

INFORME
D'AVALUACIÓ
COMPARADA
I DICTAMEN
PHF-APC*
N.1/2013



Clopidogrel ^{Iscover®} ^{Plavix®}

Indicació avaluada: associat a AAS en prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics en pacients amb fibril·lació auricular, amb com a mínim un factor de risc per a esdeveniments vasculars i que no són elegibles per al tractament amb antagonistes de la vitamina K i que tenen un índex d'hemorràgia baix

COMPARADORS: dabigatran, rivaroxaban, AAS

Punts clau

- Clopidogrel associat a àcid acetilsalicílic (AAS) es va relacionar amb una major disminució dels esdeveniments vasculars greus que AAS en monoteràpia en pacients amb fibril·lació auricular i com a mínim un factor de risc cardiovascular no candidats a teràpia amb antagonistes de la vitamina K.
- Aquesta disminució va ser deguda principalment a una reducció de la incidència d'ictus en els pacients que van rebre clopidogrel.
- L'administració conjunta de clopidogrel i AAS es va associar a un increment estadísticament significatiu en les hemorràgies (majors i menors), essent les més freqüents les gastrointestinals.
- La majoria dels pacients estudiats presentaven un risc d'esdeveniments aterotrombòtics moderat-baix i l'anàlisi per subgrups va mostrar que el major benefici es donava en els pacients més joves (65-74 anys).
- La combinació AAS+clopidogrel aporta beneficis enfront de l'antiagregació amb AAS en pacients amb risc moderat d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics que no puguin o no desitgin rebre anticoagulació.
- Actualment dabigatran i rivaroxaban podrien ser també una alternativa en pacients amb fibril·lació auricular que no siguin candidats a tractament amb antagonistes de la vitamina K. No hi ha comparacions directes entre clopidogrel+AAS i dabigatran o rivaroxaban.

Paraules clau: fibril·lació auricular, clopidogrel, AAS, antagonistes de la vitamina K, hemorràgies

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Iscover® 75 mg 28 comprimits
(Bristol Myers Squibb Pharma Eeig)

Plavix® 75 mg 28 comprimits
(Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb Snc)

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

B01AC04

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

19/11/2010

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta i visat d'inspecció

DATA D'AVALUACIÓ

Novembre 2012

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments d'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La fibril·lació auricular (FA) és una arítmia cardíaca freqüent, la prevalença de la qual augmenta amb l'edat (la mitjana d'edat de pacients amb FA és de 75 anys, edat superior a la mitjana d'edat dels pacients inclosos normalment en els assajos clínics). L'FA és la causa més freqüent d'accidents cerebrovasculars i cardioembòlics, i és un factor de risc d'isquèmia cerebral. Els estudis prospectius van demostrar que l'edat, la hipertensió, els accidents cerebrovasculars o accidents isquèmics transitoris previs, la diabetis i el sexe femení són factors predictius independents d'accidents cerebrovasculars en els pacients amb FA¹.

Els anticoagulants orals i els agents antiplaquetaris redueixen el risc d'accidents cerebrovasculars en els pacients amb FA¹, amb l'inconvenient d'incrementar-ne l'hemorràgic.

Clàssicament, les guies recomanaven antagonistes de la vitamina K (AVK) per a pacients amb FA amb un risc elevat d'accident cerebrovascular i àcid acetilsalicílic (AAS) per als que en tenien un risc baix o no podien rebre AVK¹. Recentment el maneig de l'FA ha incorporat algunes novetats a causa de la comercialització de dos nous fàrmacs, dabigatran i rivaroxaban, per a la prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular, amb un o més factors de risc. Aquests fàrmacs també podrien ser una alter-

nativa als AVK quan aquests estiguin contraindicats², encara que l'evidència del seu ús en pacients amb risc moderat (ex. CHADS-2 =1) és limitada. No existeixen dades comparatives directes entre dabigatran o rivaroxaban i clopidogrel+AAS. En pacients amb FA no candidats a tractament amb AVK i com a mínim un factor de risc d'esdeveniments vasculars, clopidogrel associat a AAS va ser més eficaç que AAS en la prevenció d'esdeveniments vasculars greus; aquest efecte va ser degut principalment a la reducció del risc d'ictus³. El grup d'edat que més benefici va mostrar va ser els pacients entre 65-74 anys, edat inferior a la mitjana d'edat dels pacients que serien candidats a aquest tractament. La majoria dels pacients inclosos en l'estudi pivotal tenien un risc moderat-baix d'esdeveniments tromboembòlics (CHADS-2 \leq 2 punts). Quant a seguretat, la combinació de clopidogrel i AAS va estar associada a un major risc d'hemorràgia comparat amb AAS, estadísticament significatiu i clínicament rellevant³.

Tenint en compte l'evidència disponible i les noves recomanacions en el maneig de pacients amb FA, clopidogrel+AAS podria tenir un lloc en terapèutica en els pacients que, malgrat estar indicada l'anticoagulació, rebutgin o no sigui possible el tractament amb cap dels anticoagulants orals disponibles (AVK o dabigatran/rivaroxaban).

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁴

Indicació avaluada:

- Clopidogrel en combinació amb AAS està indicat en la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics en pacients adults amb FA que tenen com a mínim 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.

Altres indicacions:

- Prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients adults que hagin patit recentment un infart agut de miocardi, un infart cerebral o que pateixen malaltia arterial perifèrica establerta; o pacients adults que presentin una síndrome coronària aguda.

Mecanisme d'acció⁴

Clopidogrel és un profàrmac, essent el seu metabòlit actiu el causant de la inhibició irreversible de l'agregació plaquetària. Això succeeix per la inhibició selectiva de la unió de l'adenosinadifosfat al seu receptor plaquetari P2Y₁₂, blocant d'aquesta forma la via d'activació de la glucoproteïna IIb/IIIa.

A causa de la unió irreversible, les plaquetes exposades es veuen afectades durant la resta de la seva vida (aproximadament 7-10 dies) i la recuperació de la funció plaquetària normal es produeix a una velocitat que depèn del grau de renovació de les plaquetes.

Dades d'eficàcia

Clopidogrel associat a AAS per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics en pacients adults amb FA va ser estudiat dins del programa ACTIVE (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*). Aquest programa engloba tres assajos clínics: ACTIVE-A, ACTIVE-W i ACTIVE-I.

Dades farmacocinètiques⁴

Clopidogrel s'absorbeix ràpidament després de l'administració oral. La seva absorció és com a mínim del 50%. La C_{max} apareix aproximadament de 30 a 60 minuts després de l'administració.

Clopidogrel i el metabòlit principal circulant (inactiu) s'uneixen en una alta proporció i de forma reversible a proteïnes plasmàtiques (98% i 94%, respectivament).

Clopidogrel és àmpliament metabolitzat en el fetge principalment a través de dues rutes metabòliques: una mitjançant esterases que condueixen a la hidròlisi en el seu derivat carboxílic i l'altra mitjançant el citocrom P 450.

Clopidogrel s'excreta, aproximadament, en un 50% per l'orina i en un 46% per via fecal. La vida mitjana és al voltant de 6 h. La semivida d'eliminació del metabòlit circulant principal (inactiu) és de 8 h.

Posologia i forma d'administració⁴

Clopidogrel s'ha d'administrar com una dosi única diària de 75 mg per via oral, amb o sense aliments. En combinació amb clopidogrel cal iniciar i mantenir tractament amb AAS (75-100 mg diaris).

Si se n'oblida una dosi:

- Dins de les 12 h següents a l'hora habitual de la presa: es recomana prendre la dosi immediatament i prendre la dosi següent en el moment habitual.
- Després de les 12 h següents a l'hora habitual de la presa: es recomana prendre la dosi següent en el moment programat i no doblar-ne la dosi.

Els pacients amb FA i com a mínim un factor de risc per a esdeveniments vasculars van ser inclosos en els estudis ACTIVE-A i ACTIVE-W en funció de si eren candidats a rebre AVK (ACTIVE-W) o no ho eren (ACTIVE-A). Posteriorment, i atenent criteris addicionals basats en la tensió arterial i utilització d'antagonistes del receptor de l'angiotensina, els pacients podien ser inclo-

Taula 1. Característiques de l'assaig clínic pivotal

Estudis	Disseny i qualitat	Objectiu principal	Població	Intervenció	Seguiment
ACTIVE A (Connolly 2009)	ECA Cegament doble Multicèntric Internacional Qualitat global: ++	Avaluar si afegir clopidogrel a un tractament amb AAS redueix el risc d'esdeveniments vasculars en pacients amb FA i contraindicació de tractament anticoagulant	Adults amb FA. No candidats a rebre antagonistes de la vitamina K	Intervenció: Clopidogrel (75 mg al dia) i AAS (75-100 mg al dia). N=3.372 Comparació AAS (75-100 mg al dia) i placebo. N=3.782	3,6 anys (mitjana)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AAS: àcid acetilsalicílic; FA: fibril·lació auricular.

sos en l'estudi ACTIVE-I (estudi de l'efecte d'irbesartan en la reducció d'esdeveniments vasculars).

L'assaig ACTIVE-W⁵ va ser un estudi de no inferioritat en què es va comparar l'efecte de clopidogrel 75 mg/dia associat a AAS 75-100 mg/dia enfront d'AVK. Després d'una mitjana de seguiment d'1,28 anys l'estudi va ser interromput prematurament en mostrar-se una clara superioritat de l'AVK enfront de clopidogrel i AAS en la prevenció d'esdeveniments vasculars greus, amb una reducció del risc d'ictus del 42% respecte a clopidogrel i AAS⁶.

L'assaig ACTIVE-A³ (estudi pivotal per a la indicació a avaluar) va ser un estudi aleatoritzat, amb cegament doble, multicèntric i internacional en què es va comparar l'efecte de clopidogrel 75 mg/dia associat a AAS 75-100 mg/dia enfront d'AAS 75-100 mg/dia en 7.554 pacients (grup clopidogrel+AAS: 3.772 pacients vs. placebo+AAS: 3.782 pacients). La mitjana d'edat dels pacients inclosos va ser de 71 anys (58,2% homes), amb una mitjana de risc tromboembòlic moderat (puntuació mitjana en l'escala CHADS-2 de 2 punts, un 70% dels pacients tenien un CHADS-2 d'1-2 punts). Els motius pels quals els pacients no eren candidats a rebre AVK van ser: risc elevat de sagnat (22,9%), preferència del pacient (26,0%) o segons judici clínic (49,7%). Després d'una mitjana de seguiment de 3,6 anys, 832 pacients en el grup clopidogrel+AAS van patir un esdeveniment vascular greu (6,8% per any) definit com a ictus, embolisme sistèmic que no afecta l'SNC, infart de miocardi o mort

per qualsevol causa vascular (variable primària d'eficàcia) enfront de 924 pacients en el grup AAS+placebo (7,6% per any) (RR 0,89; IC95% 0,81-0,98; p=0,01). Aquesta disminució en el risc d'esdeveniments vasculars greus va ser deguda, principalment, a la reducció d'ictus (grup clopidogrel+AAS: 296 esdeveniments [2,4% per any]; grup AAS: 408 esdeveniments [3,3% per any]; RR 0,72; IC95% 0,62-0,83; p<0,001). Dins dels objectius secundaris també es van valorar de manera individual els episodis d'embolisme sistèmic que no afecta l'SNC, mort per causes vasculars i mort per totes les causes; no es van trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups de tractament (vegeu la Taula 1 de l'Annex I).

Segons l'anàlisi per subgrups sembla que el benefici de clopidogrel+AAS és major en el grup de pacients de 65-74 anys, sense que s'observessin diferències en els altres rangs d'edat.

Encara que en l'estudi ACTIVE-A es va trobar una major eficàcia de clopidogrel+AAS enfront d'AAS, en altres estudis com el MATCH⁷, el CHARISMA⁸ o, més recentment, l'SPS3⁹, en què es va analitzar l'eficàcia de clopidogrel+AAS enfront de clopidogrel o enfront d'AAS en pacients amb esdeveniments cardiovasculars (ECV) previ (MATCH i SPS3) i enfront d'AAS en pacients amb risc d'esdeveniments aterotrombòtics (CHARISMA), respectivament, es va trobar que la combinació de clopidogrel+AAS va augmentar el risc d'hemorràgies majors sense acompanyar-se d'un benefici quant a eficàcia.

Dades de seguretat

Reaccions adverses⁴

L'hemorràgia, en diferents localitzacions i de diferents nivells de gravetat, va ser la reacció adversa medicamentosa (RAM) notificada més freqüentment associada a l'ús de clopidogrel tant en l'assaig ACTIVE-A i altres assajos clínics^a (CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT) com durant l'experiència postcomercialització.

Les dades de seguretat de la combinació clopidogrel+AAS en pacients amb FA procedeixen de l'únic assaig pivotal disponible per a aquesta indicació (Annex II). D'aquesta manera, en l'assaig ACTIVE-A³ el percentatge d'hemorràgies (tant majors com menors) descrit va ser major i estadísticament significatiu en el grup clopidogrel+AAS enfront del grup AAS:

- Hemorràgia major: grup clopidogrel+AAS=251 hemorràgies (2,0% per any) vs. grup AAS=162 hemorràgies (1,3% per any).
- Hemorràgia menor: grup clopidogrel+AAS=408 hemorràgies (3,5% per any) vs. grup AAS=175 hemorràgies (1,4% per any).

Segons dades disponibles en la fitxa tècnica⁴, altres RAM notificades no relacionades amb hemorràgies van ser (segons nivell de freqüència):

- RAM freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): diarrea, dolor abdominal, dispèpsia.
- RAM poc freqüents ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): trombocitopènia, leucopènia, eosinofília, cefalàlgia, parestèsies, mareig, úlcera gàstrica i duodenal, gastritis, vòmits, nàusees, restrenyiment, flatulències, rash, pruija, hematúria, disminució del recompte de neutròfils, disminució del recompte de plaquetes.
- RAM rares ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): neutropènia, vertigen.
- RAM molt rares ($< 1/10.000$): púrpura trombocitopènica trombòtica, anèmia aplàstica, pancitopènia, agranulocitosi, trombocitopènia greu, granulocitopènia, anèmia, malaltia del sèrum, reaccions anafilàctiques, al·lucinacions, confusió, alteracions del gust, vasculitis, hipotensió, broncospasme, pneumonitis intersticial, pancreatitis,

colitis, estomatitis, insuficiència hepàtica aguda, hepatitis, resultats anormals en les proves de la funció hepàtica, dermatitis ampul·lar, angioedema, rash eritematosos, urticària, èczema, líquen pla, artritis, artràlgia, miàlgia, glomerulonefritis, augment de la creatinina sèrica, febre.

Contraindicacions⁴

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Insuficiència hepàtica greu.
- Hemorràgia patològica activa.

Precaucions⁴

- Hemorràgia i trastorns hematològics: a causa del risc d'hemorràgia i de RAM hematològiques, en el cas que durant el tractament apareguin símptomes clínics que suggereixin hemorràgia, s'ha de valorar la necessitat de realitzar un hemograma i/o altres proves que es considerin apropiades. Clopidogrel s'ha d'administrar amb precaució en pacients que presentin un risc elevat d'hemorràgia.

Si el pacient se sotmet a una intervenció quirúrgica programada i temporalment no es desitja un efecte antiagregant, l'administració de clopidogrel s'ha de suspendre 7 dies abans de la intervenció.

- Infart cerebral isquèmic recent: no es recomana l'administració de clopidogrel durant els 7 dies posteriors a patir un infart cerebral isquèmic agut.
- Citocrom CYP2C19: en pacients que són metabolitzadors lents del CYP2C19, clopidogrel a les dosis recomanades és metabolitzat en menor quantitat al seu metabòlit actiu i té un efecte menor sobre la funció plaquetària.
- Excipients: tant Iscover® com Plavix® contenen lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp (insuficiència observada en certes poblacions de Lapònia) o malabsorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.
- Aquest medicament conté oli de ricí hidrogenat que pot produir molèsties d'estómac i diarrea.

a Assajos clínics per a l'avaluació de l'eficàcia i la seguretat de clopidogrel en altres indicacions no avaluades en aquest informe.

Interaccions amb aliments i medicaments⁴

Fàrmacs que poden augmentar el risc d'hemorràgia i que, per tant, han d'administrar-se amb precaució: anticoagulants orals (no es recomana l'administració concomitant), inhibidors de la glucopteïna IIb/IIIa, AAS, heparina, AINE (inclosos inhibidors de la COX-2) i fàrmacs trombolítics.

Altres interaccions⁴:

Inhibidors del CYP2C19: seria esperable que l'ús de medicaments que inhibeixen l'activitat d'aquest enzim donin lloc a una reducció dels nivells del metabòlit actiu del clopidogrel, disminuint-ne l'eficàcia. La rellevància clínica d'aquesta interacció és incerta. Es desaconsella l'ús concomitant d'inhibidors, forts o moderats del CYP2C19 (omeprazole i esomeprazole, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazole, fluconazole, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina i cloramfenicol).

Inhibidors de la bomba de protons (IBP): segons les últimes dades disponibles, el tractament concomitant de clopidogrel amb IBP s'ha associat a una possible disminució en l'eficàcia de clopidogrel. En estudis clínics i observacionals s'han comunicat dades inconsistentes sobre les implicacions clíniques de la interacció entre clopidogrel i omeprazole/esomeprazole en termes d'esdeveniments cardiovasculars greus. Com a precaució es desaconsella l'ús concomitant d'omeprazole o esomeprazole. S'han observat reduccions menys pronunciades de l'exposició al metabòlit amb pantoprazole o lansoprazole¹⁰.

Els pacients en tractament concomitant amb AINE i antiagregant són candidats a rebre gastroprotecció. En l'estudi ACTIVE-A no es mostren les dades sobre el tractament antiulcerós utilitzat.

Utilització en grups especials⁴

Població pediàtrica: l'eficàcia de clopidogrel en població pediàtrica és limitada. Per tant, clopidogrel no s'ha d'utilitzar en nens.

Insuficiència renal: l'experiència terapèutica en pacients amb insuficiència renal és limitada. Per tant, clopidogrel s'ha d'utilitzar amb precaució en aquests pacients.

Insuficiència hepàtica: l'experiència terapèutica en pacients amb malaltia hepàtica moderada que poden presentar diàtesi hemorràgica és limitada. Per tant, clopidogrel s'ha d'administrar amb precaució a aquests pacients.

Embaràs: no es disposa de dades clíniques sobre exposició a clopidogrel durant l'embaràs, com a mesura preventiva és preferible no administrar-lo durant aquesta etapa.

Lactància: es desconeix si clopidogrel s'excreta a través de la llet materna. Com a mesura preventiva, s'ha d'interrompre la lactància durant el tractament amb clopidogrel.

Fertilitat: els estudis en animals no han mostrat que clopidogrel alteri la fertilitat.

Costos

El cost incremental per pacient de la combinació de clopidogrel+AAS enfront d'AAS en monoteràpia és de 274 €. D'altra banda, el cost incremental per pacient de dabigatran i rivaroxaban enfront de la combinació de clopidogrel+AAS és de 897,87 € i 806,70 €, respectivament (vegeu la Taula 2).

Per realitzar l'anàlisi de costos s'ha tingut en compte el cost de les especialitats amb clopidogrel indicats juntament amb AAS per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics en pacients adults amb FA.

Taula 2. Comparativa de coste del tratamiento evaluado frente a otras alternativas.

	Combinació avaluada		Comparadors		
	Clopidogrel	AAS	AAS	Rivaroxabán	Dabigatrán
	Plavix® 75 mg ^a / Iscover® 75 mg ^a	AAS® 100 mg ^a	AAS® 100 mg ^a	Xarelto® 20 mg ^a	Pradaxa® 150mg ^a
Preu envàs ^b	21,04 €	1,34 €	1,34 €	84,80 €	98,35 €
Preu unitari	0,75 €	0,07 €	0,07 €	3,03 €	1,64 €
Posologia	75 mg/24h	100 mg/24h	100 mg/24h	20 mg/24h	150mg/12h
Cost tractament dia	0,82 €		0,07 €	3,03 €	3,28 €
Cost tractament anual	298,73 €		24,46 €	1.105,43 €	1.196,59 €
Cost incremental anual de la combinació de clopidogrel+AAS enfront del comparador de referència	-806,70 € enfront de rivaroxaban -897,86 € enfront de dabigatran 274,27 € enfront d'AAS				

AAS: àcid acetilsalílic

a AAS: envàs de 20 comprimits; Plavix® i Iscover®: envàs de 28 comprimits; rivaroxaban: envàs de 28 comprimits; dabigatran: envàs de 60 comprimits

b PVP IVA consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 9 d'octubre de 2012

Recomanacions d'altres agències avaluadores

Fins al moment, les principals agències avaluadores internacionals no han avaluat la utilitat terapèutica de la combinació de clopidogrel+AAS en la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlics en pacients amb FA.

El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) va iniciar l'avaluació de clopidogrel el 2009 però el procés va ser discontinuat abans d'emetre una conclusió.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

Considerant l'evidència existent, les noves alternatives terapèutiques disponibles i les actuals recomanacions de pràctica clínica per al maneig de l'FA, l'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre la combinació de clopidogrel+AAS i els nous anticoagulants orals dabigatran i rivaroxaban.

1. Eficàcia

No es troben disponibles comparacions directes amb dabigatran o rivaroxaban.

En l'estudi ACTIVE-A³, la combinació de clopidogrel +AAS es va associar a una major disminució en els

esdeveniments vasculars greus que AAS però de la mateixa magnitud que l'augment del risc de sagnat major.

Conclusió: no conclouent.

2. Seguretat

El principal problema associat a la teràpia anticoagulant i antiagregant és el risc d'hemorràgies.

En comparacions indirectes enfront de dabigatran, no es van trobar diferències estadísticament significatives en les hemorràgies intracranials o extracranials¹¹. No

hi ha dades comparatives en hemorràgies en altres localitzacions. No obstant això, segons les últimes dades publicades, dabigatran s'ha associat a un major risc d'esdeveniments aguts coronaris comparat amb warfarina, enoxaparina o placebo¹².

No existeixen dades publicades sobre comparacions entre rivaroxaban i clopidogrel+AAS.

El percentatge d'hemorràgies trobat en els estudis ACTIVE-W i ACTIVE-A en el grup clopidogrel+AAS va ser major que el trobat en el grup AVK i AAS, malgrat que els pacients amb risc elevat de sagnat van ser exclosos dels assajos.

Clopidogrel s'ha associat amb relativa freqüència a l'aparició de rash cutani i diarrea⁴. (Annex II)

Conclusió: no concloent.

3. Pauta

Clopidogrel s'administra en dosi única diària i juntament amb AAS, també en dosi única diària.

Dabigatran té una posologia de 2 comprimits al dia dividit en dues preses, la qual cosa podria ser un desavantatge per a l'adherència del pacient al tractament; al contrari que succeeix amb rivaroxaban que s'administra en dosi única diària.

Segons les últimes dades publicades, l'ús d'IBP (fàrmac indicat per a la gastroprotecció en aquests pacients) s'ha associat a una disminució de l'efecte antiagregant de clopidogrel¹⁰.

Conclusió: superior enfront de dabigatran. Igual enfront de rivaroxaban.

4. Cost

El cost de tractament farmacològic anual amb clopidogrel i AAS s'estima en uns 298,73 € comparat amb 1.196,59 € anuals del tractament amb dabigatran i amb 1.105,43 € anuals del tractament amb rivaroxaban.

Conclusió: menor.

Dictamen

QUALIFICACIÓ	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària
B	El seu ús és adequat en situacions concretes
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Tenint en compte l'evidència disponible i les noves recomanacions en el maneig de pacients amb FA, clopidogrel+AAS podria tenir un lloc en terapèutica en els pacients que, malgrat estar indicada l'anticoagulació, rebutgin o no sigui possible el tractament amb cap dels anticoagulants orals disponibles (AVK o dabigatran/rivaroxaban).

ANNEX I. Taules d'evidència

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>AUTOR I ANY ACTIVE A Connolly 2009.</p> <p>PAÍS EUA, Alemanya, Argentina, Austràlia, Àustria, Bèlgica, Brasil, Canadà, Xile, Dinamarca, Espanya, Finlàndia, França, Grècia, Hong Kong, Hongria, Itàlia, Malàisia, Mèxic, Holanda, Noruega, Polònia, Portugal, Regne Unit, República Txeca, Singapur, Suècia, Suïssa, Sud-àfrica, Taiwan, Turquia.</p> <p>OBJECTIU Avaluar si afegir clopidogrel a un tractament amb AAS redueix el risc d'esdeveniments vasculars en pacients amb FA i contraindicació a tractament anticoagulant.</p> <p>FINANÇAMENT Sanofi-Aventis i Bristol-Myers Squibb</p> <p>DISSENY Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble.</p> <p>QUALITAT GLOBAL ++</p>	<p>INTERVENCIÓ Clopidogrel (75 mg al dia) i AAS (75-100 mg al dia). N=3.372.</p> <p>COMPARACIÓ AAS (75-100 mg al dia) i placebo. N=3.782.</p> <p>DURADA DEL TRACTAMENT La durada mitjana de seguiment va ser de 3,6 anys.</p>	<p>CRITERIS D'INCLUSIÓ Contraindicació a tractament anticoagulant, evidència electrocardiogràfica d'FA i com a mínim un dels criteris següents: més de 75 anys; tractament hipertensiu; ictus previ; atac isquèmic transitori o èmbol sistèmic que no afectés l'SNC; o disfunció ventricular esquerra amb fracció d'ejecció menor del 45%. Si el pacient tenia entre 55 i 74 anys i no presentava cap dels criteris anteriors, havia de presentar diabetis mellitus que necessités tractament farmacològic o malaltia coronària arterial prèvia.</p> <p>CRITERIS D'EXCLUSIÓ Requeriment d'AVK o clopidogrel o algun dels factors de risc d'hemorràgia següents: úlcera pèptica documentada durant els últims sis mesos, hemorràgia intracerebral prèvia, trombocitopènia significativa (recompte de plaquetes <50x10⁹/L), estenosi mitral, abús d'alcohol.</p> <p>NRE. PACIENTS ALEATORITZATS 7.554</p> <p>NRE. PACIENTS INCLOSOS CloA 37.72 vs. AAS 3.782</p> <p>SEXE (PROPORCIÓ HOME:DONA) CloA 58%:42% vs. AAS 58%:42%</p> <p>EDAT CloA 70,9±10.2 vs. AAS 71,1±10.2</p> <p>ÍNDEX CHADS 2 CloA 2,0±1,1 vs. AAS 2,0±1,1</p> <p>TIPUS PRINCIPAL D'FA Permanent CloA 64% vs. AAS 63%</p> <p>DURADA DE L'FA MAJOR A 2 ANYS CloA 54% vs. AAS 52%</p> <p>ICTUS PREVI CloA 13% vs. AAS 13%</p> <p>AAS A L'INICI DE L'ESTUDI CloA 83% vs. AAS 82%</p>	<p>PRINCIPAL – Desenllaç compost de primera incidència d'ictus, embolisme sistèmic que no afecta l'SNC, infart de miocardi, mort per causa vascular</p> <p>SECUNDÀRIES – Ictus – Qualsevol altre component del desenllaç principal – Compost de sagnat i desenllaç principal</p> <p>RISC DE BIAIX</p> <p>MÈTODE D'ALEATORITZACIÓ Adequat. Encara que no es descriu el mètode de generació, l'emascarament adequat de la seqüència fa pensar que la seqüència d'aleatorització (en blocs) també va ser adequada.</p> <p>EMMASCARAMENT DE LA SEQÜÈNCIA D'ALEATORITZACIÓ Adequat: generat per un sistema de resposta de veu interactiu central automatitzat.</p> <p>CEGAMENT Doble, sense aportar més detalls que la descripció d'un placebo.</p> <p>SEGUIMENT Anàlisi per intenció de tractar. Es van perdre 43 pacients (0,5%) durant el seguiment.</p> <p>ÚS DE DESENLLAÇ COMPOST COM A DESENLLAÇ PRINCIPAL D'INTERÈS Comentaris: Basant-se en una taxa d'esdeveniments del 8% entre els pacients tractats només amb AAS, es va estimar que s'havien de reclutar 7.500 pacients durant un període de dos anys per tenir un poder estadístic del 88% i detectar una reducció del 15% en el risc d'esdeveniments vasculars greus amb l'addició de clopidogrel a l'AAS.</p>	<p>AUTORS En pacients amb FA i contraindicació a tractament anticoagulant, l'addició de clopidogrel al tractament amb AAS va disminuir el risc d'esdeveniments vasculars greus, en especial d'ictus, encara que es va associar a un augment dels sagnats greus.</p> <p>REVISORS Estudi finançat per Sanofi-Aventis i Bristol-Myers Squibb, que van participar en el disseny de l'estudi però no en la recollida, anàlisi o interpretació de dades o en la redacció del manuscrit.</p>

RESULTATS

Esdeveniments vasculars greus: Hi va haver 832 esdeveniments vasculars greus (ictus, embolisme sistèmic que no afecta l'SNC, infart de miocardi o mort per causa vascular) amb clopidogrel i AAS en comparació de 924 esdeveniments amb placebo i AAS (RR 0,89; IC95% 0,81-0,98).

El tractament amb clopidogrel i AAS també va reduir el risc d'ictus (CloA 296 vs. AAS 408; RR 0,72; IC95% 0,62-0,83). El risc d'ictus de qualsevol gravetat, mesurat a través d'una puntuació de Rankin modificada, es va reduir amb l'ús de clopidogrel i AAS. Es va observar que l'ús de clopidogrel i AAS va evitar 46 episodis d'ictus no incapacitants i 69 episodis d'ictus fatals.

No es van observar diferències en la taxa de mortalitat per qualsevol causa (CloA 825 vs. AAS 841; RR 0,98; IC95% 0,89-1,08), per causa vascular, o aquelles causades per un ictus (163 en total, 9,8% de totes les morts), o per sagnat (69 en total, 4,1% de totes la morts).

D'acord amb els autors, el fet que l'addició de clopidogrel a AAS en pacients amb FA produeixi una reducció en l'agregació plaquetària major que amb AAS sol, suggereix que una inhibició plaquetària major augmenta el poder protector de l'AAS en la prevenció de l'ictus.

Els autors també ressalten que el tractament amb AVK continua essent la teràpia preferida i recomanada per prevenir l'ictus isquèmic en pacients amb fibril·lació atrial. No obstant això, les pautes de tractament actuals recomanen la selecció d'agents antitrombòtics basat en el risc absolut de sagnat i ictus i el risc relatiu i benefici per a cada pacient. Així doncs, el clopidogrel és un tractament factible en casos com el d'aquest estudi, quan els pacients reclutats no eren elegibles per prendre AVK.

Seguretat: Hi va haver 251 casos de sagnats greus entre els pacients que van rebre clopidogrel i AAS en comparació de 162 casos entre els que van rebre AAS i placebo (RR 1,57; IC95% 1,29-1,92). El lloc més comú de sagnat va ser el tracte intestinal.

D'acord amb els autors, els AVK redueixen el risc d'ictus un 38% però augmenten un 70% el risc de sagnat extracranial greu i un 128% el risc d'hemorràgia intracranial major. El clopidogrel, per la seva banda, va reduir el risc d'ictus un 28%, però amb una augment en el risc de sagnat menor, que és del 51% en el risc d'hemorràgia extracranial major i del 87% en el risc d'hemorràgia intracranial major.

AAS: àcid acetilsalicílic; AVK: antagonistes de la vitamina K; CloA: clopidogrel i àcid acetilsalicílic; FA: fibril·lació auricular; SNC: sistema nerviós central

ANNEX II. Dades de seguretat

		Clopidogrel		AAS
		ACTIVE-A ³ n=3.772	ACTIVE-W ⁵ n=3.335	ACTIVE-A ³ N=3.782
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM A	RAM (hemorràgies majors)	251 (2,0% per any)	101 (2,42% per any)	162 (1,3% per any)
	RAM greus (hemorràgies greus)	190 (1,5% per any)	71 (1,7% per any)	122 (1,0% per any)
	Morts (hemorràgia fatal)	42 (0,3% per any)	7 (0,17% per any)	27 (0,2% per any)
TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RAM	No disponible	No disponible	No disponible
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SÍ/NO)	NO. Ús no recomanat en nens <8 anys		Contraindicat en nens <16 anys amb processos febrils, grip o varicel·la
	Ancians (SÍ/NO)	SÍ. No ajust de dosi		No informació
	Embaràs (SÍ/NO)	Categoria B		Categoria C Contraindicat en 3r trimestre
	Lactància (SÍ/NO)	NO. Es recomana suspendre lactància materna		Ús ocasional: no interrompre lactància Ús regular o a altes dosis: interrompre lactància
	Insuficiència renal (IR)	Dades limitades		Precaució en IR Contraindicat en IR greu
	Insuficiència hepàtica (IH)	Dades limitades. Contraindicat en IH greu		Precaució en IH Contraindicat en IH greu
INTERACCIONS	Anticoagulants orals Inhibidors de la glucoproteïna IIb/IIIa AAS Heparina Trombolítics AINE Inhibidors del CYP2C19 Inhibidors de la bomba de protons		Metotrexat Ibuprofèn Anticoagulants, trombolítics i altres inhibidors de l'agregació plaquetària AINE ISRS Corticoides sistèmics Àcid valproïc Alcohol Uricosúrics BloCADORS Ciclosporina Vancomicina Interferó alfa Liti Antiàcids Barbitúrics Zidovudina Fenitoïna	
EFFECTE DE CLASSE	Hemorràgia		Hemorràgia	
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	No dades		No dades	
PLA DE RISCOS	NO		NO	

RAM: reaccions adverses medicamentoses

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar M, Hart R, Pearce L. Anticoagulantes orales versus tratamiento antiplaquetario para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular y sin antecedentes de accidente cerebrovascular ni de accidente isquémico transitorio (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 4. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.
2. Dabigatran en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc cardiovascular. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
3. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2066-78.
4. Fitxa tècnica Iscover® i Plavix®. Laboratoris Bristol Myers Squibb Pharma Eeig i Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb Snc. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [consultat 4 maig 2012]. Disponible a: www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar
5. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903-12.
6. Assessment report - Variation. Plavix. Clopidogrel. Procedure No.: EMEA/H/C000174/II/0091. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011. Disponible a: www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000174/WC500104666.pdf
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9431):331-7.
8. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1706-17.
9. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367(9):817-25.
10. Nota informativa: Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); 26 abril 2010. Ref: 2010/04.
11. Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1106-15.
12. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(5):397-402.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments d'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document se citi de la manera següent:

Clopidogrel. Prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics i tromboembòlic en pacients amb fibril·lació auricular, amb com a mínim un factor de risc per a esdeveniments vasculars i que no són elegibles per al tractament amb antagonistes de la vitamina K i que tenen un índex d'hemorràgia baix. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013

© 2013, Generalitat de Catalunya.
Departament de Salut

Edita: Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)
1a edició, Gener 2013. Barcelona

Dipòsit legal: B.3542-2013

www.aatrm.net
Farmacia.AIAQS@gencat.cat

http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_farmacia.htm