

**FEM**Ficha de
Evaluación de
Medicamentos

2013; (9)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-09>**Ticagrelor**

APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO

Ticagrelor (DCI)

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Brilique® (AstraZeneca AB)

GRUPO TERAPÉUTICO

B01AC - Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina

RESUMEN

- Ticagrelor es un antiagregante plaquetario oral que, administrado conjuntamente con AAS, se ha autorizado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo, incluyendo los controlados con tratamiento médico y los sometidos a intervención coronaria.

- Ticagrelor, asociado a AAS, demostró una reducción significativa de la tasa combinada de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) frente a clopidogrel. No incrementa el riesgo de hemorragias mayores ni mortales, aunque se asocia a mayor incidencia de otras hemorragias, disnea, aumento de creatinina sérica o ácido úrico y de abandonos.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- Reservar la utilización de ticagrelor (junto con AAS) en pacientes con síndrome coronario agudo, alto riesgo trombotico y bajo riesgo hemorrágico, resistentes a clopidogrel y con contraindicación o precauciones frente a prasugrel.

Esta ficha revisa la evaluación de ticagrelor en síndrome coronario agudo. Para más información [ver el informe asociado](#).

¿QUÉ ES TICAGRELOR?

Ticagrelor es un antagonista selectivo y reversible del adenosin bifosfato (ADP), que bloquea la agregación plaquetaria inducida por el ADP.

Administrado junto a AAS, ha sido autorizado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo o SCA (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) (1).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un tratamiento de primera línea en todos los casos de SCA. En primer lugar, ante un diagnóstico probable de SCA y salvo que exista contraindicación, se recomienda administrar de forma inmediata AAS o en caso de contraindicación o hipersensibilidad, clopidogrel. Tras confirmar el diagnóstico o en pacientes con riesgo medio-alto, se recomienda asociar AAS y clopidogrel durante al menos 12 meses como medida preventiva secundaria (2-7).

En los últimos años se han desarrollado nuevos antiagregantes plaquetarios como prasugrel y ticagrelor. El prasugrel se recomienda como alternativa a clopidogrel en pacientes de riesgo con SCA candidatos a ICP, cuando ésta es inmediata (SCACEST) o en los que presentan trombosis del stents y/o diabetes mellitus (4-7).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

La eficacia y seguridad de ticagrelor en la prevención

de eventos tromboembólicos se han evaluado en un ECA, fase III, doble ciego, doble enmascarado y de grupos paralelos, frente a clopidogrel como comparador activo y con una duración de 12 meses (PLATO) (8). Incluyó 18.624 pacientes con síntomas de SCA. Se comparó ticagrelor (dosis de carga 180mg seguida de 90mg dos veces al día como mantenimiento) con clopidogrel (dosis de carga 300-600mg y 75mg una vez al día como mantenimiento) ambos en combinación con AAS (75-100mg/día).

La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (análisis por ITT). Como variables secundarias, se evaluaron cada una de las anteriores de forma individualizada y la mortalidad total.

Las variables de seguridad fueron las hemorragias mayores y hemorragias de otro tipo: mortal, intracranial, etc.

También se realizó un análisis por subgrupos en función del tipo de SCA, estrategia de tratamiento factores de riesgo asociados, etc.

No se dispone de estudios comparativos directos entre ticagrelor y prasugrel, pero sí de una comparación indirecta ajustada (metanálisis) que se basa en los resultados de los principales ensayos de ticagrelor y prasugrel frente a clopidogrel (9).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

En el estudio PLATO (8), ticagrelor obtuvo una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 1,9% en la variable principal compuesta, comparado con clopidogrel (9,8% vs. 11,7% a los 12 meses; HR=0,84; IC95%: 0,77 a 0,92; p<0,001). El número de pacientes necesarios a tratar (NNT) para evitar un evento es de 53 (IC95%: 36 a 100).

Ticagrelor mostró beneficio significativo en las variables secundarias de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y mortalidad total; pero no en el ictus. La incidencia de trombosis del stent fue significativamente menor con ticagrelor que con clopidogrel (1,3% vs 1,9%; $p=0,009$). Sin embargo el análisis de subgrupos realizado en los pacientes tratados en EEUU, mostraron resultados favorables a clopidogrel.

Tras el metanálisis de comparaciones indirectas (9), ticagrelor no mostró diferencias frente a prasugrel, en la tasa combinada de eventos cardiovasculares (OR=0,98; IC95%: 0,86 a 1,13; $p=0,086$), ni en el análisis individualizado de sus componentes: mortalidad total, ictus e IM ($p > 0,05$). Sin embargo, prasugrel se asoció a menor riesgo de trombosis del stent (OR= 0,64 IC95%: 0,43 a 0,93; $p=0,02$).

Existen ciertas limitaciones en la aplicabilidad de estos resultados. En el estudio PLATO, la variabilidad de la dosis de carga de clopidogrel, la inclusión de pacientes relativamente jóvenes y de baja gravedad (Killip \leq II), la finalización prematura del tratamiento (antes de los 12 meses) en algunos casos, o la inclusión de pacientes previamente tratados con clopidogrel (8). Por su parte, las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes incluidos en el metanálisis, el tratamiento previo con clopidogrel y la definición de las variables también dificultan la interpretación de sus resultados (9)

¿Y SU SEGURIDAD?

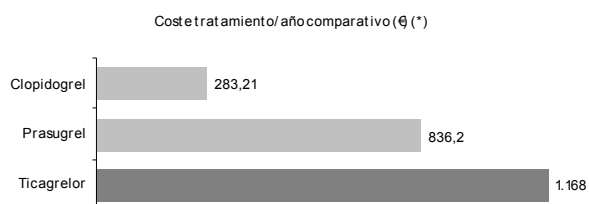
En el estudio PLATO (8) no se detectaron diferencias en la tasa de hemorragias mayores entre ticagrelor y clopidogrel: 11,6% vs 11,2% (HR=1,04; IC95%: 0,95 a 1,13; $p=0,43$), ni en el total de hemorragias mortales: 0,35% vs 0,3% (HR=0,87; IC95%: 0,48 a 1,59; $p=0,66$). Las hemorragias intracraniales fueron numéricamente superiores en pacientes tratados con ticagrelor, 0,3% vs 0,2%, aunque sin significación estadística: (HR=1,87; IC95%: 0,98 a 3,58; $p=0,06$); aunque sí fue significativa en las hemorragias intracraniales mortales (0,1% vs 0,01%, $p=0,02$), hemorragias mayores no relacionadas con IDAC (4,5% vs 3,8%, $p=0,03$) y en la variable compuesta de hemorragia mayor y menor (16,1% vs 14,6%, $p=0,008$). La disnea se identificó con mayor frecuencia en el grupo de ticagrelor (13,8% vs 7,8%, $p < 0,001$), así como los abandonos por efectos adversos (7,4% vs 6,0%; $p < 0,001$). También se detectaron incrementos significativos de los niveles plasmáticos de creatinina y ácido úrico con ticagrelor (10).

Ticagrelor se ha asociado con menor riesgo de hemorragia mayor que prasugrel (OR=1,43; IC95%: 1,10 a 1,85; $p=0,007$), si bien, en los casos no relacionados con IDAC, el riesgo de hemorragia mayor fue similar para ambos (OR=1,06; IC95%: 0,77 a 1,45; $p=0,34$) (9).

No se dispone de datos sobre la seguridad de ticagrelor a largo plazo (>12 meses).

Cabe señalar que los pacientes con mayor riesgo de bradicardia y de hemorragia, no se incluyen en el estudio PLATO (8) y que la definición de hemorragia no era homogénea en los estudios incluidos en el metanálisis (9), lo que dificulta la comparación de estos resultados.

¿CUÁNTO NOS CUESTA?



(*) Dosis de mantenimiento. PVP (IVA). Fuente: BOTPlus2.0. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (actualizado 18 de junio de 2013)

El coste anual del tratamiento con ticagrelor es superior al de prasugrel y muy superior al de clopidogrel. El coste incremental por evento evitado (muerte por causa cardiovascular, ictus o IAM) con ticagrelor, considerando el NNT=53 (36 a 100), frente a clopidogrel alcanzaría los 47.000 € (31.000 a 88.000 €).

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Los antiagregantes plaquetarios constituyen el tratamiento de primera línea en el SCA. Clopidogrel se recomienda habitualmente como antiagregante de elección en pacientes con hipersensibilidad al AAS y, en segunda línea, asociado a AAS. Prasugrel asociado a AAS se propone en lugar de clopidogrel, en determinados pacientes de riesgo con SCA candidatos a ICP, cuando ésta es inmediata (SCACEST) o en trombosis del stents y/o diabetes mellitus (4-7); sin embargo, debido a su mayor riesgo de hemorragia, debe evitarse en pacientes con antecedentes de ictus, mayores de 75 años y/o con peso inferior a 60 Kg (6,7).

El lugar en terapéutica de ticagrelor es difícil de establecer debido a la falta de comparaciones directas con las nuevas estrategias antiagregantes (prasugrel, clopidogrel dosis altas). Ticagrelor demostró más eficacia que clopidogrel (ambos combinados con AAS) en la reducción de la tasa combinada de IM, muerte cardiovascular e ictus. La tasa de hemorragias fue similar a clopidogrel, aunque se detectó mayor riesgo de determinados tipos de hemorragias. La incidencia de otras reacciones adversas puede comprometer el seguimiento del tratamiento (8).

Ticagrelor se administra dos veces al día, clopidogrel y prasugrel una vez al día. Teniendo en cuenta que sólo se dispone de un ensayo con comparador activo (clopidogrel), la ausencia de datos sobre su seguridad a largo plazo (>12 meses) y su elevado impacto presupuestario, parece razonable establecer ciertas reservas a la utilización de ticagrelor en el SCA; considerando que (combinado con AAS) podría **aportar en situaciones concretas**, preferentemente en pacientes con alto riesgo trombotico y bajo riesgo hemorrágico resistentes a clopidogrel y con contraindicación o precauciones de uso con prasugrel.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Brilique -EMEA/H/C/001241 - WS/0292. Ficha técnica. EMA.
- 2.- Unstable angina and NSTEMI. NICE Clinical Guideline 94; march 2010. NHS. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- 3.- Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. No 93; february 2013. SIGN. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/>
- 4.- Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the ESC. European Heart Journal. 2011; 32: 2999-3054.
- 5.- Wright et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). A Report of the ACCF/AHA Task Force on Practice Guideline. J American Coll Cardiol. 2011; 57(19): 1920-59.
- 6.- Steg G et al. 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 ESC. Eur Heart J. 2012; 33:2569-2619.
- 7.- O'Gara PT et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013; 127(17): 529-55.
- 8.- Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;362 (11):1045-57.
- 9.- Biondi-Zoccai G et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. Int J Cardiol 2011; 150(3): 325-31. 2010.08.035).
- 10.- EMA/7143/2011. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Brilique. INN: ticagrelor. Procedure No. EMEA/H/C/1241. EMA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

Este documento puede citarse como: Ticagrelor. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2013 [Consultado fecha]; (9); [2p.] <http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-09> Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/CADIME_FEM_1309_TICAGRELOR.pdf