



Ticagrelor

Ticagrelor

Centro Andaluz de Documentación
e Información de Medicamentos
(CADIME)

**Informes de Evaluación de
Medicamentos**

Ticagrelor

INFORME (9)

2013

TICAGRELOR

Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, elaborados por el CADIME, tienen el objetivo de servir como herramienta de apoyo a la toma de decisiones para clínicos y gestores, mediante la revisión, evaluación y síntesis de la información científica relativa a los resultados clínicos y económicos de los nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.

www.cadime.es

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

CADIME:

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M^a del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M^a Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

Revisores externos: Mariola Caraballo Camacho. Farmacéutica de Atención Primaria. Unidad de Gestión Clínica Farmacia Atención Primaria Sevilla. Distrito Sanitario Sevilla.

Fecha de finalización del informe: noviembre de 2013

ISSN: 2255-4491

DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-09>

Este documento puede citarse como: Ticagrelor. Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: ^(*)]; (9): [45 p.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-09>. Disponible en: <http://www.cadime.es/es/informe.cfm?iid=70>

^(*): Fecha de consulta del informe

Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	12
OBJETIVOS	19
METODOLOGÍA.....	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN.....	31
ANÁLISIS COMPARATIVO	33
LUGAR EN TERAPÉUTICA	35
ANEXOS.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	45

Listado de abreviaturas

ECA: ensayo clínico aleatorio.

EMA: European Medicines Agency.

EPAR: European Public Assessment Report.

PB: placebo.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: SCA con elevación del segmento ST

SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST

IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

IMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST

ICP: intervención coronaria percutánea

IDAC: injerto de derivación de arteria coronaria

PLATO: PLATelet Inhibition And Patient Outcomes

Resumen

Ticagrelor es un antiagregante plaquetario oral que, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), se ha autorizado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo (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).

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un tratamiento de primera línea en el SCA, siendo de elección el AAS y/o clopidogrel, en la mayoría de los pacientes. El prasugrel se ha propuesto, salvo contraindicación, como alternativa a clopidogrel, en determinados pacientes candidatos a ICP o con trombosis del stents y/o diabetes mellitus.

Ticagrelor es un antagonista selectivo y reversible de los receptores del adenosín difosfato (ADP), utilizando un lugar de unión al receptor diferente al de clopidogrel. No requiere activación metabólica.

El objetivo principal de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de ticagrelor (combinado con AAS) en el tratamiento del síndrome coronario agudo frente a clopidogrel (combinado con AAS). Como objetivos secundarios, asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de ticagrelor en el síndrome coronario agudo e identificar qué lugar ocupa en el tratamiento de esta enfermedad.

La metodología de evaluación se ha llevado a cabo según el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

La eficacia y seguridad de ticagrelor (conjuntamente con AAS), en la prevención de eventos vasculares en pacientes con SCA se ha evaluado en un único ECA, doble ciego (PLATO), de grupos paralelos frente a clopidogrel, como comparador activo, y ASS. Se incluyeron pacientes con síntomas de SCA en las 24 horas previas al ingreso

y candidatos a tratamiento médico o intervencionista (ICP o IDAC). Se excluyeron pacientes que habían recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas.

La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus. La variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia mayor.

No se han publicado comparaciones directas entre ticagrelor y las nuevas estrategias antiagregantes recomendadas (clopidogrel a dosis altas o prasugrel).

Ticagrelor en combinación con AAS demostró reducir la tasa de eventos cardiovasculares (combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) en pacientes con síndrome coronario agudo. RAR del 1,9% anual frente a clopidogrel (HR=0,84; [IC 95% 0,77 a 0,92]; p=0,0003) con una NNT de 53 (IC 95% 36 a 100).

En el análisis de subgrupos no se ha podido determinar su posible beneficio sobre la mortalidad global en pacientes con SCASEST sometidos a ICP (los más habituales en la práctica clínica).

No se han detectado diferencias significativas en la tasa de hemorragias mayores entre ticagrelor y clopidogrel: 11,6% vs 11,2% (HR=1,04; IC 95% 0,95 a 1,13), ni en el total de hemorragias mortales: 0,35% vs 0,3% (HR=0,87; IC 95% 0,48 a 1,59). Aunque las hemorragias intracraneales fueron numéricamente superiores en los pacientes tratados con ticagrelor que en los tratados con clopidogrel (0,3% vs. 0,2%), sólo se alcanzó la significación estadística en el caso de hemorragias intracraneales mortales (0,1% vs 0,01%, p=0,02). Asimismo, se detectaron más hemorragias mayores no relacionadas con IDAC: 4,5% vs 3,8% (HR=1,19; IC95% 1,02 a 1,38) y en la variable compuesta de hemorragia mayor y menor definida por el estudio: 16,1% vs 14,6% (HR=1,11; IC95% 1,03 a 1,20).

Además de las hemorragias, los principales efectos adversos detectados en los grupos de ticagrelor y clopidogrel fueron: disnea (13,8% vs 7,8%), cefalea (6,5% vs 5,8%), epistaxis (6,0% vs 3,45%) y pausas ventriculares o bradicardia (sobre todo al inicio del tratamiento). En el grupo de ticagrelor también se detectaron incrementos significativos de los niveles plasmáticos de creatinina y ácido úrico (p<0.001).

El porcentaje de abandonos por efectos adversos con ticagrelor fue mayor que con clopidogrel (7,4% vs 6,0%; p<0,001).

El uso de ticagrelor está contraindicado en ficha técnica (entre otros) en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, con insuficiencia hepática moderada-grave y en caso de uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (ej. ketoconazol, claritromicina, atazanavir, ritonavir). Además se recomienda monitorizar la función renal durante el tratamiento.

No se dispone de datos de utilización a largo plazo (>12 meses de tratamiento).

Ticagrelor se administra dos veces al día, a diferencia de clopidogrel y prasugrel que se administran una vez al día. Aunque su efecto antiagregante desaparece antes que el de otros antiagregantes irreversibles, de acuerdo con su ficha técnica requiere el mismo tiempo de espera antes de cirugía. La duración máxima del tratamiento con ticagrelor son 12 meses.

El coste anual del tratamiento con ticagrelor (1.168 €) es superior al de prasugrel (836 €) y muy superior al de clopidogrel (280 a 286 €), con un coste incremental por evento evitado (muerte cardiovascular infarto de miocardio o ictus) con respecto a clopidogrel de más de 45.000 € (31.000 a 88.000 €)

Ante la ausencia de comparaciones directas entre ticagrelor y prasugrel o clopidogrel a dosis altas, la ausencia de datos sobre seguridad en condiciones de práctica clínica habitual, la menor experiencia de uso, y su elevado impacto presupuestario parece razonable establecer ciertas reservas a su utilización. Se considera que ticagrelor (combinado con AAS) **aporta en algunas situaciones concretas** en el tratamiento antiagregante de pacientes con SCA, con alto riesgo trombótico y bajo riesgo hemorrágico, resistentes a clopidogrel y con contraindicación o precauciones de uso con prasugrel.

Summary

Ticagrelor is an oral platelet aggregation inhibitor which, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), has been licensed for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndromes or ACS (unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST elevation myocardial infarction [STEMI]) including patients managed medically and those who are managed with percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery by-pass grafting (CABG).

Antiplatelet agents are considered first-line treatment for ACS, thus, for most patients the treatment of choice is ASA and/or clopidogrel. Prasugrel has been proposed, unless there is a contraindication, as an alternative to clopidogrel, in certain patients intended for PCI or with stent thrombosis and/or diabetes mellitus.

Ticagrelor is a reversible, selective antagonist of the adenosine diphosphate (ADP) receptors, using a different receptor binding site to clopidogrel and does not require metabolic activation.

The main aim of this report is to assess the efficacy and safety of ticagrelor (combined with ASA) in the treatment of acute coronary syndrome compared with clopidogrel (combined with ASA). Secondary objectives include the rating of the added therapeutic value of ticagrelor in acute coronary syndrome and determine its place in the therapy of this disease.

The evaluation methodology has been carried out according to the Standard Operating Procedure of the Joint Committee of Evaluation of New Drugs (Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos).

Efficacy and safety of ticagrelor (combined with ASA) in the prevention of vascular events in patients with ACS has been evaluated in one single randomised clinical trial, PLATO, a double-blind, parallel group study that compared ticagrelor with clopidogrel, as active comparator, and ASA. The trial enrolled patients with ACS within 24 hours prior to admission, including patients planned for invasive management (PCI or CABG)

and those intended for medical management. Patients who received fibrinolytic therapy within 24 hours of randomisation were excluded.

The primary efficacy endpoint was the composite of death from vascular causes, myocardial infarction and stroke. The primary safety endpoint was time to first occurrence of any total major bleeding event.

No direct comparisons between ticagrelor and the new recommended antiplatelet strategies (clopidogrel at high doses or prasugrel) have been published.

Ticagrelor in combination with ASA has proved to reduce the rate of cardiovascular events (composite of death from vascular causes, myocardial infarction and stroke) in patients with acute coronary syndrome. Absolute RR 1.9% per year compared with clopidogrel (HR 0.84 [95%CI 0.77 to 0.92], $p=0.0003$) with a NNT of 53 (95%CI 36 to 100)

Subgroup analyses have failed to determine its possible benefit on overall mortality in patients with non-ST elevation ACS undergoing PCI (the most common in clinical practice).

No significant differences have been observed between ticagrelor and clopidogrel in the rates of major bleedings: 11.6% vs 11.2% (HR=1.04; 95%CI 0.95 to 1.13), nor in the overall rates of major fatal bleedings: 0.35% vs 0.3% (HR=0.87; 95%CI 0.48 to 1.59). Although intracranial bleedings were numerically higher in patients with ticagrelor (0.3% compared with 0.2% with clopidogrel), the higher incidence was only observed in major fatal bleedings (0.1% vs 0.01%, $p=0.02$). In addition, more major bleedings unrelated to CABG, were found: 4.5% vs 3.8% (HR=1.19; 95%CI 1.02 to 1.38), and in the composite endpoint combining major and minor bleedings: 16.1% vs 14.6% (HR=1.11; 95%CI 1.03 to 1.20).

In addition to bleedings, the main adverse events detected in the ticagrelor and clopidogrel groups were: dyspnoea (13.8% vs 7.8%), headache (6.5% vs 5.8%), epistaxis (6.0% vs 3.45%) and ventricular pauses or bradycardia (especially at the beginning of treatment). Significant increases in plasma levels of creatinine and uric acid ($p<0.001$) were also detected.

The rate of drug discontinuations due to adverse events was higher with ticagrelor than with clopidogrel (7.4% vs 6.0%; $p < 0.001$).

The use of ticagrelor is contraindicated in data sheet (among others) in patients with history of intracranial haemorrhage, with moderate to severe hepatic impairment and in case of concomitant use of CYP3A4 inhibitors (for example, ketoconazole, clarithromycin, atazanavir, ritonavir). Furthermore, renal function monitoring is recommended during treatment.

There are no data available concerning long-term administration (>12 month treatment).

Ticagrelor is administered twice daily, in contrast to clopidogrel and prasugrel administered once a day. Although its antiplatelet effect disappears before that of other irreversible antiplatelet agents, according to its data sheet the time required of treatment discontinuation before surgery is the same. The maximum duration of the treatment with ticagrelor is 12 months.

The annual cost of treatment with ticagrelor ((€1.168) is superior to that of prasugrel (€836) and far superior to that of clopidogrel (€280 to 286), with an incremental cost per event avoided (cardiovascular death, myocardial infarction or stroke), compared to clopidogrel, of more than €45.000 (€31.000 to 88.000).

In the absence of direct comparisons between ticagrelor and prasugrel or clopidogrel at high doses, the lack of data available on safety in routine clinical practice, less usage experience, and its high budgetary impact, it seems reasonable to set certain reservations regarding its use. Ticagrelor (in combination with ASA) is considered to offer **some added value in specific situations** in the antiplatelet therapy of patients with ACS, with high thrombotic risk and low haemorrhagic risk, resistant to clopidogrel and with contraindication or precautions to the use of prasugrel.

Introducción

Calificación *



Aporta en situaciones concretas

Descripción del medicamento

Nombre genérico: TICAGRELOR (DCI)

Tipo de Novedad: Nuevo principio activo

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina.

Código ATC: B01AC24

Nombre comercial: Brilique®

Laboratorio: AstraZeneca AB

Vía de administración: Oral

Fecha autorización EMA: 03/12/2010

Fecha de autorización en España y procedimiento de registro: 09/02/2011, procedimiento centralizado.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección.






Fecha de comercialización: noviembre, 2011

Presentaciones y precios:

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP (*)
Comprimidos (90 mg) recubiertos con película	56 comprimidos / envase	89,61 € (IVA)

(*) Fuente: BOT Plus 2.0. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [Actualizado 18 de junio de 2013; consultado 18 de julio de 2013].

*

	No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.
	No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.
	Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.
	Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.
	Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

Características del medicamento

Indicaciones clínicas aprobadas

Ticagrelor, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está autorizado para su uso en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con 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).

Posología, forma de administración

El tratamiento con ticagrelor debe iniciarse con una dosis de carga de 180mg y continuar con una dosis de mantenimiento de 90mg dos veces al día. Los pacientes tratados con ticagrelor deben tomar también AAS diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. Tras una dosis inicial de AAS, ticagrelor debe utilizarse con una dosis de mantenimiento de 75-150 mg de AAS.

Puede administrarse con o sin alimentos.

La duración recomendada del tratamiento es de 12 meses a menos que exista alguna contraindicación clínica.

Se puede cambiar a los pacientes previamente tratados con clopidogrel a ticagrelor, pero el cambio desde prasugrel no ha sido estudiado (1).

Condiciones especiales de uso (1)

Pacientes pediátricos: No se conoce la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Embarazo: No se recomienda su uso.

Lactancia: En estudios preclínicos se ha determinado que ticagrelor se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para el lactante.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de dosis. Se recomienda monitorizar la función renal durante su uso. No hay datos disponibles en pacientes en diálisis renal y por lo tanto, no se recomienda su uso en estos casos.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave y por lo tanto su uso en estos pacientes está contraindicado.

Contraindicaciones (1)

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia patológica activa.
- Historial de hemorragia intracraneal.
- Insuficiencia hepática moderada a grave.
- Administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir).

Precauciones (1)

- Pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia, especialmente: pacientes con propensión a las hemorragias (traumatismo o cirugía reciente, trastornos de la coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente, hemorragia patológica activa, historial de hemorragia intracraneal, insuficiencia hepática moderada a grave) y pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos).
- Pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente: suspender el tratamiento 7 días antes de la intervención.
- Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia (pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado o síncope relacionado con bradicardia): estos pacientes fueron excluidos del estudio principal, y por tanto, la evidencia disponible es limitada. También se recomienda precaución en caso de uso concomitante de medicamentos que puedan inducir bradicardia (betabloqueantes, calcioantagonistas, diltiazem, verapamilo, digoxina).
- Pacientes con asma y/o EPOC: ticagrelor se ha asociado a aparición de disnea de intensidad leve o moderada.
- Especialmente en pacientes ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada/grave y en tratamiento concomitante con un ARA: tras haberse detectado aumentos de creatinina durante el tratamiento con ticagrelor, se recomienda monitorización de la función renal al mes de tratamiento y periódicamente de acuerdo con la práctica médica habitual.

- Pacientes con hiperuricemia o artritis gotosa por la posibilidad de incremento de los niveles de ácido úrico. No se recomienda su uso en pacientes con nefropatía por ácido úrico.

Mecanismo de acción

Ticagrelor es un antagonista selectivo y reversible de los receptores del adenosín difosfato (ADP) que actúa sobre el receptor P2Y12 del ADP que puede prevenir la activación y agregación de las plaquetas mediada por ADP. Ticagrelor no se une al mismo lugar que el ADP sino que actúa impidiendo la transmisión de señales (1).

Farmacocinética

Ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana de tmax de 1,5 horas aproximadamente y presenta una biodisponibilidad absoluta media estimada del 36%. No requiere activación previa para ejercer su acción (no es un profármaco). El metabolismo se produce principalmente a través del CYP3A4 y conduce a la formación del principal metabolito del ticagrelor, que también es activo. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente sea por secreción biliar. La semivida es aproximadamente de 7 horas para ticagrelor y 8,5 horas para el metabolito activo (1).

Síndrome coronario agudo

El SCA comprende una serie de signos y síntomas que definen un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda, resultado de una obstrucción arterial coronaria (2,3).

Según su magnitud o el grado de obstrucción arterial, el SCA puede manifestarse con distintas presentaciones clínicas: angina inestable, infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST o muerte cardíaca súbita (2,3).

El mecanismo fisiológico se inicia a través de la fisura o ruptura de una placa de ateroma previamente existente en un vaso coronario, que desencadena la adhesión, activación, agregación plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación. El resultado es la formación de un trombo que puede provocar distintos grados de obstrucción del flujo coronario (3).

La incidencia de SCA en España es inferior a la de otros países europeos. Análogamente a éstos, son más frecuentes los casos con elevación del segmento ST (SCACEST) que sin elevación del segmento ST (SCASEST). Su frecuencia aumenta proporcionalmente en la población de mayor edad, con un marcado predominio de los varones (4,5).

Se ha estimado que en 2013 el número de casos de SCA en la población española será superior a los 100.000, con más de 85.000 hospitalizaciones y una letalidad del 34% a los 28 días. Asimismo, se prevé que en las próximas décadas, se produzca un importante aumento de los casos de SCA, con predominio de los SCASEST (55,8%), debido principalmente a las previsiones de envejecimiento de la población (5).

El SCA es un proceso que puede comprometer la vida del paciente. A pesar de los avances de los últimos años en cuanto al tratamiento del SCA, su pronóstico continúa siendo muy desfavorable, asociándose a un elevado porcentaje de muertes, infartos de miocardio de repetición y/o reingresos hospitalarios (3,6,7). La realización de un diagnóstico y tratamiento rápidos y adecuados son determinantes del resultado del proceso, pudiendo influir de forma decisiva en las complicaciones y la supervivencia de los pacientes (2,3,6).

Para la selección del tratamiento más adecuado, resulta imprescindible realizar un diagnóstico diferencial entre los pacientes con o sin elevación del segmento ST, además de valorar factores decisivos para el pronóstico, como son la sintomatología (características e intensidad), antecedentes de enfermedad isquémica cardíaca, sexo, edad avanzada, gravedad de la angina, duración prolongada del dolor (> 20 min), edema pulmonar (Killip clase \geq II), presencia de hipotensión y arritmia (2,3,6,8).

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento del SCA son: aliviar el sufrimiento del paciente, revertir la isquemia, limitar el tamaño del infarto, reducir la carga de trabajo cardíaco y prevenir y tratar las complicaciones. La estrategia terapéutica del SCA incluye: monitorización intensiva, control de la inestabilidad eléctrica cardíaca, intervenciones agudas invasivas (revascularización coronaria previa angiografía) y terapia farmacológica (3,6,7).

La intervención terapéutica en cada caso se fundamentará en el diagnóstico (tipo y las características) del SCA y los factores de riesgo y evolución de cada paciente. La

valoración del riesgo de los pacientes con SCA debe establecerse a partir de parámetros como: historia clínica (insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica), exploración física (presión arterial, etc.), ECG (permite identificar la elevación del segmento ST) y analítica sanguínea (concentración de creatinina y marcadores enzimáticos cardíacos) (2,3,6,9). En principio, los casos de SCACEST requieren un tratamiento más intensivo y urgente que los de SCASEST, ya que en el primer caso, el tiempo que transcurre hasta la intervención resulta más crítico en su evolución y desenlace (6,7).

Las opciones de tratamiento farmacológico para el SCA incluyen: antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, betabloqueantes, nitratos, trombolíticos o fibrinolíticos y otros, en función del tipo de SCA (2,3,6,9-11).

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un tratamiento de primera línea en todos los casos (SCACEST o SCASEST), mostrando su eficacia para reducir el riesgo de complicaciones isquémicas agudas y la recurrencia de episodios aterotrombóticos. Su administración se recomienda lo más precozmente posible tras el diagnóstico (2,3,6,7,9-11).

En primer lugar y, salvo que exista contraindicación (por hipersensibilidad o riesgo elevado de hemorragia), ante un diagnóstico probable de SCA, se recomienda administrar de forma inmediata una dosis de carga de AAS (300 mg); en casos de hipersensibilidad al AAA se recomienda clopidogrel (300 mg). Tras confirmar el diagnóstico del SCA (en presencia de alteraciones electrocardiográficas isquémicas y/o niveles plasmáticos elevados de marcadores cardíacos), o bien en pacientes con riesgo medio-alto (riesgo de mortalidad a los 6 meses > 1,5%), se recomienda administrar terapia antiagregante doble: AAS (300 mg) + clopidogrel (300 mg) (2,3,6,9-11).

En general, como medida preventiva secundaria a largo plazo, después de un SCA se recomienda mantener el tratamiento antiagregante con AAS (75-150 mg/día) de forma indefinida, salvo que exista contraindicación; y/o en su caso, clopidogrel (75 mg/día) durante al menos 12 meses, salvo excepciones (2,3,6,9-11)

En los últimos años se han desarrollado nuevos antiagregantes plaquetarios como prasugrel y ticagrelor. El prasugrel (dosis de carga de 60 mg y mantenimiento 10 mg/día durante 12 meses) asociado a AAS se ha propuesto en lugar de clopidogrel, en determinados 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 (3,9-12). Sin embargo, hay que tener en cuenta que debido a su mayor riesgo de hemorragia, su uso debe evitarse en pacientes con antecedentes de ictus, mayores de 75 años y/o con peso inferior a 60 Kg (10,11).

Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación

	Medicamento a evaluar	Medicamento referencia	Otras alternativas
Nombre	Ticagrelor	Clopidogrel	Prasugrel
Presentación	Brilique® 90 mg comp	Iscover®/ Plavix® 300 mg comp Iscover®/Plavix®/Clopidogr el EFG 75 mg comp	Efient® 10 mg comp Efient® 5 mg comp
Posología	DC: 180 mg DM: 90 mg/12 h	DC: 300-600 mg DM: 75 mg/día.	DC: 60 mg DM: 10 mg/día
Características diferenciales	-Fármaco activo y también su metabolito. -Rápida absorción, (tmax 1,5 h.) -Rápida formación del metabolito activo (tmax 2,5 h.)	Pro fármaco que requiere activación hepática	-Pro fármaco que requiere activación hepática -Rápida conversión a metabolito activo (tmax: 30 min.).
	Inicio del efecto 30 min	Inicio del efecto 2-4 h	Inicio del efecto 30 min
	Inhibición plaquetaria media 95 %. Reversible	Inhibición plaquetaria media ≈ 50%. Irreversible	Inhibición plaquetaria media ≈ 70%. Irreversible
	-T1/2 7 h para ticagrelor y 8,5 h del metabolito activo.	-T1/2 5-9 días	-T1/2 5-9 días y 7,4 h para el metabolito activo
	-Duración del efecto 3-4 días	-Duración del efecto: 3-10 días	- Duración del efecto 5-10 días
	Principal vía de eliminación por metabolismo hepático.	Excreción urinaria (≈ 50%) y fecal (46%)	Excreción urinaria (70%) y fecal (<30%)
	Si cirugía, requiere su discontinuación al menos 5-7 días antes.	Si cirugía, requiere su discontinuación al menos 5 días antes.	Si cirugía, requiere su discontinuación al menos 7 días antes.
Coste /día (€) (*)	DC: 3,20 DM: 3,20	DC: 6,81-13,62 DM: 0,75	DC: 13,56 DM: 2,26

DC: dosis de carga; DM: dosis de mantenimiento
(*) PVP (IVA). Fuente: BOT Plus 2.0. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [Actualizado 18 de junio de 2013; consultado 18 de julio de 2013].

Objetivos

Objetivos principales

Evaluar la eficacia y seguridad del ticagrelor (administrado conjuntamente con AAS), frente a AAS + clopidogrel, en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo.

Objetivos secundarios

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de ticagrelor (conjuntamente con AAS) en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (13).
- Identificar qué lugar ocupa el ticagrelor (conjuntamente con AAS) en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo.

Metodología

La evaluación se ha realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM) (13).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática sobre en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, a partir de la estrategia de búsqueda sobre la utilización del medicamento en la indicación autorizada definida para cada una de ellas. Asimismo, se realizó una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

En la selección de la bibliografía se priorizaron los ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con el medicamento frente al comparador de referencia en la indicación autorizada, que constituyen la fuente principal de los datos de eficacia y seguridad comparativa. También se incluyeron otros estudios (ensayos clínicos no aleatorios, comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales, informe de evaluación de la EMA, evaluaciones o revisiones, etc.) que puedan resultar de interés especial para evaluar la seguridad del medicamento y para considerar los aspectos metodológicos de los ECA seleccionado. Se consideraron de forma prioritaria aquellos estudios que se encuentran disponibles a texto completo.

La selección de la bibliografía incluyó la evaluación de la calidad de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos seleccionados se estableció aplicando la escala de Jadad. Para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utilizó un cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realizó una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

La aportación terapéutica se ha basado en los criterios de: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con un algoritmo, que permite asignar la calificación final al nuevo medicamento (13).

Resultados

Evidencia disponible (Anexo C)

Descripción de los estudios

La información disponible de eficacia y seguridad de ticagrelor en la prevención de eventos vasculares en pacientes con SCA procede de un único estudio, PLATO (PLATelet Inhibition And Patient Outcomes) (14), un ensayo aleatorizado, fase III, doble ciego, doble enmascarado y de grupos paralelos frente a comparador activo (clopidogrel).

Se incluyeron 18.624 pacientes con síntomas de SCA en las 24 horas previas al ingreso y candidatos a tratamiento médico o intervencionista (intervención coronaria percutánea [ICP] o injerto de derivación de arteria coronaria [IDAC]). Se excluyeron pacientes que habían recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas.

Los pacientes fueron aleatorizados (ratio 1:1) a recibir ticagrelor (dosis de carga 180mg seguida de 90mg dos veces al día como dosis de mantenimiento) frente a clopidogrel (dosis de carga 300-600mg y 75mg una vez al día como dosis de mantenimiento). Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con AAS 75-100mg/día (en los pacientes que recibieron un stent se permitieron dosis de 325mg durante 6 meses). Los pacientes podían haber recibido clopidogrel previamente. Los pacientes sometidos a ICP podían recibir, a criterio del investigador, una dosis adicional de ticagrelor si el procedimiento se realizó ≥ 24 h desde la aleatorización o una dosis adicional de clopidogrel en cualquier momento tras la aleatorización.

La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus evaluada en la población por intención de tratar (ITT). Entre las variables secundarias, se incluyeron el análisis individualizado de cada una de las anteriores y la mortalidad total, entre otras. La variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia mayor.

Se realizaron diversos análisis por subgrupos en función de factores como el tipo de SCA, la estrategia de manejo (médico vs intervencionista), la realización de un IDAC, la presencia de diabetes y polimorfismos genéticos entre otros.

La variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia mayor.

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 tres ensayos principales de ticagrelor o prasugrel frente a clopidogrel: DISPERSE-2, PLATO y TRITON-TIMI 38 (15).

Calidad de los estudios

El estudio PLATO (14) presenta una puntuación de 5 (máxima) en la Escala Jadad que valora la calidad metodológica intrínseca.

Tanto el comparador como la variable principal de medida se consideran adecuados. En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, se consideran adecuados al corresponderse con la población habitualmente tratada en nuestro medio; si bien, los pacientes incluidos eran relativamente jóvenes y de baja gravedad (Killip \leq II). Los resultados del estudio serían clínicamente relevantes y aplicables a la práctica clínica, excepto en los pacientes de riesgo elevado excluidos del estudio.

El estudio presenta limitaciones adicionales, que podrían reducir la aplicabilidad de sus resultados a la práctica clínica; entre ellas: la finalización del tratamiento antes de la duración prevista (12 meses) en algunos casos, la variabilidad en la dosis de carga de clopidogrel o la inclusión de pacientes que estaban tomando clopidogrel (Anexo c).

Resultados de eficacia (Anexo C)

El análisis de la variable principal en el estudio PLATO mostró que ticagrelor obtenía una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 1,9% anual en pacientes con SCA frente a clopidogrel (HR=0,84 [IC 95% 0,77 a 0,92]; p=0,0003). El número de pacientes necesarios a tratar (NNT) para evitar un evento fue de 53 (IC 95% 36 a 100). Las diferencias observadas fueron debidas principalmente a diferencias en las tasas de muerte cardiovascular y en infarto de miocardio y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de ictus, aunque ticagrelor causó numéricamente más ictus hemorrágicos que clopidogrel (0,2% vs 0,1%, respectivamente; p=0,10). El efecto se observó a partir de los primeros 30 días y hasta el final del seguimiento (12 meses). La incidencia de trombosis del stent fue significativamente menor con ticagrelor que con clopidogrel (1,3% vs 1,9%; p=0,009). Los resultados en las variables secundarias (mortalidad cardiovascular e infarto de

miocardio considerados individualmente y mortalidad global) fueron consistentes con el análisis principal. (Tabla 1)

Tabla 1. Resultados de eficacia en el estudio PLATO (14) (*)

Variable de medida	Ticagrelor (n=9333)	Clopidogrel (n=9.291)	Hazard ratio (IC 95%) valor p
Variable principal de eficacia (compuesta)			
Muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o ictus.	864 (9,8%)	1014 (11,7%)	0,84 (0,77 a 0,92) p<0,001
Variabes secundarias			
Muerte por causas cardiovasculares	353 (4,0%)	442 (5,1%)	0,79 (0,69 a 0,91) p=0,001
Infarto de miocardio	504 (5,8%)	593 (6,9%)	0,84 (0,75 a 0,95) p=0,005
Ictus	125 (1,5%)	106 (1,3%)	1,17 (0,91 a 1,52) p=0,22
Mortalidad total	399 (4,5%)	506 (5,9%)	0,78 (0,69-0,89) p<0,001

(*) Estimación a un año de la curva de Kaplan-Meier.

La mayoría de los resultados de los análisis por subgrupos, en función de factores como el tipo de SCA, la estrategia de manejo (médico vs intervencionista), la realización de un IDAC, la presencia de diabetes y polimorfismos genéticos (entre otros), fueron consistentes con el análisis principal excepto en el caso de la localización geográfica, ya que se detectó un mayor beneficio para clopidogrel en pacientes tratados en EEUU. No se detectaron diferencias en función de la opción terapéutica (médica vs intervencionista) ni en función del tipo de infarto (IMSEST vs IMCEST).

En pacientes susceptibles de intervencionismo percutáneo primario, un análisis posterior de subgrupos del estudio PLATO, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ticagrelor y clopidogrel en la variable principal compuesta muerte cardiovascular, IAM o ACV (9,4% vs. 10,8%; HR= 0,87; IC95% 0,75 a 1,01) (16).

En pacientes sometidos a cirugía coronaria de bypass, tras otro análisis de subgrupos del estudio PLATO, tampoco resultaron estadísticamente significativas las diferencias

en la variable principal compuesta, entre ticagrelor y clopidogrel (10,6% vs. 13,1%; HR=0,84; IC95% 0,60 a 1,16) (17).

En pacientes sin tratamiento de reperfusión (fibrinólisis o ICP primaria), se ha publicado otro subestudio del PLATO, realizado con 5.216 pacientes del estudio original con tratamiento no invasivo planificado. A pesar de la premisa inicial (pacientes con un tratamiento no invasivo planificado) aproximadamente la mitad fueron sometidos a coronografía, un tercio a ICP y una décima parte a CBAC. La significación estadística de la variable principal resultó marginal, para ticagrelor vs. clopidogrel (12,0% vs. 14,3%; HR=0,85; IC95% 0,73-1,00) de tal forma que el NNT, establecido en 50, alcanzó un intervalo de confianza que va desde 27 hasta el infinito (18).

Según las conclusiones del metanálisis realizado a partir de los estudios DISPERSE-2, PLATO y TRITON-TIMI 38 (15), no se han observado diferencias significativas entre ticagrelor y prasugrel en cuanto a su eficacia en la variable combinada, ni en el análisis individualizado de cada uno de sus componentes: mortalidad total, ictus e IM ($p < 0,05$). Prasugrel se asoció a menor riesgo de trombosis del stent: OR: 0,64 (IC 95% 0,43 a 0,93); $p=0,02$.

Resultados de seguridad (Anexo C y D)

Los datos disponibles sobre la seguridad de ticagrelor proceden del ensayo PLATO (14) en el cual 9.235 pacientes recibieron ticagrelor.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de ticagrelor (72,7%) que en el de clopidogrel (69,6%), mientras que la incidencia de reacciones adversas graves fue similar en ambos grupos (20,2% y 20,3%, respectivamente). Se notificaron un mayor número de abandonos causados por reacciones adversas en el grupo de ticagrelor frente a clopidogrel (7,4% vs 6,0%; $p < 0,001$) (14).

No hubo diferencias significativas en las hemorragias mayores, ni en el total de hemorragias mortales entre ticagrelor y clopidogrel. Ticagrelor causó numéricamente más hemorragias intracraneales (HIC), pero las diferencias no fueron estadísticamente

significativas. En cambio, si se alcanzó la significación estadística en el caso de las HIC mortales, en hemorragias mayores no relacionadas con el IDAC y en la variable compuesta definida por el estudio de hemorragia mayor y menor. En todos estos casos se detectaron más hemorragias en pacientes tratados con ticagrelor. No se ha identificado ningún subgrupo de pacientes con mayor riesgo de presentar algún tipo de hemorragia en particular (14) (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentajes de hemorragias en el estudio PLATO (14)

Variable de seguridad	Ticagrelor (n=9235)	Clopidogrel (n=9186)	Hazard ratio (IC al 95%)	Valor p
Hemorragia mayor definida por el estudio	961 (11,6%)	929 (11,2%)	1,04 (0,95 a 1,13)	0,43
Hemorragia mortal	20 (0,35%)	23 (0,3%)	0,87 (0,48 a 1,59)	0,66
Hemorragia mortal no intracraneal	9 (0,1%)	21 (0,3%)	-	0,03
Hemorragia intracraneal	26 (0,3%)	14 (0,2%)	1,87 (0,98 a 3,58)	0,06
mortal	11 (0,1%)	1 (0,01%)	-	0,02
no mortal	15 (0,2%)	13 (0,2%)	-	0,69
Hemorragia mayor no relacionada con IDAC	362 (4,5%)	306 (3,8%)	1,19 (1,02 a 1,38)	0,03
Hemorragia mayor relacionada con IDAC	619 (7,4%)	654 (7,9%)	0,95 (0,85 a 1,06)	0,32
Hemorragia mayor o menor definida por estudio	1339 (16,1%)	1215 (14,6%)	1,11 (1,03 a 1,20)	0,008

IDAC: injerto de derivación de la arteria coronaria.

Las reacciones adversas no relacionadas con la hemorragia notificadas con más frecuencia en los grupos de ticagrelor y clopidogrel fueron: disnea (13,8% vs 7,8%) (14), cefalea (6,5% vs 5,8%) (7) y epistaxis (6,0% vs 3,45%) (7).

La aparición de disnea en el estudio PLATO fue más frecuente en el grupo de ticagrelor vs clopidogrel ($p < 0,001$). En un 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor la disnea se consideró relacionada con el tratamiento, frente a un 0,6% en el grupo de clopidogrel. Aproximadamente el 30% de los casos remitieron en el plazo de 7 días. La interrupción del tratamiento debida a la disnea fue del 0,9% en pacientes tratados con ticagrelor en comparación con el 0,1% que tomaba clopidogrel ($p < 0,001$).

Se observó una mayor incidencia de pausas ventriculares o bradicardia durante la primera semana de tratamiento en el grupo de ticagrelor. Estas diferencias no se confirmaron a los 30 días y raramente se asociaron con síntomas.

Adicionalmente, en el grupo de ticagrelor también se detectaron incrementos significativos de los niveles plasmáticos de creatinina y ácido úrico ($p < 0.001$).

En el metanálisis publicado (15) no se describen diferencias significativas entre ticagrelor y prasugrel en el riesgo de hemorragia grave no relacionada con IDAC. Ticagrelor se asocia a menor riesgo (significativo) de hemorragia grave, incluyendo la asociada a IDAC: OR: 1,43 (1,10-1,85); $p = 0,007$.

No se dispone de información sobre la seguridad de ticagrelor a partir de 12 meses de tratamiento.

Interacciones (1)

Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4; también es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp.

- Está contraindicada su administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol, claritromicina, atazanavir, ritonavir).
- No se recomienda su administración con inductores potentes del CYP3A4 (ej.: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), ya que puede disminuir la eficacia de ticagrelor.
- Puede interactuar con fármacos de estrecho margen terapéutico que también sean sustratos del CYP3A4 (cisaprida, alcaloides del cornezuelo del centeno). No se recomienda su uso concomitante.
- No hay datos con inhibidores potentes de la glicoproteína P-gp (ej. verapamilo, quinidina, ciclosporina). La co-administración debe realizarse con precaución.

Se recomienda monitorización cuando se administre con sustratos de la P-gp de margen estrecho como digoxina o ciclosporina. Se recomienda usar con precaución los medicamentos que alteran la hemostasia.

No se recomienda utilizar con dosis de simvastatina o lovastatina mayores a 40mg.

Se recomienda precaución al administrarlo conjuntamente con inhibidores de la recaptación de la serotonina ya que se han notificado anomalías hemorrágicas cutáneas.

Evaluación económica

Coste incremental

En la tabla 3 se presentan los costes del tratamiento con ticagrelor frente a las opciones de tratamiento actualmente disponibles: clopidogrel y prasugrel.

Dado que la mayor parte del tratamiento se realiza a nivel ambulatorio, para el cálculo de costes se ha considerado el PVP (IVA) de las especialidades.

Tabla 3. Comparativa de coste de ticagrelor frente a otras alternativas. Precios expresados en PVP (IVA), euros (€) 2013 (*).

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Presentación	300mg 30 comp 75mg 28 comp,	10mg 28comp.	90mg 56 comp
Precio envase (PVP €)*	300mg: 204,3 75mg: 21,04	63,38	89,61
Precio unitario (€)	6,81 (300mg) 0,75 (75mg)	2,26	1,60
Posología mantenimiento	75mg c/24h	10mg c/24h	90mg c/12h
Coste mantenimiento/día (€)	0,75	2,26	3,20
Coste tratamiento/año (€)	280-287	836	1168
Coste incremental respecto a la terapia referencia/año (€)	0	556-550	888- 881

(*) PVP (IVA). Fuente: BOT Plus 2.0. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [Actualizado 18 de junio de 2013; consultado 18 de julio de 2013].

Coste eficacia incremental

En la tabla 4 se presenta el coste eficacia incremental (CEI) de ticagrelor respecto a clopidogrel o coste incremental por evento evitado, calculado a partir del coste incremental por paciente y considerando el NNT anual para evitar una muerte por causa cardiovascular, un infarto de miocardio o un ictus (variable primaria del estudio PLATO) (14).

Tabla 4. Coste eficacia incremental de ticagrelor frente a clopidogrel

Medicamento (Ref.)	Variable evaluada	Comparador	NNT (IC 95%)	Coste incremental (€)	CEI (€) (IC 95%)
Ticagrelor (PLATO)	Muerte CV, IAM o ictus.	clopidogrel	53 (36 a 100)	888 - 881	47.074 (31.975 a 88.819) 46.713 (31.730 a 88.138)

Estimación del impacto económico en Andalucía

En la tabla 5 se realiza una aproximación al impacto económico en Andalucía de la sustitución de clopidogrel por ticagrelor, considerando una estimación de 18.524 pacientes con SCA en Andalucía en el año 2013 (5).

Tabla 5. Impacto económico de la sustitución de clopidogrel por ticagrelor en Andalucía

Pacientes con SCA en Andalucía (*)	Tasa de sustitución de clopidogrel	Pacientes que cambian de tratamiento	Coste incremental, con respecto a terapia con clopidogrel (€)	Impacto económico anual en Andalucía (€)
18.524	Cambio 100% a ticagrelor	18.524	888- 881	16.452.832-16.326.683
	Cambio 50% a ticagrelor	9.262		8.226.416-8.163.342
	Cambio 25% a ticagrelor	4.631		4.113.208-4.081.671

(*) N° de casos estimados para el año 2013. Tomado de (5)

En el supuesto de que el 100% de los pacientes en tratamiento con clopidogrel pasaran a ser tratados con ticagrelor, se ha estimado un impacto económico de aproximadamente 16 millones de €, si el cambio fuese en el 50% de los pacientes, de aproximadamente 8 millones de € y si fuera en el 25%, de aproximadamente 4 millones de €.

Discusión

Una de las principales limitaciones del estudio PLATO (14) sería la utilización de una variable compuesta (variable principal); si bien, los componentes de la misma son adecuados y la mayoría de los eventos producidos se deben a infarto de miocardio y muerte cardiovascular (19).

Sin embargo, la variabilidad en las dosis de clopidogrel utilizadas y que sólo una quinta parte de los pacientes recibieron la dosis de carga de clopidogrel actualmente recomendada por las guías de práctica clínica (600mg) pueden constituir algunas limitaciones. Además, un 46% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con clopidogrel; concretamente, un tercio de los pacientes tratados con ticagrelor recibieron una dosis de carga de clopidogrel antes de la aleatorización. Los pacientes incluidos en el estudio eran relativamente jóvenes y presentaban un grado de gravedad bajo (Killip \leq II). Finalmente, el estudio fue diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento a los 12 meses, sin embargo se permitió finalizar el tratamiento a los 6, 9 y 12 meses de manera que la mediana de duración del tratamiento fue 9,1 meses y sólo un 44% de los pacientes completaron los 12 meses (20,21).

Con respecto a sus resultados de eficacia, se observa que la mortalidad por cualquier causa en el grupo con clopidogrel en el estudio PLATO (14) fue mayor (5.9%) que la registrada en otros estudios recientes con pacientes de características similares como el estudio CURE (5,8%) o el TRITON (3,2%). Sin embargo, el valor obtenido en los pacientes de los EEUU fue más bajo (3.22%) y similar al obtenido en el estudio TRITON. También se ha cuestionado la evaluación y el cegamiento de los pacientes reclutados en Polonia y Hungría que son el 21% del total (22).

De acuerdo con el *European public assessment report* (EPAR) de ticagrelor (7), los resultados favorables a clopidogrel (frente a ticagrelor) obtenidos en el análisis por subgrupos en pacientes tratados en EEUU en el estudio PLATO (14), podrían deberse a la utilización de dosis mayores de AAS en esta población (325mg), aunque ésta no es una hipótesis totalmente aceptada, de manera que estos resultados también podrían deberse al azar.

En relación a los diferentes análisis de subgrupos, no se puede olvidar que éstos suponen, partiendo de una muestra poblacional previamente aleatorizada, la realización de subestudios en muestras poblacionales menores en las que los subgrupos no tienen por qué ser comparables al perder la aleatorización inicial. Un exceso de análisis de este tipo aumenta el riesgo de obtener resultados debidos sólo al azar. En este caso, las diferencias comentadas no resultaron estadísticamente significativas en la variable de resultado combinada aunque sí se alcanza dicha significación en las variables que la constituyen de forma individual (mortalidad de origen cardiovascular y mortalidad por cualquier causa). En estas circunstancias, la conclusión de los autores en el sentido de que en pacientes sometidos a cirugía coronaria de bypass, ticagrelor vs clopidogrel se asoció a una reducción sustancial de mortalidad total y cardiovascular, no tiene la validez suficiente para establecer una recomendación de uso de ticagrelor como primera opción de tratamiento en estas indicaciones.

Las conclusiones del metanálisis realizado a partir de los estudios DISPERSE-2, PLATO y TRITON-TIMI 38 (15), señalan que en el estudio TRITON se producen –globalmente- menos muertes (cardiovasculares y totales) y más infartos no mortales que en el estudio PLATO (21). Este metanálisis presenta ciertas limitaciones metodológicas que dificultan la interpretación de sus resultados; principalmente relacionadas con las diferencias entre los estudios analizados en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes. El estudio TRITON presenta criterios de inclusión múltiples, seleccionando pacientes de menor riesgo, sometidos a ICP, pero sólo un 1% con IDAC. Mientras que en el PLATO, se incluyen pacientes de mayor riesgo, sometidos o no a ICT y un 10% con IDAC (22).

Entre las posibles limitaciones de los estudios en relación a la seguridad, cabe señalar que los pacientes con mayor riesgo de bradicardia y de hemorragia, no se incluyeron en el estudio PLATO (14). La definición de los diferentes tipos de hemorragia no es homogénea en los estudios analizados en el metanálisis (15), lo que dificulta la comparación de los resultados en este sentido (21). Además, un 10% de los pacientes incluidos en el estudio PLATO se someten a IDAC (procedimiento asociado a mayor riesgo de hemorragia), frente a sólo un 1% en el estudio TRITON.

Análisis comparativo

Comparador de referencia: AAS + clopidogrel

El análisis comparativo que conduce a la calificación se ha realizado entre ticagrelor y clopidogrel.

No se dispone de comparaciones directas entre ticagrelor y prasugrel ni con las nuevas pautas antiagregantes: prasugrel y clopidogrel a dosis altas.

Eficacia:

Ticagrelor se ha mostrado superior a clopidogrel en la reducción de la tasa combinada de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus (14). Sin embargo el estudio PLATO presenta algunas limitaciones que podría reducir la aplicabilidad de sus resultados y conclusiones.

No hay diferencias significativas entre ticagrelor y prasugrel en la mortalidad total, ictus e infarto de miocardio (15). Sin embargo, las limitaciones metodológicas de este estudio dificultan la interpretación de sus resultados.

Seguridad:

La incidencia de hemorragias mayores y de hemorragias mortales no difiere entre los pacientes tratados con ticagrelor y clopidogrel. Sin embargo, ticagrelor se asoció a más hemorragias intracraneales mortales, más hemorragias no relacionadas con el procedimiento, hemorragias mortales no intracraneales y hemorragias mayores y menores (14).

Se han notificado reacciones adversas asociadas con mayor frecuencia a ticagrelor que clopidogrel como disnea y bradicardia. También se ha descrito aumento de los niveles de creatinina y ácido úrico. El porcentaje de abandonos por efectos adversos con ticagrelor fue mayor que con clopidogrel.

Pauta:

Ticagrelor requiere administración dos veces al día a diferencia de clopidogrel y prasugrel que únicamente se administran una vez al día.

Aunque teóricamente el carácter reversible de ticagrelor debería permitir una desaparición del efecto antiplaquetario más rápida que clopidogrel y prasugrel, el tiempo requerido de discontinuación del tratamiento antes de cirugía es el mismo que con prasugrel (7 días).

Coste:

El coste anual del tratamiento con ticagrelor es superior al de prasugrel y muy superior al de clopidogrel, que además supondría un impacto económico potencial alto, dada la elevada incidencia del SCA en la población.

Lugar en terapéutica

Los antiagregantes plaquetarios constituyen un tratamiento de primera línea en el síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST o muerte cardíaca súbita), siendo de elección el AAS y/o clopidogrel, en la mayoría de los pacientes.

En los últimos años se han desarrollado nuevos antiagregantes plaquetarios como prasugrel y ticagrelor. El prasugrel asociado a AAS se ha propuesto en lugar de clopidogrel, en determinados 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 (3,9-12). Sin embargo, hay que tener en cuenta que debido a su mayor riesgo de hemorragia, su uso debe evitarse en pacientes con antecedentes de ictus, mayores de 75 años y/o con peso inferior a 60 Kg (10,11).

Ticagrelor ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con SCA, en cuanto a la reducción de la variable combinada de infarto, muerte cardiovascular e ictus. También ha mostrado mejorar la mortalidad cardiovascular (considerada individualmente) y la mortalidad global (14). El efecto sobre la mortalidad global se ha evidenciado en pacientes con IDAC.

A nivel de seguridad, la tasa de hemorragias con ticagrelor es similar a la del tratamiento estándar con clopidogrel, aunque se ha detectado un mayor riesgo en determinados tipos de hemorragias. Además, presenta reacciones adversas con mayor frecuencia que clopidogrel que pueden comprometer el seguimiento del tratamiento (14). No se dispone de datos de utilización más allá de los 12 meses.

El lugar terapéutico exacto de ticagrelor es difícil de establecer dada la falta de comparaciones directas con las nuevas estrategias antiagregantes recomendadas (prasugrel, clopidogrel dosis altas).

Diferentes agencias y organismos evaluadores han realizado distintas recomendaciones para su inclusión en la terapéutica del SCA (Tabla 4).

Tabla 4: Recomendaciones realizadas por diferentes agencias evaluadoras internacionales sobre ticagrelor en la indicación evaluada.

Institución	Ámbito	Recomendación
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (23)	Reino Unido	Ticagrelor se considera como una opción terapéutica, en combinación con AAS a dosis bajas y durante un máximo de 12 meses, en pacientes adultos con SCA con SCACEST que vayan a ser tratados con ICP o SCASEST o pacientes ingresados con angina inestable confirmada (cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia) más una de las características siguientes (edad \geq 60 años; IAM o bypass arterial previos, estenosis \geq 50% de al menos 2 vasos, ACV isquémico previo; accidente isquémico previo, estenosis carotídea \geq 50%, o revascularización cerebral; diabetes mellitus; enfermedad arterial periférica; o disfunción renal crónica.
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) (24)	Región Midlands (UK)	Ticagrelor se considera adecuado para su uso restringido a determinadas situaciones. Se considera que su lugar en terapéutica se sitúa detrás de clopidogrel debido a la falta de información a largo plazo (más allá de 12 meses) y la disponibilidad de alternativas terapéuticas a un menor coste.
Scottish Medicines Consortium (20)	Escocia	Se acepta el uso de ticagrelor en el sistema nacional de salud escocés, remarcando que existen tratamientos alternativos a un menor coste.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (25)	Canadá	No recomiendan el uso de ticagrelor, basándose en las diferencias encontradas en los resultados del análisis por subgrupos en la población norteamericana; en las limitaciones del informe farmacoeconómico presentado; y en el menor coste del clopidogrel.

Teniendo en cuenta que la evidencia científica disponible procede casi exclusivamente de un único ensayo clínico, la ausencia de datos sobre su seguridad en condiciones de práctica clínica habitual a largo plazo, la menor experiencia de uso y su elevado impacto presupuestario, se considera que ticagrelor podría **aportar en aquellas situaciones concretas** en las que el paciente presente alto riesgo trombótico y bajo riesgo hemorrágico. El clopidogrel continúa siendo el medicamento de primera línea en pacientes con SCACEST y con SCASEST de bajo riesgo isquémico y alto riesgo hemorrágico. El prasugrel se sitúa como una segunda línea de tratamiento en determinados pacientes con SCACEST y SCASEST de alto riesgo isquémico, candidatos a ICP, cuando ésta es inmediata o en los que presentan trombosis del stents. Por último ticagrelor se recomendaría preferentemente pacientes *con alto riesgo trombótico y bajo riesgo hemorrágico* resistentes a clopidogrel y con contraindicación o precauciones de uso con prasugrel.

Además, dada la complejidad del tratamiento del SCA, deberían establecerse recomendaciones conjuntas para un uso adecuado de antiagregantes plaquetarios en el SCA.

Anexos

Anexo C

INFORME DE TICAGRELOR: TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS							
Referencia (autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño/valores p) intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad (*))
Wallentin et al. N Engl J Med 2009; 361:1045-57. (Estudio PLATO)	EC, multicéntrico, internacional, distribución aleatoria, doble ciego enmascarado y comparado con clopidogrel. <u>Objetivo:</u> Determinar si ticagrelor es superior a clopidogrel (ambos en combinación con AAS) en la prevención de eventos vasculares y muerte en pacientes con SCA.	N= 18.624 pacientes con SCA. • TIC: n= 9.333 • CLO: n= 9.291 <u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes hospitalizados por SCA, con o sin elevación del segmento ST e inicio de los síntomas en las 24 horas previas. Los pacientes con SCASEST al menos debían cumplir 2 de los siguientes criterios: cambios electrocardiográficos del segmento ST indicativos de isquemia;	TIC DC: 180mg DM: 90mg bid CLO DC:300mg DM:75mg qd Todos los pacientes recibieron concomitantemente AAS (DC:325mg, DM:75-100mg) Los pacientes que se sometieron a ICP podían recibir una DC extra a criterio del investigador, Periodo de tratamiento medio 9,1 meses.	Eficacia <u>Variable principal:</u> Variable combinada de muerte CV, IAM o ictus. <u>Variables secundarias:</u> -IAM -Muerte CV -Ictus Otras: muerte por cualquier causa; muerte no CV; isquemia recurrente severa; isquemia recurrente; AIT; trombosis del stent. Seguridad <u>Variable principal:</u> hemorragia mayor (criterios del estudio y TIMI). Hemorragia que	Eficacia: Análisis por ITT <u>Variable principal</u> . Muerte CV+ IAM+ictus -TIC: 9,8% -CLO: 11,7% (P<0,001) <u>Variables secundarias</u> . IAM -TIC: 5,8% -CLO: 6,9% (P=0,005) . Mortalidad CV -TIC: 4,0% -CLO: 5,1% (P=0,001) . Ictus -TIC: 1,5% -CLO: 1,3% (P=0,22) - Mortalidad global -TIC: 4,5% -CLO:5,9%	<i>Comparador:</i> Es adecuado puesto que la doble terapia AAS+clopidogrel constituye hasta el momento el tratamiento de elección. <i>Variable de medida (principal):</i> Se considera adecuada al ser similar a la utilizada en los estudios de otros antiagregantes <i>Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes:</i> En general se consideran adecuados al ser	Total: 5 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

		<p>biomarcador indicativo de necrosis miocárdica positivo; o uno de los siguientes factores de riesgo (edad ≥60 años, IAM previo o cirugía de by pass, enfermedad arterial coronaria con estenosis ≥ 50% en al menos dos vasos, antecedentes de ictus, de AIT, estenosis de la carótida (≥ 50%), revascularización cerebral, diabetes, enfermedad arterial periférica o insuficiencia renal crónica (Clcr<60mL/min/1,73m2). Los pacientes con SCACEST debían presentar una elevación de al menos 0,1mV en al menos dos derivaciones contiguas o un bloqueo completo de rama izquierda e</p>		<p>requiere transfusión, Hemorragia mortal, hemorragia mortal no intracraneal, hemorragia intracraneal mortal y no.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> hemorragia mayor o menor (criterio estudio y TIMI), hemorragia mayor relacionada o no con cirugía de bypass, disnea, bradicardia, eventos adversos, resultados de laboratorio.</p>	<p>(P<0,001)</p> <p>Seguridad</p> <p><u>Variable principal</u> .Hemorragia mayor: -TIC:11,6% -CLO:11,2% P=0,43</p> <p><u>Variables secundarias</u> .HIC -TIC:0,3% -CLO: 0,3% P=0,06 .HIC mortal -TIC: 0,1% -CLO:0,01% P=0,02 .Disnea -TIC:13,8% -CLO:7,8% P<0,001 .Bradicardia -TIC:4,4% -CLO:4,0% P=0,21</p>	<p>similares a los utilizados en los estudios de otros antiagregantes y corresponderse con la población habitualmente tratada en nuestro medio. No obstante, los pacientes incluidos eran relativamente jóvenes y de baja gravedad (Killip ≤ II).</p> <p><i>Relevancia clínica de los resultados:</i> Se consideran relevantes, ya que se ha demostrado una reducción importante de la variable principal. Serían aplicables a la práctica clínica, excepto en los pacientes de elevado riesgo excluidos del estudio.</p> <p>Otros sesgos o limitaciones: La duración prevista del</p>	
--	--	--	--	---	--	---	--

		<p>intención de someterse a ICP.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Contraindicación para el uso de clopidogrel, terapia fibrinolítica en las 24 h previas a la aleatorización, requerimientos de anticoagulación oral, aumento del riesgo de bradicardia, terapia concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP450.</p>				<p>tratamiento fue 12 meses, sin embargo, posteriormente se permitió finalizar el tratamiento a los 6, 9 y 12 meses (duración media 9,1 meses) si se habían registrado suficientes eventos de la variable principal. Existió variabilidad en la dosis de carga de clopidogrel (300mg y 600mg) a criterio del investigador. No se excluyeron pacientes que estaban tomando clopidogrel.</p>	
<p>AIT: accidente isquémico transitorio; AAS: ácido acetilsalicílico; bid: dos veces al día; CV: cardiovascular; CLO: clopidogrel; EC: ensayo clínico; IAM: infarto agudo de miocardio; DC: dosis de carga; DM; dosis de mantenimiento; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TIC: ticagrelor; HIC: hemorragia intracraneal</p>							
<p>(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.</p> <p>(#) Aplicabilidad de los estudios: adecuación del comparador, la/s variable/s de medida y el/los criterios de inclusión y exclusión.</p>							

Anexo D

INFORME DE TICAGRELOR: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA					
		TICAGRELOR	CLOPIDOGREL		
RA MÁS RELEVANTES (1).	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	RAM totales y RAM no relacionadas con hemorragias			
			Ticagrelor	Clopidogrel	
		Disnea	13,8%	7,8%	
		Bradicardia	4,4%	4,0%	
		Incremento de creatinina (>50%)	8,3%	6,7%	
		Incremento del ácido úrico (>límite superior normalidad)	22%	13%	
		<u>Hemorragias</u>		Ticagrelor	Clopidogrel
		Hemorragia mayor definida por el estudio	961 (11,6%)	929 (11,2%)	
		Hemorragia mortal	20 (0,35)	23 (0,3%)	
		Hemorragia mortal no intracraneal	9 (0,1%)	21 (0,3%)	
		Hemorragia intracraneal	26 (0,3%)	14 (0,2%)	
		mortal	11 (0,1%)	1 (0,01%)	
		no mortal	15 (0,2%)	13 (0,2%)	
Hemorragia mayor no relacionada con cirugía de bypass	362 (4,5%)	306 (3,8%)			
Hemorragia mayor relacionada con cirugía de bypass	619 (7,4%)	654 (7,9%)			
Hemorragia mayor o menor definida por estudio	1339 (16,1%)	1215 (14,6%)			
TASA DE ABANDONOS (14)	% de abandonos por RA	7,4% (690)	6,0% (556)		
	% de abandonos por disnea	0,9 (79/9235)	0,1 (13/9186)		
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) (1)	Niños (SI/NO)	NO. No hay datos disponibles en <18 años	NO. Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia		
	Ancianos (SI/NO)	SI (no es necesario ajuste de dosis)	SI (no es necesario ajuste de dosis) ^a		
	Embarazo (SI/NO)	NO. No existen datos en mujeres embarazadas. No se recomienda su uso	NO. No existen datos en mujeres embarazadas. No se recomienda su uso		
	Lactancia (SI/NO)	NO. Los datos procedentes de estudios preclínicos muestran que ticagrelor se excreta en la leche materna. Valorar balance beneficio riesgo de la lactancia.	NO. Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche humana. Como medida de precaución, interrumpir la lactancia.		
	Insuficiencia renal (SI/NO)	SI. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos disponibles sobre pacientes en diálisis	SI. Experiencia limitada, usar con precaución.		

	Insuficiencia hepática (SI/NO)	SI. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay datos en insuficiencia hepática moderada o grave y por tanto su uso esta contraindicado	SI. La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada Clopidogrel está contraindicado en insuficiencia hepática grave.
INTERACCIONES (1)	Impacto sobre la salud	<ul style="list-style-type: none"> - Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4. Ticagrelor también es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y un inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp. - La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicada. - No se recomienda la administración de ticagrelor con inductores potentes del CYP3A4, ya que puede disminuir la eficacia de ticagrelor. - Puede interactuar con fármacos de estrecho margen terapéutico que también sean sustratos del CYP3A4. No se recomienda utilizar con dosis de simvastatina o lovastatina mayores a 40mg. - No hay datos con inhibidores potentes de la glicoproteína P-gp. - Se recomienda monitorización cuando se administre con sustratos de la P-gp de margen estrecho como digoxina o ciclosporina. - Se recomienda precaución al administrarlo conjuntamente con inhibidores de la recaptación de la serotonina ya que se han notificado anomalías hemorrágicas cutáneas. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda la administración concomitante con ACO debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias - Administrar con precaución en pacientes con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa - La administración concomitante con heparina debe realizarse con precaución. - La administración con AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución - Clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores , fuertes o moderados del CYP2C19(omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol). - La administración con AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución - Omeprazol, esomeprazol: En estudios clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol
EFEECTO DE CLASE (1)	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	Hemorragias. Ticagrelor también presentó reacciones adversas propias (disnea y bradicardia)	Hemorragias
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN (1)	Relacionados con la posología y con la forma de administración	NO	NO

PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (7)		Plan de riesgos de la EMA	Existe una nota informativa de riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios de la AEMPS, sobre la interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones ^(b) .
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO		Estudio PEGASUS para la evaluación de la seguridad a largo plazo (estudio en curso) ^(c)	
VALORACIÓN GLOBAL DE RA	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)	Inferior	

(*) Incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (sí, no) y posibilidad de prevención (sí, no). También se valorará la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RA o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.

^(a) Según ficha técnica (Iscover®): En pacientes mayores de 75 años, el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga

^(b) Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Nota Informativa 2010/04; 26 de abril de 2010 (corrección de 27 de abril de 2010). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

^(c) Prevention of Cardiovascular Events (eg, Death From Heart or Vascular Disease, Heart Attack, or Stroke) in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared with Placebo on a Background of Aspirin (PEGASUS) [Consultado 23 de julio de 2013]. Disponible en URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225562>.

Bibliografía

- 1.- Brilique -EMA/H/C/001241 -WS/0292. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 17 de julio de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf
- 2.- Unstable angina and NSTEMI. The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. NICE Clinical Guideline 94; march 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [internet]. London: NICE [consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/>
- 3.- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersna E, Bueno H 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 acute coronary síndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2011; 32: 2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
- 4.- Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela-Moreno C. Morbimortalidad y consumo de recursos asociados tras síndrome coronario agudo en una población española. Rev Clin Esp. 2011; 211(11): 560-71.
- 5.- Dégano R, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. Rev Esp Cardiol 2013; [internet] doi:10.1016/j.recesp.2013.01.019 [consultado 16 de mayo de 2013]. Disponible en URL: <http://www.revespcardiol.org/es/ahead-of-print/>
- 6.- Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. No 93; february 2013. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [internet]. Edinburg: SIGN [consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/>

7.- EMA/7143/2011. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Brilique. International Nonproprietary Name: ticagrelor. Procedure No. EMEA/H/C/1241. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

8.- Vázquez García R, coordinador. Síndrome Coronario Agudo sin elevación de ST (SCASEST): Angina Inestable e Infarto sin elevación de ST (AI/IAMNST). Proceso asistencial integrado [internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2007 [consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en:

http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/

9.- Wright, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM 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 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. J American Coll Cardiol. 2011; 57(19): 1920-59. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.009.

10.- Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA 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 European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2012; 33:2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215

11.- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, 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; 127(17): 529-55. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742c84.

12.- Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. NICE technology appraisal guidance 182; october 2009. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [Internet]. London: NICE [consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/>

- 13.- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf
- 14.- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;362 (11):1045-57.
- 15.- 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; 150(3): 325-31. doi 10.1016/j.ijcard. 2010.08.035.
- 16.- Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP et al. PLATO Study Group. 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;122(21):2131-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582
- 17.- Held C, Åsenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon C, Claeys MJ et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.029.
- 18.- James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S et al; PLATO Study Group. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527. doi: 10.1136/bmj.d3527.
- 19.- Ticagrelor. *New Drug Evaluation* 2011; (Nº 109, January). [internet]. [Consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL: www.nyrdtc.nhs.uk

20.- Ticagrelor 90 mg film-coated tablets (Brilique®). SMC No. (699/11); may 2011. Scottish Medicines Consortium (SMC) [internet]. Glasgow: SMC. [Consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL:

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ticagrelor_Brilique_FINAL_APRIL_2011_amended_030511_for_website.pdf

21.- Brilique 90 mg, comprimés pelliculés. Commission de la Transparence (HAS) 2011; (7 décembre) [internet]. [Consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL:

<http://www.has-sante.fr/portail/jcms/1249930/fr/medicaments>

22.- Martínez I, Martín Conde JA, Ventayol P, Puigventós F. Ticagrelor en síndromes coronarios agudos. Informe del grupo GÉNESIS de la SEFH 2012; (Marzo). [internet] [Consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL:

http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Ticagrelor_SCA_def_GENESIS_SEFH_5_2012.doc

23.- Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236; october 2011. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. London: NICE [consultado 19 de marzo de 2013].

Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13588/56819/56819.pdf>

24.- Ticagrelor (Brilique®) For the treatment of acute coronary syndromes. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Commissioning guidance 2011; (May). [internet]. Staffordshire: Keele University [Consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL:

<http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/productinfo/Summaries/T/Ticagrelor.pdf>

25.- Final CDEC Recommendation. Ticagrelor. Prevention of Thrombotic Events in Acute Coronary Syndromes. Common drug review; Nov 2011. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH) [internet]. Ottawa (ON): CADTH [Consultado 19 de marzo de 2013]. Disponible en URL:

http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Brilinta_Dec-20-11.pdf