ADP) en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST) candidats a una intervenció coronària percutània (ICP) primària.

El document ha estat elaborat per l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) a petició de la Subdirecció de Planificació Sanitària del Departament de Salut i en el context del Pla Director de Malalties de l'Àpares Circulatori.

Aquest Pla Director va posar en marxa l'any 2009 el Codi Infart de Catalunya (CODI IAM), protocol d'actuació urgent que comprèn un conjunt de mesures a activar per a proporcionar una atenció ràpida, integrada i continuada del pacient amb IAMEST que entra en contacte amb la xarxa assistencial. El seu objectiu és prioritzar al màxim la resposta del sistema sanitari a fi que el pacient rebi, en el mínim temps i dins dels intervals establerts, les mesures diagnòstiques i terapèutiques apropiades en els diferents punts de la xarxa assistencial. A més a més, el CODI IAM pretén estendre el tractament de reperfusió al màxim nombre de pacients amb IAMEST i estableix la ICP com el tractament d'elecció durant les 24 hores del dia en determinades zones i durant horaris específics en d'altres.

La incorporació de nous antiagregants plaquetaris -prasugrel i ticagrelor- a l'alternativa prèviament existent -clopidogrel-, fa necessari revisar i actualitzar si cal, el tractament antitrombòtic associat a la ICP primària recollit al protocol assistencial de l'IAMEST elaborat l'any 2012 per la Societat Catalana de Cardiologia. Aquest protocol emmarcat al CODI IAM persegueix l'objectiu últim d'homogeneïtzar criteris de maneig d'aquests pacients entre els proveïdors que presten serveis sanitaris a Catalunya. Cal per tant, realitzar una avaluació de la informació actualment disponible sobre aquestes noves molècules per tal d'establir si constitueixen una veritable innovació així com establir el seu paper dins del tractament dels pacients amb IAMEST.

L'informe de l'AQuAS ha estat elaborat a partir d'una exhaustiva revisió de l'evidència científica actualment disponible i ha comptat amb el suport i consens de diferents experts de l'àmbit clínic, farmacològic i epidemiològic.

Les recomanacions incloses han estat dissenyades en un context d'incertesa important pel que fa fonamentalment als resultats de seguretat i efectivitat dels nous antiagregants en pacients amb IAMEST candidats a ICP primària, i en un moment d'important limitació pressupostària. Per aquests motius, s'ha considerat adient dotar aquest informe d'una vigència d'un any, al termini del qual es procedirà a la revisió de la idoneïtat de les recomanacions elaborades.

2. INTRODUCCIÓ

L'infart agut de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST) és un problema de salut pública que s'estima que afecta a uns 3.200 pacients anualment a Catalunya. Els avenços realitzats en els darrers anys com ara l'optimització del tractament de reperfusió, el desenvolupament de nous fàrmacs o la prevenció secundària, per exemple, han aconseguit reduir la morbimortalitat i millorar el pronòstic d'aquests pacients. Davant d'un IAMEST de menys de 12 hores d'evolució, l'objectiu principal del tractament és restablir el flux coronari i la reperfusió del teixit del miocardi. L'estratègia de reperfusió d'elecció és la realització d'una intervenció coronària percutània (ICP) primària, sempre que estiguin disponibles els mitjans necessaris. En cas que no sigui possible realitzar la ICP en un temps adequat, el tractament alternatiu a considerar és la fibrinòlisis^{1,2}.

La implementació del CODI IAM ha permès incrementar el nombre de pacients amb IAM reperfosos així com el nombre de tractaments amb angioplàstia primària. Així mateix, s'ha produït una millora en els intervals de temps assistencials en el cas d'angioplàstia i s'ha assolit una reducció de la morbiditat precoç. Segons el seu registre específic, l'any 2011 es van produir 2.924 activacions del CODI IAM, de les quals un 77% es van confirmar posteriorment com a IAMEST. El 90% dels pacients amb IAMEST van poder ser tractats mitjançant ICP primària.

En aquells pacients que es sotmeten a una ICP primària és necessari iniciar doble tractament antiagregant amb àcid acetilsalicílic (AAS) i un inhibidor del receptor de l'adenosina difosfat (ADP)^{1,2}. Aquests tractaments s'administren mitjançant una dosi de càrrega en el moment agut, seguit d'un tractament de manteniment de durada variable (12 mesos per als inhibidors de l'ADP i durada indefinida en el cas d'AAS).

Durant anys l'únic inhibidor disponible de l'ADP ha estat clopidogrel, però darrerament l'arsenal terapèutic per a pacients amb IAMEST sotmesos a ICP s'ha vist incrementat amb l'autorització dels nous antiagregants plaquetaris prasugrel i ticagrelor. Els antagonistes dels receptors de l'ADP actualment disponibles actuen sobre el receptor P2Y₁₂ del ADP tot impedit l'activació i agregació de les plaquetes. Amb algunes variacions en quant a les seves indicacions, tots tres estan aprovats per a pacients amb IAMEST en combinació amb àcid acetilsalicílic (AAS) sotmesos a ICP. A la taula 1 es presenta una comparació de les principals característiques de tots 3 fàrmacs.

Taula 1. Característiques principals dels antagonistes de l'ADP

Fàrmac	Clopidogrel ³	Prasugrel ⁴	Ticagrelor ⁵
Presentació	Iscover®/Plavix® 300 mg comprimits Iscover®/Plavix®/EFG 75 mg comprimits	Efient® 10 mg y 5 mg comprimits	Brilique® 90 mg comprimits
Posologia	Dosi de càrrega: 300 mg-600 mg Manteniment: 75 mg/dia	Dosi de càrrega: 60 mg Manteniment: 10 mg/dia (5 mg/ dia si pes<60kg o >75 anys)	Dosi de càrrega: 180 mg Manteniment: 90 mg c/12h
Indicacions fitxa tècnica	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics: - Pacients adults que han patit recentment un IAM, un infart cerebral o que pateixen malaltia arterial perifèrica establerta. - Pacients adults amb SCA: SCASEST (AI o IAM sense ona Q) incloent pacients als que se'ls h ha col·locat un <i>stent</i> després d'una ICP, en combinació amb AAS. Pacients amb IAMEST que són candidats a teràpia trombolítica, en combinació amb AAS. <ul style="list-style-type: none"> - Prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòtics en FA. En pacients adults amb FA que tenen al menys un factor de risc per a esdeveniments vasculars, que no són elegibles per al tractament amb AVK i que tenen un índex d'hemorràgia baix, clopidogrel en combinació amb AAS està indicat per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòtics, incloent ACV.	Coadministrat amb AAS en la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb SCA (AI, IAMSEST o IAMEST) sotmesos a ICP primària o ajornada.	Administrat conjuntament amb AAS per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients adults amb SCA (AI, IAMSEST o IAMEST), inclosos els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una ICP o a un empelt de derivació de l'arteria coronària.
Profàrmac/ forma activa	Profàrmac (requereix activació hepàtica)	Profàrmac (requereix activació hepàtica)	Fàrmac actiu (metabòlit principal actiu)
Tipus d'inhibició plaquetària	Irreversible	Irreversible	Reversible
Inici de l'efecte	2-4 h*	30 min Tmàx: 30min	30 min Tmàx: 1,5 h
Metabolisme	CYP3A4, 2B6 i A2. Menor contribució: 2C9 i 2C19	Activació hepàtica i intestinal. No es veu afectat pel polimorfisme CYP2C9 i C19	CYP3A4. No s'afecta per les variables genètiques del CYP
Durada del efecte	3-10 dies	5-10 dies	3-4 dies

AI: angina inestable; AAS: àcid acetil salicílic; AVC: accident vascular cerebral; AVK: antagonistes vitamina K; EFG: especialitat farmacèutica genèrica; FA: fibrilació auricular; IAM: infart agut de miocardi; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; IAMSEST: infart agut de miocardi sense elevació del segment ST; ICP: intervenció coronària percutània; SCA: síndrome coronària agut; SCASEST: síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST.

*Dosi de càrrega 300mg.

3. METODOLOGIA

Per a l'elaboració d'aquest document s'ha seguit la metodologia de cerca i avaluació de l'evidència habitualment emprades per a la redacció de guies de pràctica clínica i informes d'avaluació i posicionament terapèutic de nous fàrmacs.

3.1. REVISIÓ DE L'EFICÀCIA I LA SEGURETAT

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de l'evidència científica per analitzar l'eficàcia, i la seguretat dels inhibidors de l'ADP: prasugrel, ticagrelor i clopidogrel a dosis altes (600 mg de càrrega seguit de 150 mg/dia durant una setmana i tractament de manteniment de 75 mg/dia).

Identificació d'estudis

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica en les següents bases de dades electròniques: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, CRD-Database of Abstracts of Review of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), Cochrane Central Trials Register i Tripdatabase, sense restriccions temporals fins a gener de 2013. Tot i que el propòsit inicial era aplicar filtres metodològics per recuperar potencials assaigs clínics que valoressin l'eficàcia i seguretat dels nous inhibidors de l'ADP (prasugrel i ticagrelor) en pacients amb IAMEST, la cerca es va dissenyar per identificar també els estudis en pacients amb SCA. Es van dissenyar els següents algorismes de cerca:

MEDLINE/PubMed

Fàrmacs o intervenció:

"clopidogrel" [Supplementary Concept] OR clopidogrel OR Plavix OR Iscover AND ("high dose" OR 600*[ti])

"prasugrel" [Supplementary Concept] OR prasugrel OR Effient OR Efient

"ticagrelor" [Supplementary Concept] OR ticagrelor OR Brilinta OR Brilique

Patologia:

"Acute Coronary Syndrome"[mesh] OR "Acute Coronary Syndrome" OR "ST segment elevation myocardial infarction" OR "ST elevation myocardial infarction" OR (STEMI AND "myocardial infarction")

Filtres metodològics per recuperar potencials assaigs clínics:

random*[ti] OR trial*[ti] OR placebo*[ti] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Controlled clinical trial[pt]

SCOPUS

Fàrmacs o intervenció:

TITLE (clopidogrel OR prasugrel OR ticagrelor)

Patologia:

TITLE (st OR eleva* OR stemi OR (coronar* AND acute AND syndrome*))

Filtres metodològics:

TITLE (random* OR trial* OR effectiv* OR effic* OR outcome*)

Resta de bases de dades

Cerques per títol incloent el fàrmac i la patologia

(clopidogrel OR prasugrel OR ticagrelor) AND (st OR eleva* OR stemi OR (coronar* AND acute AND syndrome*))

També s'ha fet una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per identificar aquells treballs que no haguessin quedat inclosos en l'estratègia de cerca anterior.

Criteris de selecció d'estudis

S'han inclòs aquells estudis que complien els següents criteris:

- Estudis realitzats en humans.
- Estudis originals.
- Intervenció: tractament amb inhibidors de l'ADP (clopidogrel a dosis altes, prasugrel i ticagrelor) en pacients amb SCA i IAMEST.
- Estudis que avaluessin el benefici/risc de fàrmacs objecte d'anàlisi en pacients amb SCA i IAMEST.
- Assaigs clínics aleatoritzats de fase III. Es van considerar elegibles aquells estudis en què es va avaluar alguns dels fàrmacs d'interès davant de qualsevol comparador, incloent la no administració de tractament.
- Estudis publicats en anglès o espanyol.

S'han exclòs:

- Estudis experimentals no aleatoritzats o estudis observacionals.
- Cartes o editorials.
- Resums de presentacions a fòrums científics.

En el cas d'identificar publicacions que poguessin suposar un solapament sobre els resultats d'un únic estudi, s'haurien seleccionat la publicació amb les dades i els resultats disponibles s'haguessin considerat més complets. No ha estat necessari aplicar aquest criteri en cap ocasió.

L'estratègia de selecció d'estudis va comprendre 2 fases estructurades, una primera de lectura de títols i resum, i una segona de lectura a text complet per part d'un revisor.

Extracció de dades

Un revisor ha extret de manera protocol·litzada les característiques principals i els resultats més rellevants dels estudis amb l'ajuda d'una plantilla d'extracció de dades dissenyada ad hoc d'acord amb el disseny de l'estudi.

Les variables recollides inclouen: dades identificatives de l'estudi (referència), tipus de publicació, disseny

de l'estudi, grandària mostral, selecció i reclutament dels participants, característiques dels participants, criteris d'inclusió i exclusió de pacients, grups de comparació, característiques de la intervenció avaluada, temps de seguiment total i moments d'avaluació o mesura dels resultats i resultats d'eficàcia i seguretat.

Valoració de la qualitat i classificació de l'evidència

Dos revisors han avaluat de manera independent la qualitat metodològica dels estudis seleccionats d'acord amb el seu disseny a partir de la proposta de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). L'escala del SIGN utilitza dos atributs per avaluar la qualitat de l'evidència científica (nivell d'evidència): el disseny de l'estudi i el risc de biaix. Per a la classificació del disseny de l'estudi s'utilitzen els números de l'1 al 4. El número 1 correspon a assaigs clínics o a revisions sistemàtiques d'aquests assaigs i el 4 a l'opinió d'experts. Per avaluar el risc de biaix s'utilitzen signes que informen sobre el grau de compliment dels criteris clau relacionats amb aquell potencial risc (++, + i -).

Síntesis de l'evidència científica

Les dades obtingudes s'han sintetitzat de manera qualitativa i es presenten en taules que recullen les característiques i els resultats dels diferents estudis, així com la seva qualitat metodològica.

3.2. REVISIÓ DE L'EFICIÈNCIA

Disseny

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de l'evidència científica de l'eficiència dels nous inhibidors de l'ADP (prasugrel i ticagrelor).

Identificació d'estudis

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica en les següents bases de dades electròniques: MEDLINE/PubMed, Centre for Reviews and Dissemination - NHS Economic Evaluation Database i Centre for Reviews and Dissemination - Health Technology Database, sense restriccions temporals fins a febrer de 2013. Tot i que el propòsit inicial fou aplicar filtres metodològics per recuperar potencials estudis que valoressin l'eficiència del prasugrel i el ticagrelor en pacients amb IAMEST, la cerca es va dissenyar per identificar també els estudis en pacients amb SCA. Es van dissenyar els següents algorismes de cerca:

MEDLINE/PubMed

Fàrmacs o intervenció:

“prasugrel”[Supplementary Concept] OR “prasugrel”[ti] OR “Ticagrelor”[Supplementary Concept]
OR “Ticagrelor”[ti]

Patologia:

“myocardial infarction”[Majr] OR (myocardial[ti] AND infarction[ti]) OR (heart[ti] AND infarction[ti]) OR IAM[ti] OR (Infarct*[ti] AND Myocardial[ti]) OR (Necrosi[ti] AND Myocardi*[ti]) OR “acute coronary syndrome”[majr] OR “acute coronary”[Ti] OR (Myocardi*[ti] AND Ischemi*[ti]) OR (acute[ti] AND coronar*[ti]) OR STEMI[tiab] OR “segment elevation myocardial infarction”[tiab] OR “st-elevation myocardial infarction”[tiab] “segment elevation myocardial infarction”[ti] OR “st-elevation myocardial infarction”[ti]

Filtres metodològics:

cost*[tiab] OR “costs and cost analysis”[MESH] OR “cost-benefit analysis”[MESH] OR “cost allocation”[MESH] OR “cost control”[MESH] OR “cost of illness”[MESH] OR “cost savings”[MESH] OR “cost sharing”[MESH] OR “health expenditures”[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR “fees and charges”[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti]

Resta de bases de dades

(segment elevation myocardial infarction):TI IN NHSEED

(segment elevation myocardial infarction):TI IN HTA

També s’ha fet una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per identificar aquells treballs que no haguessin quedat inclosos en l’estratègia de cerca anterior.

criteris de selecció d’estudis

S’han inclòs aquells estudis que complien els següents criteris:

- Estudis originals.
- Intervenció: tractament amb els nous inhibidors de l’ADP (prasugrel i ticagrelor) en pacients amb SCA i IAMEST.
- Estudis que avaluessin l’eficiència dels inhibidors de l’ADP (prasugrel i ticagrelor).
- Avaluacions cost-efectivitat, cost-benefici i cost-utilitat i estudis de minimització de costos. Es van considerar elegibles aquells estudis en què es va avaluar alguns dels fàrmacs d’interès davant de qualsevol comparador, incloent la no administració de tractament.
- Revisions sistemàtiques d’avaluacions econòmiques.
- Estudis publicats en anglès o espanyol.

S’han exclòs:

- Estudis del cost de la malaltia.
- Cartes o editorials.
- Resums de presentacions a fòrums científics.

En el cas d'identificar publicacions que poguessin suposar un solapament sobre els resultats d'un únic estudi, s'haurien seleccionat la publicació les dades i els resultats disponibles s'haguessin considerat més complets. No va ser necessari aplicar aquest criteri en cap ocasió.

L'estratègia de selecció d'estudis va comprendre 2 fases estructurades, una primera de lectura de títols i resum i una segona de lectura a text complet per part d'un revisor.

Extracció de dades

Un revisor ha extret de manera protocol·litzada les característiques principals i els resultats més rellevants dels estudis amb l'ajuda d'una plantilla d'extracció de dades dissenyada ad hoc d'acord amb el disseny de l'estudi.

Les variables recollides inclouen: dades identificatives de l'estudi (referència), tipus de publicació, disseny de l'estudi (tipus d'estudis inclosos en les revisions sistemàtiques), perspectiva, horitzó temporal, costos, any de referència, tipus de modelització, finançador i resultats.

Síntesis de l'evidència científica

Les dades obtingudes s'han sintetitzat de manera qualitativa i es presenten en taules que recullen les característiques i els resultats dels diferents estudis.

3.3. ESTIMACIÓ COST-EFFECTIVITAT DELS NOUS INHIBIDORS DE L'ADP

Com a complement a les dades publicades s'han fet estimacions del cost-efectivitat incremental (CEI) del tractament de les noves estratègies antiagregants comparat amb clopidogrel (300 mg de càrrega més 75 mg/dia de manteniment).

Els càlculs es basen en l'NNT (number needed to treat) (IC95%) calculat amb la calculadora de López Briz per a estudis de temps fins a un esdeveniment (time-to-event study)⁶ i la diferència del cost (PVP IVA, euros 2013)⁷ de les alternatives comparades segons l'expressió:

$$\text{CEI} = \text{NNT (IC95\%)} \times [\text{cost alternativa A} - \text{cost alternativa B}]$$

Els resultats es presenten per a la població global inclosa en els estudis pivotals així com per a diferents subgrups d'interès. Només es presenten els resultats de les variables amb resultats estadísticament significatius.

3.4. IMPACTE PRESSUPOSTARI DELS NOUS INHIBIDORS DE L'ADP

S'ha estimat l'impacte pressupostari anual de la introducció dels nous antiagregants a Catalunya en pacients amb IAMEST d'acord amb diferents escenaris de distribució de la quota de mercat. El càlcul només considera el cost d'adquisició de fàrmacs (PVP IVA, euros 2013) i no té en compte les

conseqüències evitades ni el possible copagament en la part de la població activa.

Les dades utilitzades són:

- Total pacients amb IAMEST, 2011: 2.241 (Font: Pla Director de Malalties cardiovasculars)
- Cost tractament anual clopidogrel (PVP IVA, euros 2013, genèric): 280 €⁷
- Cost tractament anual prasugrel (PVP IVA, euros 2013): 824 €⁷
- Cost tractament anual ticagrelor (PVP IVA, euros 2013): 1.171 €⁷
- Deducció 7,5% del PVP⁸

3.5. DE L'EVIDÈNCIA A LES RECOMANACIONS

Les recomanacions s'han elaborat en base a l'evidència disponible. Allà on l'evidència no donava resposta, les recomanacions s'han elaborat per consens del grup d'experts. Els criteris per emetre recomanacions sobre els fàrmacs analitzats en pacients amb IAMEST inclouen: el balanç benefici/risc, l'eficiència i l'impacte pressupostari.

3.6. ACTUALIZACIÓ DEL DOCUMENT

Aquest document s'actualitzarà un any després de la seva publicació per garantir la vigència de les seves recomanacions. L'equip de coordinació establirà mecanismes periòdics de monitorització per valorar la necessitat d'actualitzar el document abans del termini mínim.

4. RESULTATS

4.1. REVISIÓ DE L'EFICÀCIA I LA SEGURETAT

4.1.1. Estudis i característiques dels estudis inclosos

L'evidència sobre l'eficàcia i seguretat dels tres inhibidors de l'ADP disponibles a l'Estat Espanyol prové dels respectius assaigs clínics pivotals de fase III: TRITON TIMI 38⁹ (prasugrel), PLATO¹⁰ (ticagrelor) i CURRENT OASIS-7¹¹ (clopidogrel).

Cap dels estudis identificats va ser realitzat específicament sobre pacients amb IAMEST donat que es van incloure pacients amb qualsevol tipus d'SCA (AI/IAMSEST i IAMEST), però els pacients amb IAMEST van constituir al menys un 25% de la mostra en tots tres casos.

Els tres estudis eren de bona qualitat metodològica (segons criteris SIGN), van incloure entre 13.608 i 25.086 pacients i van utilitzar una variable principal d'eficàcia combinada de mort cardiovascular (CV), infart de miocardi (IM) o ictus. La dosi de càrrega del comparador (clopidogrel) utilitzada en tots els casos va ser 300 mg si bé en l'estudi de ticagrelor es va permetre la utilització, a criteri de l'investigador, de la dosi de càrrega de 600 mg seguit de 150 mg/dia (1 setmana) i a continuació 75 mg/dia (manteniment) [a partir d'ara clopidogrel 600 mg]. Les principals característiques dels tres assaigs pivotals es mostren a la taula 2.

Taula 2. Característiques principals dels assaigs clínics pivotals

	TRITON TIMI 38 ⁹	PLATO ¹⁰	CURRENT OASIS ¹¹
Disseny	Fase III, assignació aleatòria, doble cegament	Fase III, assignació aleatòria, doble cegament, doble simulat i de grups paral·lels	Fase III, assignació aleatòria, doble cegament, disseny factorial amb dosis diferents d'AAS
Intervenció	Prasugrel 60 mg (càrrega), 10 mg/d (manteniment)	Ticagrelor 180 mg (càrrega), 90 mg/12h (manteniment)	Clopidogrel 600 mg (càrrega), seguit de 150 mg/dia (1 setmana) i a continuació 75mg/dia (manteniment)
Comparador	Clopidogrel 300 mg (dosi de càrrega). Clopidogrel 75mg/dia (manteniment)	Clopidogrel 600 mg o 300 mg (dosi de càrrega) a criteri de l'investigador. Clopidogrel 75 mg/dia (manteniment)	Clopidogrel 300 mg (dosi de càrrega), 75 mg/dia manteniment
Població	Pacients amb SCA i ICP programada	Pacients amb símptomes d'SCA candidats a tractament mèdic o intervencionista (ICP o cirurgia de bypass)	Pacients amb SCA. Tots els pacients s'havien de sotmetre a una angiografia i, si era requerit, a ICP.
Mostra	13.608	18.624	25.086
Variable principal d'eficàcia	Variable composta de mort CV, IM no mortal o ictus no mortal.	Variable composta de mort CV, IM o ictus.	Variable composta de mort CV,IM o ictus.
Variable principal seguretat	Hemorràgia major no relacionada amb bypass segons criteris TIMI	Hemorràgia major (segons criteris de l'estudi)	Hemorràgia major (segons criteris de l'estudi)
Pacients amb IAMEST	26%	37,5%	30%
Qualitat dels estudis (SIGN)	1+	1+	1-

AAS: àcid acetil salicílic; CV: cardiovascular; ICP: intervenció coronària percutània; IM: infart de miocardi; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; SCA: síndrome coronària aguda.

4.1.2. Eficàcia

a) Pacients amb SCA

Els resultats dels estudis pivotals TRITON TIMI 38 i PLATO mostren que els nous antiagregants prasugrel i ticagrelor redueixen el risc de patir esdeveniments cardiovasculars en pacients que han patit un SCA (taula 3). Tot i que els resultats en la variable principal d'eficàcia entre ambdós fàrmacs són molt similars, existeixen diferències en la distribució dels esdeveniments que composaven la variable combinada. L'estratègia d'incrementar la dosi de càrrega de clopidogrel no va mostrar cap benefici respecte al tractament habitual.

Els pacients assignats a prasugrel van mostrar una reducció en la variable combinada de IM no mortal, mort CV o ictus no mortal als 30 dies que es va mantenir als 15 mesos. Es va donar algun dels esdeveniments de la variable principal d'eficàcia en el 12,1% de pacients que van rebre clopidogrel davant el 9,9% dels pacients tractats amb prasugrel (HR 0,81; IC95% 0,73-0,90; $p < 0,001$). La reducció absoluta del risc amb prasugrel va ser del 2,2%⁹. Ticagrelor també va aconseguir una reducció absoluta del risc de patir algun dels esdeveniments cardiovasculars de la variable combinada (IM, mort CV o ictus) de l'1,9% anual en pacients amb SCA davant de clopidogrel (HR=0,84; IC95%0,77-0,92; $p = 0,0003$). En aquest estudi una cinquena part dels pacients van ser assignats al grup de clopidogrel 600 mg¹⁰. L'estratègia d'utilitzar clopidogrel a dosis altes (dosi de càrrega de 600 mg) no va demostrar cap diferència en la reducció de la taxa d'esdeveniments cardiovasculars respecte a la dosi habitual de 300 mg. La variable principal combinada de IM, mort CV o ictus, es va donar en 4,2% de pacients assignats a la dosi de 600 mg comparats amb el 4,4% assignats a la dosi de 300 mg (HR: 0,94; IC95% 0,83-1,06; $p = 0,30$)¹¹.

En el cas de prasugrel, la reducció observada en la variable principal combinada va ser deguda principalment a la reducció de la taxa d'infart de miocardi (9,5% per a clopidogrel versus 7,3% per a prasugrel; $p < 0,001$), mentre que ticagrelor va aconseguir reduir tant les taxes de mort CV com d'IM. No es van observar diferències estadísticament significatives en l'aparició d'ictus, tot i que ticagrelor va provocar numèricament més ictus hemorràgics que clopidogrel (0,2% vs 0,1% respectivament; $p = 0,10$) i també es va observar un major percentatge d'ictus no classificats en el grup de ticagrelor. L'efecte es va observar en els primers 30 dies i es va mantenir fins al final del seguiment (12 mesos).

Tant la mortalitat global com la mortalitat per causes cardiovascular van ser considerades com a variables secundàries d'eficàcia. Només es van observar diferències estadísticament significatives en el cas dels pacients que van rebre ticagrelor (mortalitat global: 4,5% i 5,9% per a ticagrelor i clopidogrel, respectivament). En el cas de prasugrel i clopidogrel no es van trobar diferències en mortalitat si bé els estudis no estaven dimensionats amb aquesta finalitat. Les taxes de mortalitat observades en l'estudi de ticagrelor, tot i ser congruents entre ambdós grups de tractament, són superiors a les observades en els altres estudis (taula 3), de manera que es pot considerar que existien diferències importants entre les poblacions estudiades.

Finalment, totes tres estratègies van ser més efectives que l'administració de clopidogrel 300 mg en la prevenció de trombosis de l'*stent*.

Taula 3. Resultats d'eficàcia de prasugrel, ticagrelor i clopidogrel (600 mg) en pacients amb SCA.

	TRITON TIMI 38 ⁹			PLATO ¹⁰		CURRENT OASIS 7 ¹¹			
	Prasu+ AAS	Clopi+ AAS	HR; (IC95%); p	Tica + AAS	Clopi + AAS	HR (IC95%); p	Clopi 600 + AAS	Clopi300 + AAS	HR (IC95%); p
Pacients	6.813	6.795	-	9.333	9.291	-	12.520	12.566	-
Variable principal (mort CV, IM, ictus)*	643 (9,9%)	781 (12,1%)	0,81 (0,73-0,9) p<0,001	864 (9,8%)	1.014 (11,7%)	0,84 (0,77-0,92); p<0,001	522 (4,2%)	557 (4,4%)	0,94 (0,831,06); P=0,30
Mort causa CV	133 (2,1%)	150 (2,4%)	0,89 (0,70-1,12); p=0,31	353 (4,0%)	442 (5,1%)	0,79 (0,69-0,91); p=0,001	267 (2,1%)	281 (2,2%)	0,95 (0,81-1,13); p=0,57
IM	475 (7,3%)	620 (9,5%)	0,76 (0,67-0,85); p<0,001	504 (5,8%)	593 (6,9%)	0,84 (0,75-0,95) p=0,005	237 (1,9%)	277 (2,2%)	0,86 (0,72-1,02); p=0,09
Ictus	61 (1%)	60 (1%)	1,02 (0,71-1,45); p=0,93	125 (1,5%)	106 (1,3%)	1,17 (0,91-1,52) p=0,22	64 (0,5%)	65 (0,5%)	0,99 (0,70-1,40) p=0,95
Mort per qualsevol causa	188 (3%)	197 (3,2%)	0,95 (0,78-1,16); p=0,64	399 (4,5%)	506 (5,9%)	0,78 (0,69-0,89); p<0,001	287 (2,3%)	300 (2,4%)	0,96 (0,82-1,13) p=0,61
Trombosi del stent	68 (1,1%)	142 (2,4%)	0,48 (0,36-0,64); p<0,001	71 (1,3%)	106 (1,9%)	0,67 (0,50-0,91); p=0,009	1,6%	2,3%	0,68 (0,55-0,85) P=0,001

AAS: àcid acetilsalicílic; Clopi: clopidogrel; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi; Prasu: prasugrel; Tica: ticagrelor.

* En TRITON TIMI38: variable principal d'eficàcia: mort CV, IM no mortal, ictus no mortal.

b) Pacients amb IAMEST

Actualment no es disposa de cap estudi que avaluï l'eficàcia i seguretat de cap antiagregant comercialitzat sobre la població de pacients amb IAMEST (tampoc en el cas de l'estratègia estàndard de tractament amb clopidogrel).

El percentatge de pacients amb IAMEST inclosos en els estudis TRITON TIMI 38, PLATO i CURRENT OASIS va ser 26% (n=3.534), 37,5% (n=7.544) i 30% (n=17.263) respectivament⁹⁻¹¹.

Es disposa d'una subanàlisi de l'estudi TRITON TIMI38 realitzat considerant la cohort de pacients amb IAMEST. Els resultats mostren que prasugrel va ser més eficaç que clopidogrel en reduir el percentatge de pacients que van presentar algun dels esdeveniments de la variable principal tant als 30 dies com als 15 mesos, amb una reducció del risc absolut del 2,4% (taula 4). Els resultats de les variables secundàries en el subgrup de pacients amb IAMEST va ser coincident amb els de l'estudi principal. L'efecte observat va ser degut principalment a diferències en la taxa d'infart de miocardi i no es van trobar diferències en mortalitat. Prasugrel va ser més eficaç que clopidogrel en prevenir la trombosi de l'*stent*¹².

Taula 4. Resultats d'eficàcia de prasugrel en el subgrup de pacients amb IAMEST. Dades als 15 mesos

Subestudi TRITON TIMI 38 ¹²			
	Prasugrel +AAS	Clopidogrel +AAS	HR (IC95%);p
N	1.769	1.765	
Variable principal (mort CV, IM no mortal, ictus no mortal)	174 (10%)	216 (12,4%)	0,79 (0,65-0,97); p= 0,02
Mort causa CV	43 (2,4%)	58 (3,4%)	0,74 (0,5-1,9); p=0,129
IM no mortal	119 (6,8%)	157 (9%)	0,75 (0,58-0,95); p=0,016
Ictus no mortal	26 (1,6%)	25 (1,5%)	1,03 (0,60-1,79); p=0,9110
Mort per qualsevol causa	58 (3,3%)	76 (4,3%)	0,76 (0,54-1,07); p= 0,113
Trombosis del <i>stent</i>	26 (1,6%)	45 (2,8%)	0,58 (0,36-0,93); p= 0,02

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi.

En el cas de ticagrelor es disposa d'una subanàlisi sobre la cohort de pacients amb IAMEST i ICP planificada. Les diferències observades en la variable principal combinada no van ser estadísticament significatives però l'interval de confiança indica que els resultats d'eficàcia es poden considerar coincidents amb els de l'estudi principal. Sí es van trobar diferències en les variables secundàries IM no fatal, ictus no fatal, mort per qualsevol causa i trombosis de l'*stent* (taula 5)¹³.

Taula 5. Resultats d'eficàcia de ticagrelor en el subgrup de pacients amb IAMEST amb ICP primària planificada. Dades als 12 mesos.

Subestudi PLATO ¹³			
	Tica+ AAS	Clopi+ AAS	HR;IC95%;p
N	3.752	3.792	-
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	331 (9,4%)	384 (10,8%)	0,87 (0,75-1,01); p=0,07
Mort causa CV	159 (4,7%)	195 (5,5%)	0,83 (0,67-1,02); p=0,07
IM	159 (4,7%)	201 (5,8%)	0,8 (0,65-0,98); p=0,03
Ictus	56 (1,7%)	35 (1,0%)	1,63 (1,07-2,48); p=0,02
Mort per qualsevol causa	175 (5,0%)	216 (6,1%)	0,82 (0,67-1,0);p=0,05
Trombosis del <i>stent</i>	45 (1,6%)	70 (2,4%)	0,66 (0,45-0,95); p=0,03

AAS: àcid acetilsalicílic; Clopi: clopidogrel; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi; Tica: ticagrelor

Finalment, en el cas de l'estudi de clopidogrel 600 mg (CURRENT OASIS 7) no es va realitzar cap subanàlisi sobre la població de pacients amb IAMEST. Es disposa però d'un subestudi per avaluar l'eficàcia de clopidogrel 600mg en el subgrup de pacients que es van sotmetre a una ICP. Tot i que no es disposa de les dades desagregades, un 37,2% (n=3181) dels pacients que van rebre la dosi de 600 mg i un 36,6% (n=3183) dels pacients assignats al tractament estàndard amb clopidogrel 300 mg presentaven diagnòstic d'IAMEST a l'inici (taula 6).

Actualment no es disposa d'evidència científica de qualitat sobre la utilització de clopidogrel 600mg en pacients amb IAMEST. La recomanació de la guia de pràctica de clínica de la ACCF/AHA² sobre aquest punt es recolza en part en dades procedents d'estudis on la variable principal d'eficàcia va ser l'extensió de l'infart mentre que la guia de la Societat Europea de Cardiologia relega la utilització de clopidogrel 600 mg als casos en que prasugrel o ticagrelor no estiguin disponibles o estiguin contraindicats, amb un nivell d'evidència Ib¹.

Taula 6. Resultats d'eficàcia de clopidogrel 600 mg en el subgrup de pacients sotmesos a ICP primària. Dades als 30 dies

CURRENT OASIS 7			
	Clopidogrel 600 mg + AAS	Clopidogrel 300mg +AAS	HR; IC 95%;p
N	8.560 (37,2% IAMEST)	8.703 (36,6% IAMEST)	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	330 (3,9%)	392 (4,5%)	0,86 (0,74-0,99) P=0,039
Mort causa CV	160 (1,9%)	169 (1,9%)	0,96 (0,77-1,19) p=0,71
IM	172 (2,0%)	226 (2,6%)	0,76 (0,64-0,96) p=0,018
Ictus	30 (0,4%)	36 (0,4%)	0,87 (0,53-1,41) P=0,56
Mort per qualsevol causa	166 (1,9%)	179 (2,1%)	0,94 (0,76-1,16) p=0,57

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST.

En resum, només es disposen dades de l'eficàcia de les noves estratègies antiagregants en el cas de prasugrel i ticagrelor i en ambdós casos es tracta de resultats procedents d'anàlisis de subgrups. En el cas de pacients amb IAMEST candidats a ICP prasugrel va aconseguir reduir els esdeveniments de la variable principal combinada de resultat i ticagrelor no va arribar a diferències estadísticament significatives, tot i que les dades de l'interval de confiança indiquen el manteniment de l'efecte observat a l'estudi principal.

En el cas de ticagrelor si es van observar reduccions estadísticament significatives en les variables secundàries d'infart de miocardi, mort per qualsevol causa i trombosis de l'*stent*. Ticagrelor es va associar a una major incidència d'ictus (taula 7).

Taula 7. Comparació dels resultats d'eficàcia disponibles entre prasugrel i ticagrelor en pacients amb IAMEST candidats a ICP.

	Subestudi TRITON TIMI 38 ¹²			Subestudi PLATO ¹³		
	Prasugrel +AAS	Clopidogrel +AAS	HR (IC95%);p	Ticagrelor + AAS	Clopidogrel + AAS	HR;IC95%;p
N	1.769	1.765		3.752	3.792	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)*	174 (10%)	216 (12,4%)	0,79 (0,65-0,97); p= 0,02	331 (9,4%)	384 (10,8%)	0,87 (0,75-1,01); p=0,07
Mort causa CV	43 (2,4%)	58 (3,4%)	0,74 (0,5-1,9); p=0,129	159 (4,7%)	195 (5,5%)	0,83 (0,67-1,02); p=0,07
IM	119 (6,8%)	157 (9%)	0,75 (0,58-0,95); p=0,016	159 (4,7%)	201 (5,8%)	0,8 (0,65-0,98); p=0,03
Ictus	26 (1,6%)	25 (1,5%)	1,03 (0,60-1,79); p=0,9110	56 (1,7%)	35 (1,0%)	1,63 (1,07-2,48); p=0,02
Mort per qualsevol causa	58 (3,3%)	76 (4,3%)	0,76 (0,54-1,07); p= 0,113	175 (5,0%)	216 (6,1%)	0,82 (0,67-1,0); p=0,05
Trombosis del stent	26 (1,6%)	45 (2,8%)	0,58 (0,36-0,93); p= 0,02	45 (1,6%)	70 (2,4%)	0,66 (0,45-0,95); p=0,03

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi; * Variable principal d'eficàcia a l'estudi TRITON TIMI: mort CV, IM no mortal, ictus no mortal.

c) Pacients diabètics

En una anàlisi *post hoc* de l'estudi TRITON TIMI 38 amb l'objectiu d'identificar subgrups de pacients amb millor perfil benefici risc, els pacients diabètics van ser identificats com un grup de pacients que es podrien beneficiar del tractament amb prasugrel¹⁴. A l'anàlisi de subgrups de prasugrel¹⁴ en pacients diabètics, que van representar un 23% de la mostra total de l'estudi, es van trobar diferències importants en les característiques basals entre els pacients amb i sense diabetis. També van haver diferències basals entre els pacients diabètics tractats amb clopidogrel i els que van rebre prasugrel, principalment en la distribució per gènere. En els pacients diabètics es van observar diferències significatives a favor de prasugrel en la variable principal d'eficàcia i, en canvi, les diferències en seguretat van ser a expenses del subgrup de pacients no diabètics. Davant d'aquests resultats contradictoris en eficàcia i seguretat, així com les diferències basals entre grups, seria necessari disposar de nous estudis confirmatoris en aquest subgrup de pacients.

En el cas de Ticagrelor, també es va dur a terme una subanàlisi en pacients diabètics en el que no es van observar diferències entre grups¹⁵.

4.1.3. Seguretat

a) Pacients amb SCA

Una de les principals limitacions a nivell de seguretat dels nous antiagregants és que, degut a la seva major potència, poden associar-se a un major risc de patir hemorràgies.

Tots tres estudis pivotals van realitzar una anàlisi de les hemorràgies observades si bé les definicions utilitzades entre ells difereixen sensiblement i aquest fet pot dificultar la seva interpretació (taula 8).

Taula 8. Variables principals de seguretat dels estudis TRITON TIMI38, PLATO i CURRENT OASIS

	Variable principal de seguretat	Comentaris
TRITON TIMI 38 ⁹	Hemorràgies majors segons criteris TIMI no relacionades amb cirurgia de bypass.	Criteris TIMI
PLATO ¹⁰	Hemorràgies majors segons criteris de l'estudi.	Criteris PLATO d'hemorràgia major: hemorràgia que produís una incapacitat rellevant (ex: hemorràgia ocular amb pèrdua de visió permanent) o hemorràgia associada amb una disminució en els valors d'hemoglobina d' almenys 3,0g/dL però menor a 5,0g/dL o que requereixi transfusió de 2 a 3 unitats de cèl·lules vermelles.
CURRENT OASIS 7 ¹¹	Hemorràgies majors segons criteris de l'estudi.	Criteris de l'estudi

En el cas de l'estudi TRITON TIMI 38, el sagnat major segons criteris TIMI no relacionat amb cirurgia de by-pass, es va observar en el 2,4% dels pacients tractats amb prasugrel front 1,8% dels pacients que rebien clopidogrel (HR:1,32; IC95%:1,03-1,68; p 0,03). La incidència d'hemorràgies majors relacionades amb la cirurgia de by-pass i les hemorràgies fatals van ser 4 cops superiors amb prasugrel (taula 9)⁹.

Taula 9. Principals resultats d'hemorràgies en l'estudi TRITON TIMI 38

Variable de seguretat	Prasugrel (n=6.741)	Clopidogrel (n=6.716)	Hazard ratio (IC al 95%)	Valor p
Hemorràgia major definida segons criteris TIMI i no relacionada amb la cirurgia de bypass	146 (2,4%)	111 (1,8%)	1,32 (1,03-1,68)	0,03
Hemorràgia amb risc per a la vida	85 (1,4%)	56 (0,9%)	1,55 (1,08-2,13)	0,01
Hemorràgia mortal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	4,19 (1,58-11,11)	0,002
Hemorràgia intracraneal	19 (0,3%)	17 (0,3%)	1,12 (0,58-2,15)	0,74
Hemorràgia major o menor segons criteris TIMI	303 (5,0%)	231 (3,8%)	1,31 (1,11-1,56)	0,002
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass*	24 (13,4%)	6 (3,2%)	4,73 (1,90-11,82)	<0,001

* Respecte al total de pacients sotmesos a cirurgia de bypass

Degut als resultats discrepants entre eficàcia i seguretat a l'estudi TRITON TIMI⁹, es va dur a terme una anàlisi per avaluar el benefici net en determinats subgrups (va ser un estudi post hoc i per tant exploratori). En base als resultats d'aquest estudi es va determinar que no s'hauria d'administrar prasugrel a pacients amb antecedents d'ictus o accident isquèmic transitori (AIT) i que no ha mostrat benefici en pacients ≥ 75 anys o en pacients amb un pes < 60 kg. Segons recull la fitxa tècnica⁴, en pacients > 75 anys o amb pes < 60 kg es podria reduir la dosi a 5 mg/dia, tot i que no existeix evidència que avaluï l'eficàcia clínica d'aquesta estratègia.

Respecte als resultats de ticagrelor, no es van observar diferències significatives en les hemorràgies majors, ni en el total d'hemorràgies fatals entre ambdós grups. Ticagrelor va causar numèricament més hemorràgies intracraneals (HIC), però les diferències no van ser estadísticament significatives. En canvi, ticagrelor va causar significativament més hemorràgies en els següents casos: HIC fatals, hemorràgies no relacionades amb la cirurgia de bypass, hemorràgies fatals no intracraneals i en la variable combinada definida per l'estudi d'hemorràgia major i menor (taula 10)¹⁰.

Taula 10. Principals resultats d'hemorràgies en l'estudi PLATO

Variable de seguretat	Ticagrelor (n=9235)	Clopidogrel (n=9186)	Hazard ratio (IC al 95%)	Valor p
Hemorràgia major definida per l'estudi	961 (11,6%)	929 (11,2%)	1,04 (0,95 a 1,13)	0,43
Hemorràgia fatal	20 (0,3%)	23 (0,3%)	0,87 (0,48 a 1,59)	0,66
Hemorràgia fatal no intracraneal	9 (0,1%)	21 (0,3%)	-	0,03
Hemorràgia intracraneal	26 (0,3%)	14 (0,2%)	1,87 (0,98 a 3,58)	0,06
·Fatal	11 (0,1%)	1 (0,01%)	-	0,02
·No fatal	15 (0,2%)	13 (0,2%)	-	0,69
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass segons criteris de l'estudi	362 (4,5%)	306 (3,8%)	1,19 (1,02 a 1,38)	0,03
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass segons criteris TIMI	221 (2,8%)	177 (2,2%)	1,25 (1,03-1,53)	0,03
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass segons criteris TIMI*	446 (5,3%)	476 (5,8%)	0,94 (0,82-1,07)	0,32
Hemorràgia major o menor definida per l'estudi	1.339 (16,1%)	1.215 (14,6%)	1,11 (1,03 a 1,20)	0,008

* Percentatges respecte al total de la mostra.

Els resultats de l'estudi CURRENT OASIS van mostrar que la dosi alta de clopidogrel es va associar significativament amb més hemorràgies que la dosi de 300 mg (HR 1,24 IC95%: 1,05-1,46;p=0,01) 6 (taula 11)¹¹.

Taula 11. Principals resultats d'hemorràgies en l'estudi CURRENT OASIS

Variable de seguretat*	Clopidogrel 600 mg (n=12.520)	Clopidogrel 300 mg (n=12.566)	Hazard ratio (IC al 95%)	Valor p
Hemorràgia major definida per l'estudi	313 (2,5%)	255 (2,0%)	1,24 (1,05-1,46)	0,01
Hemorràgia major segons criteris TIMI	210 (1,7%)	168 (1,3%)	1,26 (1,03-1,54)	0,03
Hemorràgia fatal	16 (0,1%)	15 (0,1)	1,07 (0,53-2,16)	0,85
Hemorràgia major simptomàtica intracraneal	4 (0,03)	6 (0,05)	0,67 (0,19-2,37)	0,53
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass	123 (1,0%)	114 (0,9%)	1,09 (0,84-1,40)	0,53
Hemorràgia menor	631 (5,1%)	538 (4,3%)	1,18 (1,05-1,33)	0,01

* Als 30 dies.

Tot i que existeix certa variabilitat entre les variables de seguretat utilitzades en els diferents estudis, així com en les definicions emprades, a continuació es presenta una taula comparativa (taula 12) del perfil hemorràgic de prasugrel i ticagrelor. Com es pot observar, i pel que fa a l'hemorràgia major segons criteri TIMI no relacionada amb bypass, la diferència absoluta dels dos fàrmacs amb clopidogrel va ser la mateixa (0,6%). En el cas de clopidogrel 600 mg no ha estat possible realitzar la comparació donat que no presentava cap variable coincident.

Taula 12. Comparativa del perfil hemorràgic de prasugrel i ticagrelor.

Variable de seguretat	TRITON TIMI 38 ⁹		PLATO ¹⁰	
	Prasugrel (n=6.741)	Clopidogrel (n=6.716)	Ticagrelor (n=9.235)	Clopidogrel (n=9.186)
Hemorràgia major definida segons criteris TIMI i no relacionada amb la cirurgia de bypass	146 (2,4%)	111 (1,8%)	221 (2,8%)	177 (2,2%)
	1,32 (1,03-1,68); p= 0,03		1,25 (1,03-1,53); p= 0,03	
Hemorràgia mortal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	20 (0,3%)	23 (0,3%)
	4,19 (1,58-11,11); p= 0,002		0,87 (0,48 a 1,59); p=0,66	
Hemorràgia intracraneal	19 (0,3%)	17 (0,3%)	26 (0,3%)	14 (0,2%)
	1,12 (0,58-2,15); 0,74		1,87 (0,98 a 3,58); p= 0,06	
Hemorràgia major relacionada amb bypass	24 (13,4%)*	6 (3,2%)*	446 (5,3%)**	476 (5,8%)**
	4,73 (1,90-11,82); p<0,001		0,94 (0,82-1,07); p= 0,32	

* Percentatge respecte als pacients sotmesos a bypass: 179 i 189 per a prasugrel i clopidogrel respectivament.

** Percentatge respecte al total de la mostra.

En el cas de l'estudi PLATO els resultats d'hemorràgies relacionades amb cirurgia de bypass es van presentar com a percentatges respecte al total de la mostra de pacients. Si aquests percentatges es recalculen considerant els pacients que van ser sotmesos a cirurgia, aproximadament un 10% dels pacients en cada grup, la incidència d'hemorràgia relacionada amb el procediment en aquest grup de pacients presenta valors molt superiors als d'altres estudis com TRITON TIMI (al voltant del 50% en ambdós grups de tractament).

Finalment, respecte a les reaccions adverses no relacionades amb les hemorràgies s'ha de destacar que en l'estudi PLATO es van detectar reaccions adverses en el grup de ticagrelor que no s'havien observat prèviament amb altres antiagregants inhibidors del ADP. Un 13,8% dels pacients que van rebre ticagrelor van presentar dispnea (front un 7,8% en el grup de clopidogrel; HR: 1,84 IC95%: 1,68-2,02; p<0,001). Aproximadament el 30% dels casos de dispnea van remetre en un termini de 7 dies, però va causar més abandonaments del tractament per aquesta causa (0,9% en el grup de ticagrelor versus 0,1% en el grup de clopidogrel; HR:6,12 IC95%: 3,41-11,01; p<0,001). També es va detectar una major incidència de pauses ventriculars (≥ 3 segons) en el grup de ticagrelor (5,8% dels pacients) durant la primera setmana de tractament. L'avaluació d'aquestes pauses al cap de 30 dies, però, no va mostrar diferències significatives entre ambdós grups. Per últim, també es van observar increments dels nivells de creatinina i àcid úric en el grup de pacients que va rebre ticagrelor. Aquests efectes adversos, tot i ser inesperats, es consideren de limitada rellevància clínica¹⁰.

b) Pacients amb IAMEST

Respecte a l'evidència sobre la seguretat dels nous antiagregants en pacients amb IAMEST, de manera anàloga als resultats d'eficàcia, es disposa de dades d'hemorràgies en els següents subgrups de pacients:

- Prasugrel: pacients amb IAMEST candidats a ICP (subestudi TRITON TIMI)¹².
- Ticagrelor: pacients amb IAMEST candidats a ICP (subestudi PLATO)¹³.
- Clopidogrel 600 mg: pacients sotmesos a ICP (37% van presentar diagnòstic de IAMEST, no es disposa de dades desagregades en aquest subgrup de pacients)¹⁶.

Els resultats de seguretat (hemorràgies) en pacients amb IAMEST candidats a ICP amb prasugrel i ticagrelor es mostren a les taules 13 i 14 respectivament.

Taula 13. Principals resultats d'hemorràgies en l'estudi TRITON TIMI 38 en el subgrup de pacients amb IAMEST candidats a ICP.

Variable de seguretat	Prasugrel	Clopidogrel	Hazard ratio (IC al 95%)	Valor p
Hemorràgia major definida segons criteris TIMI i no relacionada amb la cirurgia de bypass	38 (2,4%)	34 (2,1%)	1,11 (0,70-1,77)	0,6451
Hemorràgia amb risc per a la vida	20 (1,3%)	18 (1,1%)	1,11 (0,59-2,10)	0,7500
Hemorràgia mortal no relacionada amb cirurgia de bypass	7 (0,45%)	2 (0,13%)	3,48 (0,72-16,75)	0,0973
Hemorràgia major o menor segons criteris TIMI	96 (5,9%)	80 (4,8%)	1,20 (0,89-1,61)	0,2339
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass	12/64 (18,8%)	2/73 (2,7%)	8,19* (1,76-38,18)	0,0033

* Odds ratio

En el subgrup de pacients amb IAMEST el perfil de seguretat va ser més favorable que l'observat en l'anàlisi de l'estudi principal excepte en el cas de les hemorràgies majors relacionades amb la cirurgia de bypass.

Taula 14. Principals resultats d'hemorràgies en l'estudi PLATO en el subgrup de pacients amb IAMEST candidats a ICP.

Variable de seguretat	Ticagrelor (n=3.719)	Clopidogrel (n=3.752)	Hazard ratio (IC al 95%)	Valor p
Hemorràgia major definida per l'estudi	301 (9,0%)	311 (9,2%)	0,98 (0,83-1,14)	0,76
Hemorràgia fatal	7 (0,2%)	5 (0,1%)	ND	ND
Hemorràgia fatal no intracraneal	3 (0,1%)	4 (0,1%)	ND	ND
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass segons criteris de l'estudi	137 (4,1%)	130 (3,7%)	1,06 (0,84-1,35)	0,61
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass segons criteris TIMI	84 (2,5%)	78 (2,2%)	1,09 (0,80-1,48)	0,60
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass*	170 (5,1%)	191 (5,8%)	0,90 (0,73-1,10)	0,30
Hemorràgia major o menor definida per estudi	439 (13,1%)	421 (12,3%)	1,05 (0,92-1,21)	0,43

* Dades respecte al total de pacients

A la taula 15 es presenta una comparativa entre els perfils hemorràgics d'ambdós fàrmacs.

Taula 15. Comparativa del perfil hemorràgic de prasugrel i ticagrelor en el subgrup de pacients amb IAMEST candidats a ICP.

Variable de seguretat	TRITON TIMI 38		PLATO	
	Prasugrel (n=6.741)	Clopidogrel (n=6.716)	Ticagrelor (n=9.235)	Clopidogrel (n=9.186)
Hemorràgia major definida segons criteris TIMI i no relacionada amb la cirurgia de bypass	38 (2,4%)	34 (2,1%)	84 (2,5%)	78 (2,2%)
	1,11 (0,70-1,77); 0,6451		1,09 (0,80-1,48); 0,60	

4.2. REVISIÓ DE L'EFICIÈNCIA

S'ha identificat una revisió sistemàtica recent que va incloure 12 avaluacions de cost-efectivitat¹⁷: 1 amb ticagrelor comparat amb clopidogrel en pacients amb SCA, 2 amb prasugrel comparat amb clopidogrel en pacients amb SCA i ICP i 9 de la combinació de clopidogrel + àcid acetilsalicílic (AAS) en pacients amb IAMEST, IAMSEST o SCA i ICP. Tots els estudis conclouen, segons l'opinió dels respectius autors, en el cost-efectivitat del prasugrel i ticagrelor comparat amb clopidogrel 300 mg i la combinació de clopidogrel 300mg + AAS comparat amb AAS en monoteràpia. Cap dels estudis s'ajusta al model sanitari estatal. En la Taula 16 es presenta un resum dels resultats principals (*base case scenario*) dels estudis que avaluen les noves estratègies antiagregants.

Taula 16. Resultats principals d'avaluacions econòmiques recollides en l'informe de la Canadian Agency for Drugs and Health Technologies (CADTH)¹⁷

Referència	Tipus d'estudi	Resultats principals	Comentaris
Ticagrelor vs clopidogrel en SCA			
Crespin (2011)	ACU	\$10.059/AVAQ	Perspectiva: US Medicare Costos 2009 Horitzó temporal: 5 anys Finançament: públic
Prasugrel vs clopidogrel en SCA i ICP			
Mauskopf (2012)	ACE	\$6.643/AVG	Perspectiva d'una organització sanitària americana Costos 2009 Horitzó temporal: esperança de vida Finançament: indústria farmacèutica
Mahoney (2010)	ACE	\$9.727/AVG	Perspectiva sistema sanitari americà Costos 2008 Horitzó temporal: esperança de vida Finançament: indústria farmacèutica

ACE: avaluació cost-efectivitat; ACU: avaluació cost-utilitat; AVAQ: any de vida ajustat per qualitat; AVG: any de vida guanyat; SCA: síndrome coronària aguda.

A banda dels estudis inclosos en la revisió de la CADTH s'han identificat 9 avaluacions econòmiques del prasugrel o ticagrelor, inclòs l'estudi econòmic lliurat per un dels laboratoris titulars. En la línia amb els resultats anteriors, els resultats vénen a indicar el cost-efectivitat d'ambdós tractaments en pacients amb SCA i en les subpoblacions de pacients amb IAMEST i IAMSEST. A continuació es presenten els principals resultats dels citats estudis (Taula 17).

Taula 17. Resultats principals d'avaluacions econòmiques del tractament antiagregant en pacients amb SCA

Referència	Tipus d'estudi	Resultats principals	Comentaris
Prasugrel vs clopidogrel			
NICE (2010) ¹⁸	ACU	3.435 £/AVAQ en pacients amb SCA 2.167 £/AVAQ en pacients amb IAMEST 4.494 £/AVAQ en pacients amb IAMSEST/AI	Model presentat pel laboratori titular Horitzó: 40 anys
SMC (2009) ¹⁹	ACU	3.779 £/AVAQ en pacients amb SCA	Model presentat pel laboratori titular
Lilly (dades no publicades) ACU	ACE	<u>Homes</u> 4.538 € /AVG (SCA) 4.206 € /AVG (IAMEST) <u>Dones</u> 3.693 € /AVG (SCA) 3.075 € /AVG (IAMEST)	Model Markov des de la perspectiva del SNS. Càlculs en base a PVP IVA Horitzó temporal: esperança de vida
	ACE	<u>Homes</u> 5.150 € /AVAQ (SCA) 4.748 € /AVAQ (IAMEST) <u>Dones</u> 4.500 € /AVAQ (SCA) 3.712 € /AVAQ (IAMEST)	Model Markov des de la perspectiva del SNS. Càlculs en base a PVP IVA Horitzó temporal: esperança de vida
Ticagrelor vs clopidogrel			
Theidel (2013) ²⁰	ACE	2.385€/AVG en pacients amb SCA	Perspectiva: Sistema sanitari alemany
Nikolic (2013) ²¹ ACU	ACE	2.372 €/AVG en pacients amb SCA	Model Suec Horitzó: esperança de vida Costos 2010
	ACE	2.753 €/AVAQ en pacients amb SCA	
NICE (2011) ²²	ACU	3.521 £/AVAQ en pacients amb SCA 2.551 £/AVAQ en pacients amb IAMEST 5.217 £/AVAQ en pacients amb IAMSEST 5.310 £/AVAQ en pacients amb AI	Model presentat pel laboratori titular Horitzó: 40 anys
SMC (2011) ²³	ACU	3.966 £/AVAQ en pacients amb SCA	Model presentat pel laboratori titular Horitzó: esperança de vida
CVZ (2011) ²⁴ ACU	ACE	6.853 €/AVG	Model presentat pel laboratori titular
	ACE	7.965 €/AVAQ	Model presentat pel laboratori titular
LNDG (2011) ²⁵	ACU	3.696 £/AVAQ en pacients amb SCA 2.825 £/AVAQ en pacients amb IAMEST 5.230 £/AVAQ en pacients amb IAMSEST 5.374 £/AVAQ en pacients amb AI	Model presentat pel laboratori titular

ACE: avaluació cost-efectivitat; ACU: avaluació cost-utilitat; AI: angina inestable; AVAQ: anys de vida ajustats per qualitat; AVG: any de vida guanyat; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; IAMSEST: infart agut de miocardi sense elevació del segment ST; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; LNDG: London New Drugs Group; SCA: síndrome coronària aguda; SMC: Scottish Medicines Consortium; SNS: Sistema Nacional de Salut

4.3. ESTIMACIÓ COST-EFECTIVITAT DE LES NOVES ESTRATÈGIES ANTIAGREGANTS

A continuació es presenten estimacions del cost-efectivitat incremental del tractament de les noves estratègies antiagregants comparat amb clopidogrel 75 mg de càrrega més 300 mg/dia de manteniment en base a càlculs propis (Taula 18 i Taula 19).

Taula 18. Cost-efectivitat incremental del prasugrel comparat amb clopidogrel (75 mg més 300 mg/dia de manteniment) (15 mesos)

Variable avaluada	SCA		IAMEST candidats a ICP	
	NNT (IC 95%)	CEI (IC95%)	NNT (IC 95%)	CEI (IC95%)
Mort per causa CV, IM no fatal o ictus no fatal	43 (33-88)	25.024 € (17.408€ -47.872 €)	40 (24-287)	21.760 € (13.056 € - 156.128 €)
Mort per causa CV	--	n.a.	--	n.a.
IM no fatal	46 (33-73)	25.024 € (17.952€ -39.712 €)	46 (27-232)	25.024 € (14.688 €- 126.208 €)
Ictus no fatal	--	n.a.	--	n.a.
Mort per qualsevol causa	--	n.a.	--	n.a.
Trombosis de l' <i>stent</i>	81 (65-117)	44.064 € (35.360€-63.648 €)	86 (56-517)	46.784 € (30.464 € - 281.248 €)

CEI: cost-efectivitat incremental; CV: cardiovascular; IC95%: interval de confiança del 95%; ICP: intervenció coronària percutània; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; IM: infart de miocardi; n.a.: no aplica; NNT: number needed to treat; SCA: síndrome coronària aguda.

Taula 19. Cost efectivitat incremental del ticagrelor comparat amb clopidogrel (75 mg més 300 mg/dia de manteniment)† (12 mesos)

Variable avaluada	SCA		IAMEST candidats a ICP	
	NNT (IC 95%)	CEI (IC95%)	NNT (IC 95%)	CEI (IC95%)
Mort per causa CV, IM o ictus	56 (39-113)	49.896 € (34.749 € - 100.683 €)	--	n.a.
Mort per causa CV	95 (69-223)	84.645 € (57.024€ - 206.712 €)	--	n.a.
IAM	93 (60-300)	82.683 € (53.460 € - 267.300 €)	93 (60-300)	82.863 € (53.460 – 267.300 €)
Ictus	--	n.a.	--	--
Mort per qualsevol causa	79 (56-158)	70.389 € (49.896 € - 140.778 €)	79 (56-158)	70.389 € (49.896 € - 140.778 €)
Trombosis de l' <i>stent</i>	1.771 (106-590)	157.451 € (94.446 € - 525.690 €)	80	110.484 € (67.716 - 751.113 €)

CEI: cost-efectivitat incremental; CV: cardiovascular; IC95%: interval de confiança del 95%; ICP: intervenció coronària percutània; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; , n.a.: no aplica; NNT: number needed to treat; SCA: síndrome coronària aguda.

†Els resultats d'eficàcia utilitzades en la comparació inclouen una part de la població tractada amb clopidogrel 600 mg.

4.4. IMPACTE PRESSUPOSTARI

4.4.1. Cost incremental dels nous antiagregants comparats amb clopidogrel 300 mg

El cost incremental del tractament amb prasugrel i ticagrelor durant 12 mesos comparat amb clopidogrel és de 544 € i 891 € superior, respectivament (Taula 20). El cost incremental del tractament amb ticagrelor comparat amb prasugrel és de 347 €.

Taula 20. Cost incremental del tractament amb els nous antagonistes de l'ADP

	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR
PVP IVA*	Clopidogrel 75 mg 28 comp: 21,04 € (preu de referència)	Efient® 10 mg 28comp: 63,38 € Efient® 5 mg 28 comp: 57,68 €	Brilique 90 mg 56 comp: 89,61€.
Posologia	Càrrega 300 mg† 75 mg/dia	Càrrega 60 mg† 10 mg/dia	Càrrega 180 mg† 90 mg /12h
Cost tractament anual	280 €	824 €	1.171 €
Cost incremental anual respecte a tractament de referència (Clopidogrel 300 mg)	--	+ 544 €	+ 891 €

* Preus catàleg abril 2013; † Els càlculs no inclouen el cost de la dosi de càrrega.

4.4.2. Impacte pressupostari en pacients amb IAMEST

A continuació es presenta l'impacte pressupostari estimat de la introducció dels nous antiagregants a Catalunya en diversos escenaris hipotètics (taula 21).

Taula 21. Estimació de l'impacte pressupostari en pacients amb IAMEST

	% d'ús			Cost total‡	Impacte
	clopidogrel	prasugrel	ticagrelor		
Escenari 1	100	0	0	580.419 €	Referència
Escenari 2	0	100	0	1.708.090 €	+ 1.127.671 €
Escenari 3	0	0	100	2.427.395 €	+ 1.846.976 €
Escenari 4	75	25	0	862.337 €	+ 281.918 €
Escenari 5	75	0	25	1.042.163 €	+ 461.744 €
Escenari 6	50	25	25	1.324.081 €	+ 743.662 €
Escenari 7	25	50	25	1.605.999 €	+ 1.025.580 €
Escenari 8	25	25	50	1.785.825 €	+ 1.205.406 €
Escenari 9	33	33	33	1.556.248 €	+ 975.829 €

‡ El càlcul es basa en dosi de prasugrel 10 mg/dia per a tota la població tractada.

Per tal de contextualitzar les conseqüències en termes de salut de l'impacte pressupostari s'ha calculat també el número d'esdeveniments que s'evitarien a Catalunya en els hipotètics escenari 2 i 3 descrits més amunt (Taula 22). A manca de metanàlisis sobre l'eficàcia dels 3 antiagregants utilitzats en el context clínic analitzat, s'han utilitzat les dades d'eficàcia dels estudis pivotals del prasugrel i el ticagrelor amb les limitacions que això comporta a l'hora de calcular els esdeveniments evitats amb clopidogrel que diferirien en funció de l'estudi escollit. No s'ha pogut calcular el cost en termes econòmics de tots els esdeveniments evitats.

Taula 22. Esdeveniments evitats a Catalunya en un escenari hipotètic en què el 100% dels pacients amb IAMEST a Catalunya (n=2.241) reben tractament amb prasugrel (0% clopidogrel, 0% ticagrelor) o 100% de ticagrelor (0% clopidogrel, 0% prasugrel)

	Prasugrel +AAS	Clopidogrel +AAS	Esdeveniments evitats	Ticagrelor +AAS	Clopidogrel +AAS	Esdeveniments evitats
Impacte pressupostari	+ 1.127.671 €			+ 1.846.976 €		
Variable principal (mort CV, IM no mortal, ictus no mortal)	224 (10%)	278 (12,4%)	54	211 (9,4%)	242 (10,8%)	31
Mort causa CV	54 (2,4%)	76 (3,4%)	22	92 (4,7%)	123 (5,5%)	31
IM no mortal	152 (6,8%)	202 (9%)	50	105 (4,7%)	130 (5,8%)	25
Ictus no mortal	36 (1,6%)	34 (1,5%)	Hi haurà 2 ictus no mortals més dels que hi hauria ara	38 (1,7%)	22 (1,0%)	Hi haurà 16 ictus no mortals més dels que hi hauria ara
Mort per qualsevol causa	74 (3,3%)	96 (4,3%)	22	112 (5,0%)	137 (6,1%)	25
Trombosis del stent	36 (1,6%)	63 (2,8%)	27	36 (1,6%)	54 (2,4%)	18

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi

Cal tenir present que l'ús de les noves estratègies antiagregants comportarà un augment de les hemorràgies (a més dels possibles ictus no mortals indicats més amunt). En base a les dades dels estudis pivotals s'estima que el número d'hemorràgies majors definides segons criteris TIMI i no relacionades amb la cirurgia de bypass addicionals previstes a Catalunya serà de 6 tant en l'escenari hipotètic en què el 100% dels pacients amb IAMEST reben tractament amb prasugrel (0% clopidogrel, 0% ticagrelor) o 100% de ticagrelor (0% clopidogrel, 0% prasugrel).

4.5. RESUM DE RESULTATS

A continuació es presenta un resum dels principals resultats disponibles en termes d'eficàcia, seguretat, maneig del fàrmac i eficiència per als nous antiagregants prasugrel i ticagrelor.

4.5.1. Prasugrel

EVIDÈNCIA CLÍNICA

- ✓ L'evidència sobre l'eficàcia i seguretat de prasugrel procedeix d'un únic estudi de bona qualitat (TRITON-TIMI 38) que va incloure pacients amb síndrome coronària aguda que havien de ser sotmesos a una ICP immediata. L'evidència sobre l'ús de prasugrel en pacients amb IAMEST procedeix d'un estudi de subgrups amb 3.534 pacients (26% de la mostra), i per tant exploratori.

EFICÀCIA

- ✓ Prasugrel redueix el risc combinat de patir un IM no mortal, un ictus no mortal o una mort per causes CV comparat amb clopidogrel (dosi de càrrega 300mg) en pacients amb SCA candidats a ICP immediata (reducció absoluta del risc: 2,2%). Aquest resultat es va donar a expenses de la reducció de la freqüència d'IM no mortals, caracteritzats segons la tercera definició universal d'infart, que inclou tant infarts clínics com infarts determinats per marcadors bioquímics. No es disposa de les dades desagregades dels diferents tipus d'infarts.
- ✓ No s'han identificat diferències entre prasugrel i clopidogrel en quant a la mortalitat global o mortalitat per causes cardiovasculars en anàlisis secundàries. Tot i això els resultats apunten en la mateixa direcció que el resultat principal de l'estudi.
- ✓ Prasugrel s'associa a una reducció del risc de trombosis de l'*stent* respecte a clopidogrel (reducció absoluta del risc: 1,3%). No s'ha avaluat l'eficàcia i seguretat de prasugrel de manera específica en pacients que presenten una trombosis de l'*stent*.
- ✓ En pacients amb IAMEST candidats a ICP immediata, prasugrel redueix el risc combinat de patir un IM no mortal, un ictus no mortal o una mort per causes CV en un 2,4% (reducció absoluta del risc). Aquesta evidència procedeix d'una anàlisi de subgrups i els resultats van ser coincidents amb els de l'estudi principal.

SEGURETAT

- ✓ La probabilitat de patir una hemorràgia és major amb prasugrel que amb clopidogrel. Per cada 1.000 pacients amb SCA tractats amb prasugrel es produeixen 6 hemorràgies majors no relacionades amb cirurgia de bypass més que amb clopidogrel. Per cada 1.000 pacients amb SCA tractats amb prasugrel i sotmesos a bypass, es produeixen 102 hemorràgies majors relacionades amb la cirurgia més que amb clopidogrel, tot i que aquest risc es redueix si es discontinua el tractament entre 3 i 5 dies abans de la cirurgia.

- ✓ En pacients amb IAMEST candidats a ICP no es van trobar diferències en la taxa d'hemorràgies majors o menors no relacionades amb la cirurgia de bypass.
- ✓ Per cada 1.000 pacients amb IAMEST tractats amb prasugrel i sotmesos a cirurgia de bypass es van produir 161 hemorràgies majors més relacionades amb el procediment que amb clopidogrel. A Catalunya, aproximadament el 95% de pacients amb IAMEST són sotmesos a ICP i la cirurgia de bypass és una pràctica minoritària (s'estima que és < 1%). El risc d'hemorràgia associat a cirurgia es redueix si es discontinua el tractament entre 3 i 5 dies abans de la cirurgia.

BENEFICI NET

- ✓ El benefici net de prasugrel (considerant mort, IM, ictus i hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass) en pacients amb IAMEST candidats a ICP és del 19%.

MANEIG

- ✓ En pacients amb SCA tractats de forma invasiva (ICP immediata), prasugrel només s'ha estudiat a la dosi de manteniment de 10 mg/dia. La recomanació d'utilitzar la dosi de 5 mg/dia en població de major risc d'hemorràgia (edat >75 anys i/o pes < 60kg) prové d'estudis farmacocinètics i no s'ha avaluat en cap assaig clínic confirmatori.
- ✓ Prasugrel està contraindicat en pacients amb antecedents d'ictus o accident isquèmic transitori (AIT).
- ✓ Prasugrel no ha estat estudiat en cap assaig clínic aleatoritzat en pacients amb ICP que han rebut clopidogrel prèviament.
- ✓ L'evidència de l'ús de prasugrel en població diabètica procedeix d'una anàlisi de subgrups (23% de la mostra total). Aquesta anàlisi està limitada per l'existència de característiques basals desiguals entre grups i per la troballa de resultats contradictoris entre eficàcia i seguretat. Per tant, els seus resultats s'han de considerar exploratoris.
- ✓ Només es disposa de dades d'eficàcia i seguretat de prasugrel per a una durada de tractament de 15 mesos. Segons la fitxa tècnica, es recomana un tractament de fins a 12 mesos, excepte si clínicament està indicada la seva retirada. En pacients amb IAMEST no s'ha avaluat l'ús de prasugrel amb durades de tractament diferents a 12 mesos.

COST

- ✓ El prasugrel és una alternativa de tractament cost-efectiva comparat amb clopidogrel en pacients amb SCA amb ràtios cost-efectivitat incremental (RCEI) inferiors als 8.000€ per any de vida guanyat i inferiors a 6.000€ per any de vida ajustat per qualitat segons models econòmics finançats total o parcialment pel laboratori titular. Les RCEI són lleugerament menors en pacients amb IAMEST.

- ✓ Segons les dades d'eficàcia de l'estudi TRITON TIMI 38 i el cost del tractament, per cada pacient amb SCA addicional que eviti un esdeveniment de la variable principal (mort per causes CV, IM no fatal o ictus no fatal) el cost addicional estimat serà de 25.024. € (17.408 € - 47.872 €). El cost d'evitar un esdeveniment de la variable principal en el subgrup de pacients amb IAMEST candidats a ICP és de 21.760€ (13.056 €– 156.128 €).
- ✓ La substitució del tractament amb clopidogrel per prasugrel en el total de pacients amb IAMEST a Catalunya (només cost d'adquisició) augmenta aproximadament la despesa farmacèutica en un 300% o, dit d'altra manera, en 1.100.000 euros.

4.5.2. Ticagrelor

EVIDÈNCIA CLÍNICA

- ✓ L'evidència sobre l'eficàcia i la seguretat de ticagrelor procedeix d'un únic estudi de bona qualitat (PLATO) que va incloure pacients amb síndrome coronària aguda candidats a tractament mèdic o ICP. L'evidència sobre l'ús de ticagrelor en pacients amb IAMEST procedeix d'un estudi de subgrups amb 7.544 pacients (37% de la mostra), i per tant exploratori.

EFICÀCIA

- ✓ Ticagrelor redueix el risc combinat de patir un IAM, un ictus o una mort per causes CV respecte a clopidogrel (dosi de càrrega 300 o 600 mg a criteri de l'investigador) en pacients amb SCA (reducció absoluta del risc: 1,9%). Considerant els esdeveniments de manera individual es van observar diferències estadísticament significatives en el cas d'IM i en la mort per causes CV.
- ✓ Ticagrelor redueix la mortalitat per causes CV (reducció absoluta del risc: 1,1%) i la mortalitat global (reducció absoluta del risc: 1,4%) comparat amb clopidogrel en anàlisis secundàries .
- ✓ Ticagrelor s'associa a una reducció del risc de trombosis de l'*stent* respecte a clopidogrel (reducció absoluta del risc: 0,9%). No s'ha avaluat l'eficàcia i seguretat de ticagrelor de manera específica en pacients que presenten una trombosis de l'*stent*.
- ✓ En pacients amb IAMEST candidats a ICP, i atenent als intervals de confiança observats, ticagrelor redueix el risc combinat de patir un IM, un ictus o una mort per causes CV en un 1,4% (reducció absoluta del risc). Els resultats van ser coincidents amb els de l'estudi principal.

SEGURETAT

- ✓ La probabilitat de patir una hemorràgia és major amb ticagrelor que amb clopidogrel. Per cada 1000 pacients amb SCA tractats amb ticagrelor es produeixen 6 hemorràgies majors no relacionades amb cirurgia de bypass. No es van trobar diferències en hemorràgies majors associades a cirurgia de bypass

tot i que a Catalunya, aproximadament el 95% de pacients amb IAMEST són sotmesos a ICP i la cirurgia de bypass és una pràctica minoritària.

- ✓ En el subgrup de pacients amb IAMEST tractats amb ticagrelor tampoc es van trobar diferències pel que fa al risc de patir una hemorràgia major relacionada o no relacionada amb cirurgia de bypass respecte als pacients que van rebre clopidogrel.

BENEFICI NET

- ✓ El benefici net de ticagrelor (considerant mort, IM, ictus i hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass) en pacients amb IAMEST candidats a ICP és del 11%.

MANEIG

- ✓ Ticagrelor pot administrar-se en pacients que han rebut clopidogrel prèviament.
- ✓ Només es disposa de dades d'eficàcia i seguretat de ticagrelor per a una durada de tractament de 12 mesos. De fet, la mitjana de la durada del tractament a l'estudi PLATO va ser de 9,1 mesos. Segons la fitxa tècnica, es recomana continuar amb el tractament fins a 12 mesos excepte si clínicament està indicada la seva retirada. L'experiència durant més de 12 mesos és limitada. No s'ha avaluat l'ús de ticagrelor amb durades de tractaments inferiors.

COST

- ✓ El ticagrelor és una alternativa de tractament cost-efectiva comparat amb clopidogrel en pacients amb SCA amb ràtios cost-efectivitat incremental (RCEI) inferiors als 8.000 € per any de vida guanyat i inferiors a 7.000€ per any de vida ajustat per qualitat segons models econòmics finançats total o parcialment pel laboratori titular. Les RCEI són lleugerament menors en pacients amb IAMEST.
- ✓ Segons les dades d'eficàcia de l'estudi PLATO i el cost del tractament, per cada pacient amb SCA addicional que eviti un esdeveniment de la variable principal (mort per causes CV, IM no fatal o ictus no fatal) el cost addicional estimat serà de 49.896 € (34.749 € - 100.683 €). No s'ha pogut calcular el cost d'evitar un esdeveniment de la variable principal en el subgrup de pacients amb IAMEST candidats a ICP.
- ✓ La substitució del tractament amb clopidogrel per ticagrelor en el total de pacients amb IAMEST a Catalunya (només cost d'adquisició) augmenta aproximadament la despesa farmacèutica en un 420% o, dit d'altra manera, en 1.800.000 euros.

5. DISCUSSIÓ

Durant anys l'administració de clopidogrel (dosi de càrrega 300 mg, seguida de dosi de manteniment 75 mg al dia) ha estat el tractament d'elecció en pacients amb síndrome coronària aguda (SCA), incloent l'IAMEST. Tot i això, clopidogrel presenta tres inconvenients importants: inici d'acció retardat per tractar-se d'un fàrmac que requereix activació enzimàtica, gran variabilitat interindividual en la resposta plaquetària observada i irreversibilitat del seu efecte sobre les plaquetes. A més, el seu procés d'activació mitjançant el citocrom P-450 pot provocar canvis en la resposta degut a polimorfismes genètics i/o a interaccions farmacològiques.

Degut a aquestes limitacions, i a manca d'altres alternatives farmacològiques, en els darrers anys s'ha estès com a pràctica clínica habitual l'estratègia de doblar la dosi de càrrega de clopidogrel a 600 mg, donat que estudis farmacodinàmics i farmacocinètics han demostrat que aquesta dosi s'associa a un inici d'acció més ràpid i proporciona una major inhibició plaquetària. Actualment les guies de pràctica clínica internacionals per al tractament del IAMEST només recomanen la dosi de 600 mg en aquells pacients tractats amb clopidogrel^{1,2}.

Paral·lelament, aquestes limitacions també han motivat la recerca de nous antiagregants orals que no presentin aquestes desavantatges i proporcionin una major potència antiagregant. El maneig d'aquests nous fàrmacs representa un repte, donat que en tot moment s'ha de balancejar acuradament el benefici esperat (disminució dels esdeveniments isquèmics) i l'increment en el risc de sagnat que comporta una major antiagregació.

Els resultats sobre l'eficàcia de les noves estratègies antiagregants (prasugrel, ticagrelor i clopidogrel 600mg) procedeixen de tres grans estudis⁹⁻¹¹ que, tot i utilitzar la mateixa variable principal d'eficàcia, presenten diferències substancials entre ells que no fan possible la seva comparació. Tant prasugrel com ticagrelor van demostrar reduir el risc de patir un dels esdeveniments cardiovasculars considerats (mort CV, IM o ictus) en pacients amb SCA. La interpretació clínica d'aquests resultats es dificulta pel fet de tractar-se d'una variable combinada. Tot i que la utilització de variables de resultat combinades és un recurs metodològic que s'empra sovint en estudis cardiovasculars degut a les avantatges que ofereix (redueix de la grandària de mostra necessària per tal de trobar diferències significatives, permet capturar el benefici net d'una intervenció o evita la valoració d'un efecte en presència de riscos competius), també presenta limitacions en quant a la interpretació dels resultats observats i el risc d'obtenir resultats esbiaixats si existeix un gradient d'importància molt marcat entre els components de la variable composta²⁶⁻²⁹.

Un altre fet que dificulta tant la interpretació de la rellevància dels resultats observats com la comparació indirecta entre ambdós fàrmacs és que la definició utilitzada per a determinar l'aparició d'un IM, un dels esdeveniments cardiovasculars inclosos a la variable principal composta, va diferir entre estudis. D'aquesta manera, a l'estudi TRITON TIMI 38 l'IM no mortal es va definir segons la tercera definició universal de l'IM

que inclou tant IM clínics com aquells detectats a partir de marcadors bioquímics³⁰. La presentació dels resultats d'IM desagregats (en funció de si van ser clínics o mitjançant marcadors) no es troba disponible. La inclusió en aquesta variable d'infarts determinats per marcadors podrien correspondre a infarts associats a poc dany miocàrdic i comprometre la validesa del conjunt de la variable combinada, que com ja s'ha comentat, depèn en part de la homogeneïtat en quant a rellevància clínica dels seus components.

Per tal de poder establir l'eficàcia dels nous fàrmacs, prasugrel i ticagrelor, en termes comparatius davant el tractament estàndard s'ha de tenir en compte que el comparador utilitzat en tots 3 estudis va ser clopidogrel, administrat a una dosi de càrrega de 300 mg seguit d'una dosi de manteniment de 75 mg al dia, mentre que actualment les guies de pràctica clínica recomanen administrar una dosi de càrrega superior (600 mg). Doblant la dosi de càrrega s'intenta compensar part de les limitacions que presenta clopidogrel en quant a inici d'acció i potència antiagregant. Únicament en l'estudi PLATO (ticagrelor) es va permetre l'administració de la dosi de càrrega alta de clopidogrel, a criteri de l'investigador però fins i tot en aquest cas, només una cinquena part dels pacients assignats al grup de clopidogrel van rebre aquesta dosi de manera que la evidència disponible és força limitada.

Adicionalment, en termes de mortalitat, ticagrelor es va associar a menor mortalitat global i cardiovascular respecte clopidogrel mentre que prasugrel no va demostrar aquest efecte. Tal i com apunten alguns autors, donat que es tractava d'una variable secundària no es poden establir conclusions fermes al respecte³¹. Tot i que l'ús d'aquestes variables permeten ampliar la informació sobre el nou fàrmac s'han de tenir en compte una sèrie de consideracions: en primer lloc és probable que l'estudi no tingui una potència estadística adequada per trobar diferències en aquestes variables; en segon lloc existeix el problema de les comparacions múltiples: quantes més variables es mesuren més probable es trobar resultats significatius per atzar. D'aquesta manera, l'efecte observat en ticagrelor podria ser degut a l'atzar, mentre que l'absència d'efecte en el cas del prasugrel, i atenent a l'interval de confiança observat, podria ser degut a una grandària de la mostra insuficient. Per tant, l'evidència procedent de variables secundàries ha de considerar-se exploratòria. A més, els resultats trobats tant en mortalitat cardiovascular com mortalitat per qualsevol causa indiquen que existeixen diferències en les poblacions incloses en els diferents estudis. La mortalitat observada en el cas de ticagrelor, tot i ser congruent entre el grup experimental i el grup control, va ser bastant superior a l'observada en el TRITON TIMI 38 i el CURRENT OASIS.

D'altra banda, la interpretació per separat dels resultats que componen una variable combinada (com és el cas dels resultats observats en mortalitat cardiovascular) també presenta limitacions. És possible atribuir les diferències observades en la variable combinada a un dels components individuals, no només en funció de la seva significació estadística, sinó atenent a l'interval de confiança observat i a la seva plausibilitat biològica. En el cas de prasugrel, es podria afirmar amb suficient certesa que els resultats de la variable principal es van donar a expenses de les diferències en la taxa d'IM.

Finalment, respecte als resultats obtinguts específicament en el subgrup de pacients amb IAMEST, només

prasugrel va mostrar més eficàcia que clopidogrel, tot i que l'interval de confiança de ticagrelor indica resultats d'eficàcia coincidents amb els de l'estudi principal. En tots tres estudis, la població diana van ser pacients que presentaven un SCA, incloent: IAMEST, IAMSEST i angina inestable. En el cas de l'assaig de prasugrel els pacients a més havien de ser candidats a ICP. Per tant, tota l'evidència sobre l'eficàcia dels antiagregants en pacients amb IAMEST procedeix de l'anàlisi de subgrups dels estudis pivotals. El percentatge de pacients amb IAMEST en els mencionats estudis estava al voltant del 26-37,5%. La interpretació de resultats procedents d'anàlisi de subgrups, fins i tot quan aquests són dissenyats a priori, presenta limitacions metodològiques donat que sovint es realitzen sobre una grandària de mostra inadequada i poden presentar una distribució esbiaixada de les característiques basals entre els grups comparats. Per tant, els resultats procedents d'aquest tipus d'anàlisis únicament es poden considerar exploratoris.

Actualment no es disposa de cap comparació directa entre prasugrel i ticagrelor. Existeix una comparació indirecta³² però degut una sèrie de limitacions metodològiques, algunes de les quals ja han estat discutides, no es considera adequada per poder extreure conclusions.

A nivell de seguretat i degut a la seva major potència antiagregant, tant prasugrel com ticagrelor s'han associat a un increment en la incidència d'hemorràgies respecte a clopidogrel, especialment les no relacionades amb cirurgia de bypass.

En el cas de prasugrel va destacar un increment, estadísticament significatiu, en la taxa d'hemorràgies entre els pacients sotmesos a bypass respecte als pacients que van rebre clopidogrel. Aquest risc, però, sembla que podria reduir-se si s'atura l'administració de prasugrel entre els 3 i 5 dies previs a la cirurgia. En el cas de ticagrelor, tot i que no es van detectar diferències entre grups en aquest tipus d'hemorràgies la incidència va ser molt superior a la observada en l'estudi TRITON. Això, de nou, constitueix un signe indicador de que, o bé va haver alguna diferència important entre les poblacions incloses, o bé en el registre dels esdeveniments. En el cas de la variable principal de seguretat, hemorràgia major, la definició emprada entre estudis va ser diferent. Mentre que els estudis de prasugrel i clopidogrel van definir les hemorràgies segons els criteris TIMI, a l'estudi pivotal de ticagrelor es va emprar una definició pròpia tot i que les hemorràgies definides segons criteris TIMI també van constituir una variable secundària de seguretat.

D'altra banda, també s'han de tenir en consideració les reaccions adverses detectades en pacients tractats amb ticagrelor com ara dispnea, pauses ventricular i elevacions de creatinina i àcid úric.

Finalment, s'ha de fer menció que, actualment, la durada recomanada segons les fitxes tècniques dels diferents antiagregants és de 12 mesos. Aquesta dada prové de la durada màxima dels estudis pivotals (habitualment 12 mesos; 15 mesos en el cas de prasugrel). No es disposa de dades d'eficàcia i seguretat amb durades de tractament inferiors. En el cas de ticagrelor, tot i que la durada inicial establerta al protocol de l'assaig va ser 12 mesos, finalment la mitjana de temps en tractament dels pacients inclosos va ser 9,1 mesos (rang: 6 -12 mesos).

Respecte a l'eficiència d'aquests fàrmacs, el nombre d'estudis cost-efectivitat publicats el dia d'avui en revistes amb revisió per parells sobre els nous antiagregants és reduït. No obstant això, existeixen diversos informes d'avaluació amb dades de cost-efectivitat. Es tracta d'estudis finançats total o parcialment pels laboratoris titulars basats en models de Markov que es nodreixen de les dades d'eficàcia i seguretat dels estudis pivotals del prasugrel i ticagrelor. Els estudis inclouen els costos (anys de referència variables) del tractament i el de les conseqüències, incloses les hemorràgies en la majoria d'ocasions i es realitzen des de la perspectiva social i s'adapten a diferents models sanitaris, inclòs l'espanyol. En la majoria d'ocasions l'horitzó temporal és l'esperança de vida. Analitzats globalment, els diferents estudis publiquen ràtios cost-efectivitat incrementals per sota del llindar de referència utilitzat en l'àmbit internacional de cost-efectivitat tant en pacients amb SCA com en pacients amb IAMEST candidats a ICP. Les dades indicarien que prasugrel i ticagrelor presenten ràtios de cost-efectivitat incremental similars quan es comparen amb clopidogrel.

D'acord amb càlculs propis s'ha trobat que, per cada pacient amb SCA tractat amb prasugrel o ticagrelor addicional que eviti un esdeveniment de la variable principal (mort per causes CV, IM no fatal o ictus no fatal), el cost addicional estimat serà de 25.024 € (17.408€ -47.872 €) i 49.896 € (34.749 € - 100.683 €), respectivament. En el cas de pacients amb IAMEST candidats a ICP les dades només són calculables per a prasugrel. En aquest cas, per cada pacient amb tractat addicional que eviti un esdeveniment de la variable principal (mort per causes CV, IM no fatal o ictus no fatal), el cost addicional estimat serà de 21.760 € (13.056 € - 156.128 €). Les dades han de considerar-se només com una aproximació al cost-efectivitat dels nous antiagregants.

La introducció dels nous antiagregants augmentarà la despesa farmacèutica del tractament de pacients amb IAMEST. S'estima que l'augment oscil·larà entre el 150% i el 420% anual en funció de la quota de mercat dels diferents antiagregants.

Un cop realitzada la revisió i avaluació crítica de l'evidència científica procedent dels assaigs clínics realitzats, i davant de les mancances en la informació disponible en el cas de pacients amb IAMEST, s'ha trobat que la principal limitació d'aquesta revisió és que no es possible traslladar de manera directa l'evidència a recomanacions per a la pràctica clínica. Per tant, per tal d'establir les recomanacions d'ús dels nous antiagregants (prasugrel i ticagrelor), s'ha hagut de recórrer a l'opinió i consens d'un grup d'experts.

Considerant la informació disponible (i les seves limitacions), les incerteses en l'àmbit de la seguretat i l'elevat impacte pressupostari d'aquests fàrmacs, el grup d'experts va concloure que l'ús de prasugrel i ticagrelor s'ha de reservar per a aquells pacients que més benefici puguin obtenir de l'ús d'aquests nous fàrmacs més potents. D'aquesta manera, i atenent a criteris d'eficàcia i seguretat, el grup d'experts va caracteritzar als pacients que més es beneficiarien de l'ús de prasugrel i ticagrelor com aquells amb major risc trombòtic i menor risc hemorràgic.

Per tant, i prioritant la seguretat del pacient, davant l'absència d'informació adequada sobre el pacient (ex. impossibilitat d'obtenir informació del pacient) o davant un pacient amb alt risc hemorràgic, es va acordar

administrar l'opció de tractament amb major experiència d'ús i millor perfil de seguretat (clopidogrel).

A nivell d'eficàcia i per tal de caracteritzar els pacients amb major risc trombòtic el grup d'experts va identificar, per consens, les següents situacions:

- Pacients que presenten un IAMEST tot i estar en tractament amb doble antiagregació.

Pacients diabètics, degut al major risc cardiovascular i a les alteracions del sistema de la coagulació presents en aquests pacients (disfunció endotelial, hiperactivitat plaquetària, fibrinòlisi disminuïda...) que afavoreixen la trombotosi. Aquests pacients tenen un pitjor pronòstic en l'evolució de la aterotrombotosi i major recurrència d'isquèmia en comparació amb els no diabètics³³⁻³⁵.

- Pacients que presenten un Infart extens, donat que en aquests casos s'incrementa la quantitat de múscul cardíac afectat i condiona un pitjor pronòstic.

La selecció entre els dos nous antiagregants es va fer considerant criteris d'indicació (en el cas de ticagrelor i pacients pre-tractats amb inhibidor de l'ADP) i d'eficiència (prioritzant prasugrel en la resta de pacients candidats degut al seu menor cost per esdeveniment evitat).

Aquestes recomanacions, on l'ús de prasugrel i ticagrelor es restringeix a pacients seleccionats que puguin obtenir el major benefici, contrasten amb les recomanacions emeses en les darreres guies europees i americanes publicades^{1,2}. En el cas de la guia europea es recomana l'administració de prasugrel (en pacients que no han rebut clopidogrel prèviament, sense antecedents d'AIT i menors de 75 anys) i de ticagrelor de manera preferent. Es recomana reservar l'ús de clopidogrel quan els altres fàrmacs no estiguin disponibles o bé estiguin contraindicats. Les recomanacions de la guia americana, per la seva banda, posicionen els tres fàrmacs al mateix nivell i recomanen indistintament l'ús de qualsevol dels tres inhibidors de l'ADP (mateix grau d'evidència i de força de la recomanació).

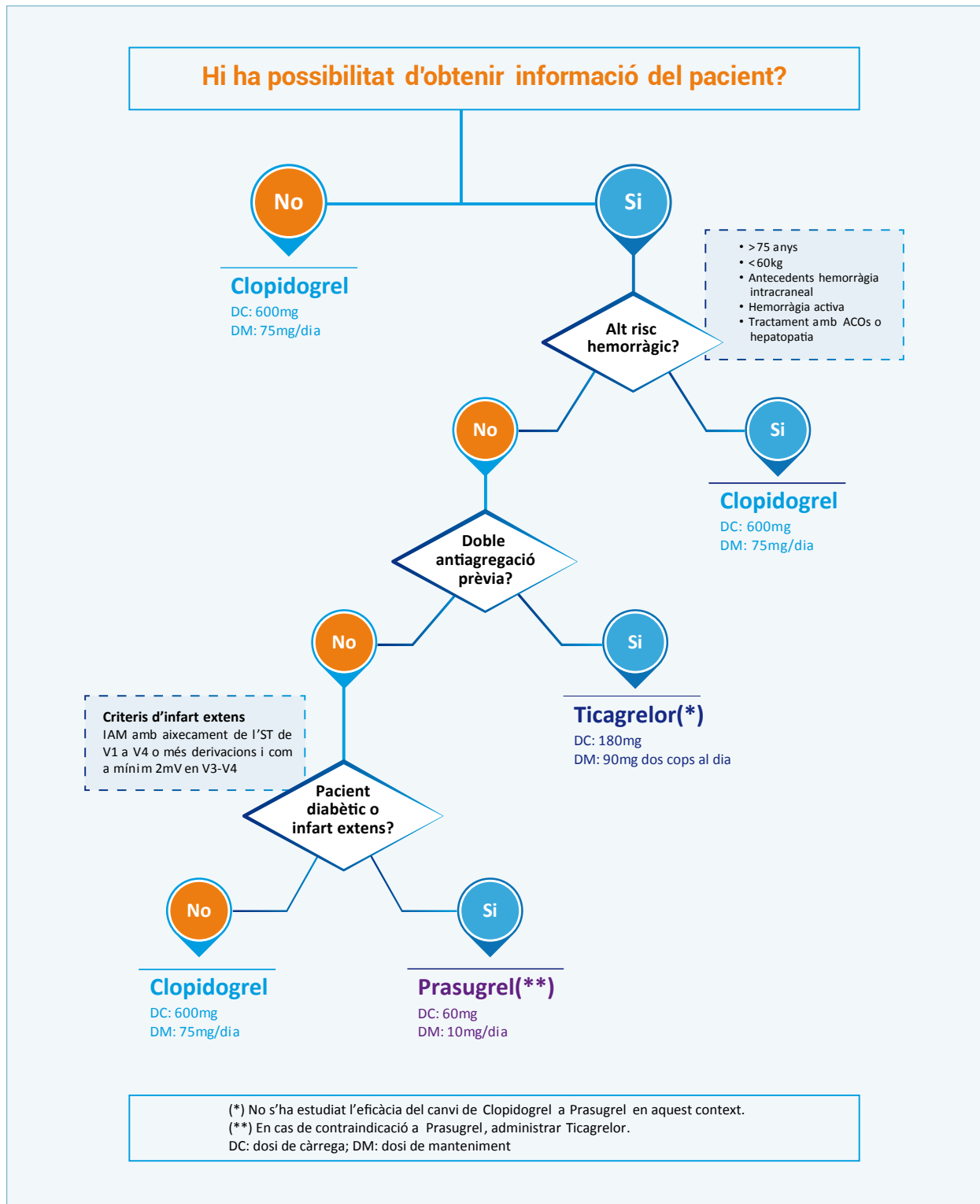
En el nostre àmbit, en canvi, la incertesa en quant a la seguretat dels nous antiagregants (major potència antiagregant, risc d'hemorràgies greus, irreversibilitat de l'acció en el cas de prasugrel i noves reaccions adverses detectades amb ticagrelor) juntament amb el context de restricció pressupostària que fa especialment rellevant la selecció i prioritització de les alternatives més cost eficients, han fet que el grup d'experts optés per restringir l'ús d'aquests fàrmacs, al menys en les fases inicials de la seva utilització, a aquells pacients que més es podrien beneficiar. En qualsevol cas, aquestes recomanacions queden subjectes a revisió en el termini d'un any amb l'objectiu d'avaluar els resultats obtinguts i incorporar noves evidències si s'escau.

6. RECOMANACIONS PER AL TRACTAMENT ANTIAGREGANT INICIAL AMB INHIBIDORS DE L'ADP EN PACIENTS AMB IAMEST CANDIDATS A ICP (✓).

- El tractament antiagregant d'elecció en pacients amb IAMEST candidats a ICP és el Clopidogrel amb una dosi de càrrega de 600 mg seguida d'una dosi de manteniment de 75 mg/dia, en combinació amb AAS (dosi de càrrega: 250 mg, dosi de manteniment: 100-150 mg). El tractament amb clopidogrel s'ha de mantenir durant 12 mesos mantenint l'AAS indefinidament.
- Es recomana reservar els nous antiagregants inhibidors de l'ADP per a grups seleccionats de pacients:
 - Prasugrel en combinació amb AAS constitueix el tractament recomanat en pacients diabètics amb IAMEST o pacients amb infart extens candidats a ICP, sense alt risc hemorràgic. Cal administrar una dosi de càrrega de prasugrel de 60 mg seguida d'una dosi de manteniment de 10 mg/dia, durant 12 mesos. Si existeixen contraindicacions a prasugrel (antecedents d'ictus o accident isquèmic transitori) s'administrarà ticagrelor.
 - Ticagrelor en combinació amb AAS constitueix el tractament recomanat en pacients amb IAMEST candidats a ICP que ja estaven rebent doble tractament antiagregant i sense alt risc hemorràgic. Cal administrar una dosi de càrrega de 180 mg, seguida d'una dosi de manteniment de 90 mg c/12h, durant 12 mesos.
- En el maneig inicial de pacients amb IAMEST candidats a ICP es recomana seguir l'algorisme mostrat a la figura 1 per a la selecció del tractament antiagregant amb inhibidors de l'ADP. Aquest algorisme està adreçat als professionals mèdics que donen la primera assistència a aquests malalts abans d'arribar a la sala d'hemodinàmica cardíaca.

✓ P: Pràctica recomanada, basada en l'experiència clínica i el consens de l'equip redactor

Figura 1. Recomanacions per al tractament antiagregant inicial amb inhibidors de l'ADP en pacients amb IAMEST candidats a ICP.



7. REFERÈNCIES

- 1 Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(20):2569-619.
- 2 O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Jan 29;127(4):e362-e425.
- 3 Fitxa tècnica Clopidogrel (Plavix®) [pàgina a Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [citad abril 2013]. Disponible 2013.
Ref Type: Personal Communication
- 4 Fitxa tècnica Prasugrel (Efient®) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad abril 2013]. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf. 2013.
Ref Type: Personal Communication
- 5 Fitxa tècnica Ticagrelor (Brilique®) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2010 [citad abril 2013]. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf. 2013.
Ref Type: Personal Communication
- 6 Programa MADRE-2012 (AVANCE VERSIÓN 4.0) [monografia a Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Genesis); 2012 [citad maig 2013]. Disponible a: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/>. 2013.
- 7 Bot Plus 2.0 [pàgina a Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 2013 [citad maig 2013]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com>. 2013.
- 8 Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm 126, de 24/05/2010. Sec.1. p. 45070. 2013.
- 9 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2001-15.
- 10 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- 11 Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010 Sep 2;363(10):930-42.

- 12 Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Feb 28;373(9665):723-31.
- 13 Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010 Nov 23;122(21):2131-41.
- 14 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008 Oct 14;118(16):1626-36.
- 15 James S, Aniolillo DJ, cornel JH. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31(24):3006-16.
- 16 Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010 Oct 9;376(9748):1233-43.
- 17 Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines [monografia a Internet]. Ottawa, On: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2012 [citad maig 2013]. Disponible a: www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2012/RC0360%20Antiplatelets%20for%20ACS%20Final.pdf. 2013.
- 18 National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
- 19 Scottish Medicines Consortium. Prasugrel 5 and 10mg tablets (Efient). Scotland: Scottish Medicine Consortium; 2009. Report No.: No. (562/09).
- 20 Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. *Clin Res Cardiol* 2013 Mar 9.
- 21 Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2013 Jan;34(3):220-8.

- 22 National Institute for Health and Clinical Excellence. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
- 23 Scottish Medicines Consortium (NHS). Ticagrelor 90 mg film-coated tablets (brilique). SMC No. (699/11). Scotland: Scottish Medicines Consortium (NHS); 2011.
- 24 Van der Graaff M. CFH-rapport 11/31: ticagrelor (Brilique®). Postbus; 2011.
- 25 London New Drugs Group APC/DTC Briefing. Ticagrelor. London (United Kingdom): London New Drugs Group; 2011.
- 26 Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007 Apr 14;334(7597):786.
- 27 Ferreira-gonzález I, Permanyer-Miralda G, Bussec JW, Bryantd DM, Montorie VM, Coellof PA, et al. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 2007;60:651-7.
- 28 Ferreira-gonzález I, Coelloa PA, Solà I, Pacheco-Huergo V, Domingo-Salvanya A, Alonso J, et al. Variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(3):283-90.
- 29 Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gotzsche PC. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ* 2010;341:c3920.
- 30 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(2):132.e1-e15.
- 31 Schömig A. Ticagrelor - Is There Need for a New Player in the Antiplatelet-Therapy Field? *N Engl J Med* 2009;361(11):1108-10.
- 32 Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011 Aug 4;150(3):325-31.
- 33 Matadamas-Zárate C, Hernández-Jerónimo J, Pérez-Campos E, Majluf-Cruz A. Alteraciones plaquetarias en la diabetes mellitus tipo 2. *Arch Cardiol Méx* 2009;79(supl 2).
- 34 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002 May 15;287(19):2570-81.
- 35 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):229-34.

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu



Membre corporatiu

