

Prasugrel[®] Efient[®]

Indicació avaluada: coadministrat amb àcid acetilsalicílic, per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb síndrome coronària aguda sotmesos a intervenció coronària percutània primària o ajornada.

COMPARADORS: AAS + clopidogrel

Punts clau

- Prasugrel és un nou antiagregant plaquetari oral. Es tracta d'un profàrmac que requereix activació metabòlica per exercir la seva acció. El metabòlit actiu actua com a inhibidor irreversible del receptor P2Y12 de l'adenosina difosfat (ADP).
- En combinació amb àcid acetilsalicílic (AAS) prasugrel ha demostrat una reducció de la taxa d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb síndrome coronària aguda (SCA) sotmesos a intervenció coronària percutània (ICP), a costa d'un major risc de sagnat.
- Els pacients tractats amb prasugrel van presentar més hemorràgies majors no relacionades amb la cirurgia de bypass, més hemorràgies fatals i més hemorràgies relacionades amb la cirurgia de bypass, que els tractats amb clopidogrel.
- Prasugrel està contraindicat en pacients amb antecedents d'ictus o d'accident isquèmic transitori (AIT).
- L'administració de prasugrel no està recomanada en pacients majors de 75 anys o amb pes inferior a 60 kg. Si es decideix utilitzar prasugrel en aquests pacients, la fitxa tècnica recomana ajustar la dosi a 5 mg/dia però no existeix cap evidència clínica que recolzi aquesta pauta.
- L'administració de prasugrel no s'ha avaluat en pacients que han rebut tractament amb clopidogrel en els 5 dies previs.
- Malgrat que prasugrel s'ha associat a una reducció del 50% de la trombosi del stent, no s'ha avaluat la seva eficàcia en pacients que presenten trombosi del stent i per tant no es pot recomanar en aquesta població.
- La durada màxima del tractament amb prasugrel és de 12 mesos.

Paraules clau: antiagregant plaquetari, inhibidor P2Y12, síndrome coronària aguda.

INFORME
D'AVALUACIÓ
COMPARADA I
DICTAMEN
PHF-APC*

N.09/2013

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Efient[®] 5 mg 28 comprimits recoberts.
Efient[®] 10 mg 28 i 90 comprimits recoberts.
Eli Lilly Nederland Bv

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

B01AC

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Abril 2009

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Recepta mèdica. Visat d'inspecció

DATA D'AVALUACIÓ

Abril 2013

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

Lloc en la terapèutica

Les síndromes coronàries agudes (SCA) inclouen aquelles síndromes clíniques relacionades amb la isquèmia miocàrdica aguda. Comprenen tres entitats clíniques diferenciades en funció del grau d'afectació: infart de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST), infart de miocardi sense elevació del segment ST (IAMSEST) i angina inestable (AI).

La principal causa d'SCA és la presència d'un trombe que provoca diferents graus d'obstrucció del flux coronari. L'objectiu del tractament és restablir aquest flux sanguini a través de diferents estratègies de revascularització/reperfusió. L'opció més recomanada és la realització d'una intervenció coronària percutània (ICP), si bé també es pot fer mitjançant tractament farmacològic (fibrinòlisi).

Com a tractament adjuvant, i en prevenció secundària, la doble antiagregació amb aspirina i clopidogrel (300 mg dosi de càrrega seguida de 75 mg dosi de manteniment) ha estat el tractament d'elecció durant anys^{1,2,3}. L'administració de clopidogrel presenta limitacions, com ara variabilitat interindividual, retard en l'inici d'acció i irreversibilitat, que han motivat la recerca d'altres alternatives d'antiagregació. Entre elles, la utilització del doble de dosi de clopidogrel i el desenvolupament de nous fàrmacs com prasugrel i ticagrelor.

Prasugrel és un potent antiagregant plaquetari oral que inhibeix de forma irreversible el receptor P2Y₁₂ de l'ADP. Igual que clopidogrel, es tracta d'un profàrmac que requereix activació metabòlica prèvia per exercir la seva acció, si bé presenta menor variabilitat interindividual a nivell farmacocinètic i farmacodinàmic⁴.

Ha demostrat eficàcia en el tractament de pacients amb SCA sotmesos a ICP en la reducció de la variable combinada d'infart, mort cardiovascular i ictus, així com en la reducció del risc de trombosi del stent, comparat amb clopidogrel. Malgrat això, no s'han observat diferències en termes de mortalitat. El benefici observat ha estat a costa d'un major increment en la taxa d'hemorràgies greus⁵.

Està contraindicat en pacients amb ictus o accident isquèmic transitori (AIT) i no es recomana el seu ús en pacients >75 anys o <60 kg doncs no ha demostrat benefici en aquests pacients.

No s'han dut a terme estudis que comparin directament l'eficàcia de prasugrel enfront dels altres tractaments

actualment recomanats per les guies de pràctica clínica, com clopidogrel a dosi alta o ticagrelor.

En l'actualitat no es disposa d'informació suficient capaç de caracteritzar de manera inequívoca el grup de pacients que a priori podria beneficiar-se en major grau del tractament amb prasugrel.

Degut al fet que l'evidència científica disponible sobre prasugrel procedeix d'un únic assaig clínic, a l'absència de dades sobre seguretat en condicions de pràctica clínica habitual, a la menor experiència d'ús i al seu elevat impacte pressupostari, sembla raonable establir certes reserves a la utilització de prasugrel.

Aquestes reserves, establertes per consens clínic, apunten a recomanar preferentment aquest fàrmac en els pacients amb alt risc trombòtic i baix risc hemorràgic, caracteritzats d'acord amb els següents criteris:

Alt risc trombòtic:

- Tot pacient amb síndrome coronària aguda amb elevació d'ST (SCAEST) malgrat portar doble tractament antiagregant, candidat a ICP.
- Pacients diabètics amb SCAEST candidats a ICP.
- Pacients amb SCAEST i infart extens candidats a ICP*.
- Pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació d'ST (SCASEST) amb risc moderat-alt segons l'escala GRACE (puntuació > 109), candidats a ICP.

Baix risc hemorràgic segons criteris clínics⁶ i/o CRUSADE score ≥ 41[†]:

- < 75 anys.
- > 60 kg.
- Sense antecedents d'hemorràgia intracranial.
- Sense sospita d'hemorràgia activa.
- Sense tractament amb anticoagulants orals o hepatopatia.

Aquestes recomanacions estan subjectes a revisió, en funció de la disponibilitat de nova informació sobre eficàcia i seguretat i una major experiència d'ús.

* IAM amb elevació del segment ST de V1-4 o més derivacions, sent l'elevació de V2-3 com a mínim ≥ 0,2 mV en homes ≥ 40 anys, ≥ 0,25 mV en homes < 40 anys i ≥ 0,15 mV en dones.

⁶S'han de donar totes les condicions

[†]En cas d'SCASEST.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁴

Prasugrel, coadministrat amb àcid acetilsalicílic (AAS), està indicat per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb síndrome coronària aguda (ex. angina inestable, infart de miocardi sense elevació del segment ST [AI/IMSEST] o infart de miocardi amb elevació del segment ST [IAMEST]) sotmesos a intervenció coronària percutània (ICP) primària o ajornada.

Mecanisme d'acció⁴

Prasugrel és un inhibidor de l'agregació i l'activació plaquetària a través de la unió irreversible del seu metabòlit actiu a la classe P2Y₁₂ dels receptors ADP de les plaquetes.

Dades farmacocinètiques⁴

Prasugrel és un profàrmac i requereix un pas previ de metabolisme a través del citocrom P450 per poder exercir la seva acció. L'absorció i el metabolisme de prasugrel són ràpids, presentant un pic de concentració plasmàtica (C_{màx}) del metabòlit actiu que apareix aproximadament als 30 minuts. Presenta una unió elevada a les proteïnes plasmàtiques (98%). Posteriorment, el metabòlit actiu es metabolitza a dos components inactius mitjançant metilació o conjugació. La major part de l'eliminació dels metabòlits inactius es realitza per excreció urinària (68%)

i la resta en la femta (27%). La semivida d'eliminació del metabòlit inactiu és aproximadament de 7,4 hores. A diferència de clopidogrel, ni la farmacocinètica ni la farmacodinàmica de prasugrel es veuen afectades de forma rellevant per les variacions genètiques interindividuais dels citocroms (CYP2C9 i CYP2C19).

Posologia i forma d'administració⁴

El tractament amb prasugrel s'ha d'iniciar amb una dosi única de càrrega de 60 mg i posteriorment continuar amb 10 mg una vegada al dia. S'ha d'administrar de forma concomitant amb AAS (de 75 mg a 325 mg al dia). Es pot administrar amb o sense aliments, malgrat que l'administració de la dosi de càrrega en dejú proporciona una activitat antiagregant molt més ràpida.

En pacients de >75 anys o <60 kg cal ajustar la dosi de manteniment a 5 mg al dia, si bé actualment no existeixen dades clíniques que recolzin la utilització d'aquesta pauta.

Es recomana una durada del tractament de fins a 12 mesos, llevat que estigui clínicament indicada la retirada del fàrmac.

[†] En cas de SCASEST.

Dades d'eficàcia

L'evidència sobre l'eficàcia de prasugrel en la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb SCA sotmesos a ICP prové d'un únic assaig amb distribució aleatòria, fase III, doble cec i de grups paral·lels, comparat amb clopidogrel (estudi TRITON TIMI 38)⁵. Es van incloure 13.608 pacients amb SCA i ICP programada. Es van excloure aquells pacients amb risc de sagnat, anèmia, trombocitopènia, antecedents d'alteracions intracranials i els que havien rebut tienopiridines en els 5 dies previs. La mitjana de durada del tractament va ser de 14,5 mesos (**Annex 1**).

Després de la inclusió, els pacients van ser aleatoritzats (1:1) a rebre prasugrel (dosi de càrrega 60 mg; dosi de manteniment 10 mg/dia) o clopidogrel (dosi de càrrega 300 mg; dosi de manteniment 75 mg) en qualsevol moment entre l'aleatorització i fins a 1 hora després d'abandonar el laboratori d'hemodinàmica. Addicionalment, tots els pacients van rebre tractament concomitant amb AAS (dosi recomanada: 75-162mg). La variable principal d'eficàcia va ser la variable combinada de mort per causa cardiovascular, infart de miocardi (IAM) no fatal o ictus no fatal, avaluada sobre la població per intenció de tractar.

Els pacients assignats a prasugrel van mostrar una reducció en la variable principal d'eficàcia als 30 dies de tractament, que es va mantenir fins als 15 mesos. Es va produir algun dels esdeveniments de la variable combinada en el 12,1% dels pacients que van rebre clopidogrel enfront del 9,9% dels pacients tractats amb prasugrel (HR: 0,81; IC95% 0,73-0,90; p<0,001). Aquesta reducció va ser deguda principalment a la reducció en la taxa d'IAM (**Taula 1**). El benefici es va observar sobretot en els primers dies de tractament i no va tenir repercussió sobre la mortalitat (variable secundària). La taxa de trombotosi del stent també va ser menor en el grup de prasugrel enfront de clopidogrel (1,1% versus 2,4%; HR 0,48; IC95% 0,36-

0,64; p<0,001). No es disposa de dades d'eficàcia de prasugrel en pacients que presenten trombotosi del stent mentre estan en tractament amb clopidogrel⁵.

Aquests resultats d'eficàcia es van produir a costa d'una major taxa d'hemorràgies majors en el grup de pacients que van rebre prasugrel (veure apartat de seguretat).

A causa dels resultats discrepants entre eficàcia i seguretat observats en l'estudi TRITON TIMI 38, es van realitzar una sèrie d'anàlisis *posthoc* no preespecificats, amb l'objectiu d'avaluar el benefici net en determinats subgrups i identificar quins pacients podrien beneficiar-se del tractament amb prasugrel. Basant-se en els resultats d'aquesta anàlisi, es va determinar que no està indicat administrar prasugrel a pacients amb antecedents d'ictus o AIT i que no presenta benefici en pacients majors de 75 anys o amb pes inferior a 60 kg^{4,5,6}. En la fitxa tècnica es recomana evitar l'ús de prasugrel en aquests pacients i, en cas de ser necessària la seva administració, realitzar un ajust de dosi a 5 mg/dia, si bé l'eficàcia i seguretat d'aquesta pauta no ha estat avaluada prospectivament en cap assaig clínic.

Els resultats de les anàlisis de subgrups preespecificats van determinar un major benefici en pacients amb diabetis mellitus i en pacients amb SCA i elevació del segment ST^{7,8}. Aquests resultats provenen d'una anàlisi de subgrups, existint limitacions metodològiques (ex. heterogeneïtat entre grups) i per tant han de ser considerats exploratoris.

Finalment, en l'anàlisi realitzada per l'FDA^{9,10}, en el qual s'aporta informació sobre mortalitat en funció de la patologia de base, es van plantejar dubtes sobre el benefici de prasugrel, especialment en els pacients amb AI/IAMSEST, mentre que en pacients amb IAMEST el benefici sembla que es redueix al final del tractament.

Taula 1. Percentatges d'eficàcia en l'estudi TRITON TIMI 38⁵

Variable de mesura	Prasugrel (n=6.813)	Clopidogrel (n=6.795)	Hazard ratio (IC 95%); valor p
Variable principal de eficàcia (composta)			
Mort per causes cardiovasculars, infart de miocardi no fatal o ictus no fatal	643 (9,9%)	781 (12,1%)	0,81 (0,73-0,9); p<0,001
Components de la variable principal d'eficàcia			
Mort per causes cardiovasculars	133 (2,1%)	150 (2,4%)	0,89 (0,70-1,12); p=0,31
Infart de miocardi no fatal	475 (7,3%)	620 (9,5%)	0,76 (0,67-0,85); p<0,001
Ictus no fatal	61 (1%)	60 (1%)	1,02 (0,71-1,45); p=0,93

L'estudi TRITON TIMI 38 presenta diverses limitacions. Una de les principals va ser la utilització de la dosi de càrrega de clopidogrel de 300 mg, doncs actualment les guies recomanen la utilització d'una dosi de càrrega superior (600 mg) i no es disposen de dades d'eficàcia de prasugrel enfront d'aquesta estratègia. Addicionalment, es va utilitzar una definició àmplia

d'IAM (que incloïa tant els IAM clínics com els definits únicament per marcadors bioquímics de dany tisular) fet que dificulta la comparació dels resultats de l'estudi amb els obtinguts amb prasugrel i clopidogrel 600 mg^{6,11}. Finalment, a causa dels criteris d'exclusió de l'estudi, no es disposa de dades sobre l'eficàcia de prasugrel en pacients que han rebut prèviament clopidogrel.

Dades de seguretat

Les dades disponibles sobre la seguretat del tractament amb prasugrel en pacients amb SCA sotmesos a ICP procedeixen de l'assaig pivotal TRITON TIMI 38 en el qual 6.741 pacients van rebre el fàrmac d'estudi. La variable principal de seguretat va ser definida com el sagnat major, segons criteris TIMI no relacionats amb cirurgia de bypass⁵.

Reaccions adverses^{5,4}

La taxa d'esdeveniments adversos greus no relacionats amb hemorràgies va ser similar entre ambdós grups (22,5% dels pacients en el grup de prasugrel enfront de 22,8% en el grup de clopidogrel; $p=0,52$). La taxa d'abandonament per esdeveniments adversos no relacionats amb les hemorràgies va ser de 4,7% i 5,0% per prasugrel i clopidogrel respectivament ($p=0,37$). Les reaccions adverses no hemorràgiques notificades en l'estudi pivotal

van ser: trombocitopènia greu, neutropènia i neoplàsies de còlon que van ser dues vegades més freqüents en el grup de prasugrel que en el de clopidogrel (0,2% versus 0,1%; $p=0,03$). La fitxa tècnica també recull reaccions cutànies (erupcions) i reaccions d'hipersensibilitat, incloent angioedema.

Respecte a la variable principal de seguretat, el sagnat major segons criteris TIMI no relacionat amb cirurgia de bypass, es va observar en el 2,4% dels pacients tractats amb prasugrel enfront de l'1,8% dels pacients que van rebre clopidogrel (HR:1,32; IC95%: 1,03-1,68; $p=0,03$). La incidència d'hemorràgies majors relacionades amb la cirurgia de bypass i les hemorràgies fatals van ser quatre vegades superiors amb prasugrel. No va haver-hi diferències en la taxes d'hemorràgies intracranials notificades entre grups (Taula 2).

Taula 2. Percentatges d'hemorràgies en l'estudi TRITON TIMI 38⁵

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 fatal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	4,19 (1,58-11,11)	0,002
Hemorràgia intracranial	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 IDAC	24 (13,4%)	6 (3,2%)	4,73 (1,90-11,82)	<0,001

IDAC: empelt de derivació de l'artèria coronària.

Contraindicacions⁴

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Hemorràgia patològica activa.
- Història d'ictus o accident isquèmic transitori (AIT).
- Insuficiència hepàtica greu (Child Pugh C).

Precaucions⁴

- Pacients amb alt risc conegut d'hemorràgia, especialment: ≥ 75 anys, pacients amb propensió a hemorràgia (ex. trauma recent, cirurgia recent, hemorràgies gastrointestinals recents o recorrents, o úlcera pèptica activa), pes < 60 kg i pacients amb administració concomitant de medicaments que puguin incrementar el risc d'hemorràgia (anticoagulants orals, clopidogrel, antiinflamatoris no esteroides [AINE], fibrinolítics).
- Cirurgia: s'ha de suspendre el tractament amb prasugrel 7 dies abans de la intervenció. Cal tenir especial consideració abans d'iniciar el tractament amb prasugrel en pacients en els quals no s'ha definit l'anatomia coronària, i la cirurgia IDAC urgent és una possibilitat.
- Pacients amb al·lèrgica coneguda a les tienopiridines (s'han notificat reaccions d'hipersensibilitat, incloent angioedema).
- Prasugrel conté lactosa.

Interaccions amb aliments i medicaments⁴

- Prasugrel pot ser administrat de forma concomitant amb medicaments metabolitzats per l'enzim citocrom P450 (incloent estatines), o medicaments inductors o inhibidors de l'enzim citocrom P450.
- S'ha d'administrar amb precaució quan s'administrin concomitantment fàrmacs que puguin augmentar el risc d'hemorràgies: anticoagulants orals, AINES crònics (incloent inhibidors de la COX-2)

Utilització en grups especials⁴

Pacients d'edat avançada: no es recomana l'ús de prasugrel en ≥ 75 anys, doncs aquests pacients presenten una major sensibilitat a les hemorràgies i una major exposició al metabòlit actiu. Si es decideix utilitzar prasugrel en aquesta població, la dosi de manteniment s'ha d'ajustar a 5 mg al dia.

Pacients pediàtrics: no existeixen dades en menors de 18 anys i per tant no està recomanat el seu ús.

Insuficiència renal: no és necessari realitzar un ajust de dosi en cas d'insuficiència renal, però l'experiència d'ús és limitada en aquesta població.

Insuficiència hepàtica: no és necessari realitzar un ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica de lleu a moderada (Child Pugh A-B), però l'experiència d'ús és limitada en aquesta població. Prasugrel està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child Pugh C).

Embaràs: únicament s'ha d'utilitzar quan el benefici potencial per a la mare justifiqui el risc potencial per al fetus.

Lactància: no es recomana el seu ús.

Costos

Cost incremental

En la **taula 3** es presenten els costos del tractament amb prasugrel enfront de les opcions de tractament actualment disponibles: clopidogrel i ticagrelor.

Atès que la major part del tractament es realitza a nivell ambulatori, s'ha considerat el PVP IVA de les especialitats per al càlcul de costos.

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2013

	Prasugrel	Clopidogrel	Ticagrelor
Presentació	Efient® 10 mg 28 comprimits	Plavix®/Iscover® 300 mg, 30 comprimits Plavix®,/Iscover®/ Clopidogrel EFG 75 mg, 28 comprimits	Brilique® 90 mg, 56 comprimits
Preu envàs (PVP)*	63,38	Presentació 300 mg: 204,3 Presentació: 75 mg: 21,04	89,61
Preu unitari	2,26	6,81 (300 mg) 0,75 (75 mg)	1,60
Posologia	DC: 60 mg DM: 10 mg c/24h	DC: 300-600 DM: 75 mg c/24h	DC: 180 mg DM: 90 mg c/12h
Cost dia	DC: 13,56 DM: 2,26	DC: 6,81-13,62 DM: 0,75	DC: 3,20 DM: 3,20
Cost tractament anual	838,46	280,56-287,37	1171,2
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	+551,09 a +557,9 enfront de clopidogrel -332,74 enfront de ticagrelor		

Abreviatures: **DC**: dosi de càrrega; **DM**: dosi manteniment

*PVP IVA, consultat en Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, 04 de Febrer 2013. Per a les presentacions d'Iscover®/Plavix® 300 mg preu consultat en BOT plus, 04 de Febrer 2013

Recomanacions d'altres agències avaluadores

En la **taula 4** es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de prasugrel en el tractament dels SCA amb indicació d'ICP.

Taula 4: Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre prasugrel en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Regne Unit	Prasugrel en combinació amb aspirina es recomana com una opció en pacients amb SCA només si: Es necessari realitzar una ICP immediata per IAMEST. S'ha produït una trombosi del stent en pacients en tractament amb clopidogrel. Pacients diabètics ¹¹ .
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (UK)	Categoria Q4: baix nivell d'evidència, baix lloc en terapèutica. Prasugrel pot ser adequat per a un limitat nombre de pacients (ex: ICP immediata, pacients amb trombosi del stent malgrat tractament amb clopidogrel). El balanç benefici enfront del risc de sagnat ha de ser valorat individualment ¹² .
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	Ús restringit als pacients que són candidats a rebre la dosi de 10 mg/dia. Es disposa de tractaments alternatius a un cost d'adquisició inferior ¹³ .
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).	Canadà	No recomana el seu ús, a causa de limitacions en el disseny de l'estudi principal i a la major taxa d'hemorràgies detectades en el grup de pacients tractats amb prasugrel ¹⁴ .

Conclusions de l'anàlisi comparatiu

L'anàlisi comparatiu que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre prasugrel i clopidogrel.

No es disposa de dades procedents de comparacions directes entre prasugrel i altres alternatives d'antiagregació actualment disponibles: ticagrelor i clopidogrel a dosis elevades.

1. Eficàcia

Prasugrel és un nou inhibidor de l'ADP que presenta una major potència antiagregant que l'opció més utilitzada fins al moment (clopidogrel 300 mg).

Ha demostrat major eficàcia que clopidogrel 300 mg en la reducció de la mortalitat cardiovascular, l'IAM i l'íctus en pacients amb SCA que eren candidats a ICP. Els pacients que poden obtenir major benefici del tractament amb prasugrel, identificats a partir de les anàlisis de subgrups exploratoris, són els pacients diabètics i els pacients amb IAM i elevació del segment ST. No es van observar diferències en les variables secundàries de mortalitat global i mortalitat cardiovascular.

Conclusió: superior.

2. Seguretat

Els pacients que reben prasugrel presenten un major

risc de patir hemorràgies, especialment: hemorràgies majors no relacionades amb cirurgia de bypass, hemorràgies relacionades amb cirurgia de bypass, hemorràgies fatals i hemorràgies majors i menors. Tanmateix, en l'assaig pivotal es van notificar un major nombre de neoplàsies de còlon en el grup de pacients tractats amb prasugrel.

Prasugrel presenta un menor risc d'interaccions i de variabilitat interindividual que clopidogrel.

No es disposa de dades sobre eficàcia i seguretat de prasugrel en pacients que ja han rebut una dosi de clopidogrel.

Conclusió: inferior.

3. Pauta

Tant prasugrel com clopidogrel s'administren una vegada al dia en combinació amb AAS. Ambdós són inhibidors irreversibles del receptor de l'ADP i requereixen similar temps d'espera abans de cirurgia.

Conclusió: similar.

4. Cost

Conclusió: cost superior a clopidogrel i inferior a ticagrelor.

Conclusions

En l'actualitat no es disposa d'informació suficient capaç de caracteritzar de manera inequívoca el grup de pacients que a priori podria beneficiar-se en major grau del tractament amb prasugrel.

Degut al fet que l'evidència científica disponible sobre prasugrel procedeix d'un únic assaig clínic, a l'absència de dades sobre seguretat en condicions de pràctica clínica habitual, a la menor experiència d'ús i al seu elevat impacte pressupostari, sembla raonable establir certes reserves a la utilització de prasugrel.

Aquestes reserves, establertes per consens clínic, apunten a recomanar preferentment aquest fàrmac en els pacients amb alt risc trombòtic i baix risc hemorràgic, caracteritzats d'acord amb els criteris següents:

Alt risc trombòtic:

- Tot pacient amb síndrome coronària aguda amb elevació d'ST (SCAEST) malgrat portar doble tractament antiagregant, candidat a ICP.
- Pacients diabètics amb SCAEST, candidats a ICP.
- Pacients amb SCAEST i infart extens, candidats a ICP*.
- Pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació d'ST (SCASEST) amb risc moderat-alt segons l'escala GRACE (puntuació >109), candidats a ICP.

Baix risc hemorràgic segons criteris clínics[§] i/o CRUSADE score ≥ 41 [†]

- <75 anys.
- >60 kg.
- Sense antecedents d'hemorràgia intracranial.
- Sense sospita d'hemorràgia activa.
- Sense tractament amb anticoagulants orals o hepatopatia.

Aquestes recomanacions estan subjectes a revisió en funció de la disponibilitat de nova informació sobre eficàcia i seguretat i una major experiència d'ús.

* IAM amb elevació del segment ST de V1-4 o més derivacions, sent l'elevació de V2-3 com a mínim $\geq 0,2$ mV en homes ≥ 40 anys, $\geq 0,25$ mV en homes < 40 anys i $\geq 0,15$ mV en dones.

[§]S'han de donar totes les condicions

[†]En cas d'SCASEST.

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

Annex I. Taula d'evidència

INFORME DE PRASUGREL: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p / intervals de confiança)	Comentaris (#)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Wiviott et al. 2007 The New England Journal of Medicine.</p> <p>Estudi TRITON TIMI 38</p>	<p>EC, multicèntric, internacional, distribució aleatòria, doble cec i comparat amb clopidogrel.</p> <p>Objectiu: Determinar si prasugrel és superior a clopidogrel en la prevenció d'esdeveniments vasculars i mort en pacients amb síndrome coronària aguda (SCA) i ICP programada.</p>	<p>N= 13.608 pacients amb SCA i ICP programada.</p> <p>Criteris d'inclusió: Pacients amb diagnòstic d'SCA i ICP programada. Els pacients amb AI/SCAEST havien de complir els següents criteris: símptomes d'isquèmia de durada \geq 10 minuts en les 72 hores pre-aleatorització, risc escala TIMI \geq3, i una desviació del segment ST de \geq1 mm o nivells elevats de marcadors cardíacs suggestius de necrosi. Els pacients amb SCAEST es podien incloure en les 12 hores després de l'inici dels símptomes si eren candidats a ICP o bé en els 14 dies després de rebre tractament mèdic per IAMST.</p> <p>Criteris d'exclusió: Risc de sagnat incrementat, anèmia, trombocitopènia, antecedents de signes patològics intracranials, utilització de tienopiridines en els cinc dies previs.</p>	<p>PRA DC: 60 mg DM: 10 mg bid (n=6813)</p> <p>CLO DC: 300 mg DM: 75mg qd (n=6795)</p> <p>Tots els pacients van rebre concomitantment AAS (DM recomanada: 75-162 mg). L'anatomia coronària s'havia de conèixer abans de l'aleatorització en tots els pacients amb IAI/SCAEST o en aquells inclosos després de rebre tractament mèdic per SCAEST. El fàrmac d'estudi devia ser administrat el més aviat possible després de l'aleatorització.</p> <p>Període mitjà de tractament: 14,5 mesos.</p>	<p>Eficàcia: Variable principal: Variable combinada de mort CV, IAM o ictus.</p> <p>Variables secundàries: Variable combinada de mort CV, IAM o revascularització urgent del vas diana (30 i 90 dies) Trombosi del stent. Variable combinada de: mort CV, IAM, ictus o rehospitalització per esdeveniment cardíac isquèmic.</p> <p>Seguretat: Variable principal: hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass segons criteris TIMI.</p> <p>Variables secundàries: Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass segons criteris TIMI amb risc vital. Sagnat major o menor.</p>	<p>Eficàcia: Anàlisi per ITT</p> <p>Variable principal: . Mort CV+ IAM+ictus -TIC: 9,9% -CLO: 12,1% (P<0,001)</p> <p>Variables secundàries: . IAM -PRA: 7,3% -CLO: 9,5% (P<0,001) . Mortalitat CV -PRA: 2,1% -CLO: 2,4% (P=0,31) . Ictus -PRA: 1,0% -CLO: 1,0% (P=0,93) - Mortalitat global -PRA: 3,0% -CLO: 3,2% (P=0,64)</p> <p>Seguretat: Variable principal: . Hemorràgia major no relacionada amb bypass TIMI: -PRA: 2,4% -CLO: 1,8% P=0,03</p> <p>Variables secundàries: . HIC -PRA: 0,3% -CLO: 0,3% P=0,74</p> <p>Hemorràgia fatal: -PRA: 0,4% -CLO: 0,1% P=0,002</p> <p>Hemorràgia major o menor: -PRA: 5,0% -CLO: 3,8% P=0,002</p> <p>Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass: -PRA: 13,4% -CLO: 3,2% P<0,001</p>	<p>Comparador: És adequat donat que la doble teràpia AAS+clopidogrel constitueix fins al moment el tractament d'elecció. Actualment es recomanen DC de clopidogrel superiors a les utilitzades en aquest estudi.</p> <p>Altres biaixos o limitacions trobades: Els pacients inclosos eren relativament joves i de baixa gravetat (Killip II). La definició d' IAM emprada incloïa IAM clínics i aquells únicament determinats a partir de marcadors bioquímics.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Doble Cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cec apropiat: 1</p>

AI: angina inestable; AIT:accident isquèmic transitori; bid: dos vegades al dia; ClCr: aclariment de creatinina; CLO: clopidogrel; CV: cardiovascular; DC: dosi de càrrega; DM: dosi de manteniment; EC: assaig clínic; IAM: infart agut de miocardi; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST;ICP: intervenció coronària percutània; SCA: síndrome coronària aguda; SCAEST: síndrome coronària aguda amb elevació del segment ST; SCAEST: síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST; TIC: ticagrelor.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

Aplicabilitat dels estudis: adequació del comparador, la/les variable/s de mesura i el/s criteris d' inclusió i exclusió.

Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE PRASUGREL: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
	PRASUGREL	CLOPIDOGREL	
RAM MÉS RELLEVANTS	RAM totals i no relacionats amb hemorràgia		
	Reaccions adverses greus no hemorràgiques	22,5%	22,8%
	Trombocitopènia	0,3%	0,3%
	Neutropènia	<0,1%	0,2%
	Neoplàsies de colon	0,2%	0,1%
	Hemorràgies		
	Hemorràgia major no relacionada amb bypass	2,4%	1,8%
	Segons criteris TIMI	0,4%	0,1%
	Hemorràgia fatal	0,3%	0,3%
	Hemorràgia intracranial	13,4%	3,2%
Hemorràgia major relacionada amb IDAC	5,0%	3,8%	
TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RAM (no hemorràgics)	4,7%	5,0%

Annex II. Taula de seguretat

		PRASUGREL	CLOPIDOGREL
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA <i>(Existeix informació en els grups següents?)</i> <i>(Font: Fitxa Tècnica)</i>	Nens (SÍ/NO)	NO. No hi ha dades disponibles en >18 anys.	NO. Clopidogrel no s'ha d'utilitzar en nens per motius d'eficàcia .
	Ancians (SÍ/NO)	SÍ. No recomanat en >75 anys. Si s'ha d'administrar, ajustar la dosi a 5 mg/d.	SÍ (no es necessari un ajust de dosi)*.
	Embaràs (SÍ/NO)	NO. No existeixen dades en dones embarassades. Valorar benefici-risc.	NO. No existeixen dades en dones embarassades No es recomana el seu ús.
	Lactància (SÍ/NO)	NO. No es recomana el seu ús.	NO. Es desconeix si clopidogrel s'excreta en la llet humana. Como a mesura de precaució, interrompre la lactància.
	Insuficiència renal (SÍ/NO)	SÍ. No es necessari realitzar un ajust de dosi en cas de insuficiència renal, però l'experiència d'ús es limitada en aquesta població.	SÍ. Experiència limitada. Utilitzar amb precaució.
	Insuficiència hepàtica (SÍ/NO)	SÍ. No és necessari realitzar un ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica de lleu a moderada (Child Pugh A-B), però l'experiència d'ús és limitada en aquesta població. Prasugrel està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child Pugh C).	L'experiència terapèutica en pacients amb malaltia hepàtica moderada que poden presentar diàtesi hemorràgica és limitada. Clopidogrel està contraindicat en insuficiència hepàtica greu.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> - Prasugrel pot ser administrat de forma concomitant amb medicaments metabolitzats per l'enzim citocrom P450 (incloent estatines), o medicaments inductors o inhibidors de l'enzim citocrom P450. - S'ha d'administrar amb precaució quan s'administren concomitantment fàrmacs que puguin augmentar el risc d'hemorràgies: anticoagulants orals, AINES crònics (incloent inhibidors de la COX-2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel és parcialment metabolitzat al seu metabòlit actiu en el CYP2C19. Seria d'esperar que l'ús de medicaments que inhibeixen l'activitat d'aquest enzim donessin lloc a una reducció dels nivells del metabòlit actiu de clopidogrel. La rellevància clínica d'aquesta interacció és incerta. Com a precaució s'ha de desaconsellar l'ús concomitant d'inhibidors, forts o moderats del CYP2C19 (omeprazol i esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina i cloranfenicol). - Omeprazol, esomeprazol: En estudis clínics i observacionals, s'han comunicat dades inconsistentes sobre les implicacions clíniques d'aquesta interacció farmacocinètica (PK)/ farmacodinàmica (PD) en termes d'esdeveniments cardiovasculars majors. Com a precaució s'ha de desaconsellar l'ús concomitant d'omeprazol o esomeprazol.

Annex II. Taula de seguretat

		PRASUGREL	CLOPIDOGREL
EFFECTE DE CLASSE	Efectes adversos i/o interaccions pròpies del grup terapèutic	Hemorràgies	Hemorràgies
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració.	No	No
PLA DE RISCOS I ALERTES SEGURETAT	(Font: EPAR, AEMPS)	Pla de riscos de l'EMA	Existeix una nota informativa sobre riscos de medicaments per a professionals sanitaris de l'AEMPS (ref: 2010/04. 26 d'abril de 2010 ,correcció de 27 d'abril de 2010) sobre la interacció de clopidogrel amb els inhibidors de la bomba de protons.
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	(Font: estudis post-comercialització, ECA a llarg termini, estudis de seguiment dels ECA, EPAR).	-	-
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	A partir dels criteris especificats en els apartats anteriors (superior, semblant, inferior).	Inferior	-

* Segons fitxa tècnica (Iscover®): En pacients majors de 75 anys, el tractament amb clopidogrel s'ha d'iniciar sense administrar dosi de càrrega.

AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; ECA: estudi clínic aleatoritzat; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European public assesment report; RAM: reacció adversa a medicament



BIBLIOGRAFIA

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
2. 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;127(4):e362-425.
3. Fitxa tècnica Prasugrel (Efient®). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf
4. 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;357:2001-15.
5. Efient. European Public Assessment Report (EPAR). EMEA/H/000984. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000984/WC500021973.pdf
6. 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;118(16):1626-36.
7. 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;373:723-31.
8. Serebruany VL. Mortality in the TRITON trial: update from the FDA prasugrel action package. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1356-7.
9. Prasugrel. Revised Secondary CDTL Review. Rockville, MD (US): Centre for Drug Evaluation and Research. Division of Cardiovascular and Renal Products. Food and Drug Administration (FDA); 2009.
10. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary. Intervention NICE technology appraisal guidance. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009.
11. Prasugrel (Efient®) for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention. Keele (United Kingdom): Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC); 2010.
12. Prasugrel 5 and 10mg tablets (Efient®) 562/09. Glasgow (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SCM). NHS Scotland; 2009.
13. Prasugrel Hydrochloride resubmission (Effient-Eli Lilly Canada Inc.) Indication: Acute Coronary Syndrome. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH); 2012.

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

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

Cita d'aquest document:
Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Prasugrel. Coadministrat amb àcid acetilsalicílic, per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb síndrome coronària aguda sotmesos a intervenció coronària percutània primària o ajornada. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 22721-2013