

Ticagrelor ^{Brilique®}

Indicació avaluada: conjuntament amb àcid acetilsalicílic per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients adults amb síndromes coronàries agudes, inclosos els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una intervenció coronària percutània o a un empelt de derivació d'artèria coronària.

COMPARADORS: AAS + clopidogrel

Punts clau

- Ticagrelor és un nou antiagregant plaquetari oral que actua mitjançant la inhibició reversible del receptor P2Y12 de l'adenosina difosfat (ADP).
- Ticagrelor en combinació amb àcid acetilsalicílic (AAS) ha demostrat reduir la taxa d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb síndrome coronària aguda (SCA).
- No s'han detectat diferències en la taxa d'hemorràgies majors entre ticagrelor i clopidogrel segons la definició d'hemorràgia major de l'estudi, però sí va haver-hi més hemorràgies en el grup de ticagrelor en considerar les hemorràgies no relacionades amb la cirurgia de by pass segons els criteris TIMI.
- Les hemorràgies intracranials (HIC) van ser numèricament superiors en pacients tractats amb ticagrelor i en el cas de les HIC fatals aquesta diferència va ser significativa.
- L'ús de ticagrelor està contraindicat (entre d'altres) en pacients amb antecedents d'hemorràgia intracranial, pacients amb insuficiència hepàtica moderada-greu i en cas d'ús concomitant d'inhibidors del CYP3A4 (ex. ketoconazol, claritromicina, atazanavir, ritonavir).
- A part de les hemorràgies, els principals efectes adversos detectats fins ara són dispnea i pauses ventriculars (sobretot a l'inici del tractament). Aquests efectes adversos són específics de ticagrelor i no s'han observat amb clopidogrel i prasugrel.
- Ticagrelor pot provocar increments de la creatinina sèrica i de l'àcid úric i, per tant, cal monitoritzar la funció renal durant el tractament.
- Malgrat que el seu efecte antiagregant desapareix abans que el d'altres antiagregants irreversibles, requereix el mateix temps d'espera abans de cirurgia.
- A diferència de prasugrel, pot ser utilitzat en pacients amb SCA que vagin a rebre tant tractament mèdic com intervencionista.
- La durada màxima del tractament amb ticagrelor són 12 mesos.

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

INFORME
D'AVUACIÓ
COMPARADA I
DICTAMEN
PHF-APC*

N.08/2013

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Brilique® 90 mg, 56 comprimits recoberts amb pel·lícula. Astrazeneca AB

CODI ATC

B01AC24

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Febrer 2011

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica. Visat d'inspecció.

DATA D'AVUACIÓ

Abril 2013

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



Lloc en la terapèutica

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

El mecanisme fisiopatològic s'inicia a partir de la fissura o ruptura d'una placa d'ateroma, prèviament existent, que desencadena els processos d'adhesió, activació i agregació plaquetària i l'activació de la cascada de la coagulació. El resultat és la formació d'un trombe que pot provocar diferents graus d'obstrucció del flux coronari.

El tractament amb doble antiagregació, combinant aspirina i clopidogrel (300 mg dosi de càrrega seguida de 75 mg/dia dosi de manteniment) ha estat durant anys la teràpia antiagregant estàndard en el tractament dels SCA^{1,2}. Clopidogrel presenta una sèrie de limitacions (variabilitat interindividual, retard en l'inici de l'acció i irreversibilitat) que han motivat la recerca d'altres alternatives com l'augment de la dosi de clopidogrel utilitzada (600 mg) o el desenvolupament de nous antagonistes més potents del receptor adenosina difosfat (ADP), com prasugrel i ticagrelor.

Ticagrelor és un nou antiagregant plaquetari oral que actua mitjançant la inhibició reversible del receptor P2Y₁₂ de l'ADP utilitzant un lloc d'unió al receptor diferent al de clopidogrel³. Ticagrelor no necessita activació metabòlica.

Ha demostrat eficàcia en el tractament de pacients amb SCA, quant a la reducció de la variable combinada d'infart, mort cardiovascular i ictus. També ha mostrat una millora en la mortalitat cardiovascular (considerada individualment) i en la mortalitat global, si bé aquestes dades han de ser interpretades amb precaució, doncs es tractava de variables secundàries d'estudi⁴.

A nivell de seguretat, la taxa d'hemorràgies amb ticagrelor és similar a la del tractament estàndard amb clopidogrel, malgrat haver detectat un major risc en determinats tipus de sagnats com per exemple la HIC fatal, la variable combinada sagnat major i menor segons criteris de l'estudi PLATO ($p=0.008$) i el sagnat major no relacionat amb la cirurgia (bypass) per criteris TIMI ($p=0.03$). Tanmateix, presenta reaccions adverses específiques com la dispnea, bradicàrdia i augment dels nivells de creatinina i àcid úric, que poden comprometre el seguiment del tractament. No es disposa de dades de seguretat més enllà dels 12 mesos⁴.

Fins ara no s'han realitzat comparacions directes entre ticagrelor i les noves estratègies antiagregants recomanades (prasugrel, clopidogrel dosis altes).

Actualment no es disposa d'informació suficient per poder caracteritzar de forma inequívoca el grup de pacients que a priori podria beneficiar-se en major mida del tractament amb ticagrelor.

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

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

Alt risc trombòtic:

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

Baix risc hemorràgic segons criteris clínics⁵ i/o CRUSADE score ≥ 41 [†]:

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

I en qualsevol pacient amb SCA que el cardiòleg consideri candidat probable a la indicació de cirurgia coronària a curt termini, a causa de la reversibilitat de l'acció farmacològica.

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

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

⁵S'han de donar totes les condicions

[†]En cas d'SCASEST.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades³

Ticagrelor, administrat conjuntament amb àcid acetilsalicílic (AAS), està indicat per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients adults amb SCA (angina inestable, infart de miocardi sense elevació del segment ST [IMSEST] o infart de miocardi amb elevació del segment ST [IAMEST]), inclosos els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una intervenció coronària percutània (ICP) o a un empelt de derivació d'artèria coronària (IDAC).

Mecanisme d'acció³

Ticagrelor és un antagonista selectiu i reversible dels receptors de l'adenosina difosfat (ADP), que actua sobre el receptor P2Y₁₂ de l'ADP i que pot prevenir l'activació i agregació de les plaquetes mediada per ADP. Ticagrelor no s'uneix al mateix lloc que l'ADP sinó que actua impedit la transmissió de senyals.

Dades farmacocinètiques³

Ticagrelor s'absorbeix ràpidament, amb una mitjana de tmàx de 1,5 hores aproximadament i presenta una biodisponibilitat absoluta mitjana estimada del 36%. No requereix activació prèvia per exercir la seva acció (no és un profàrmac). El metabolisme es produeix principalment a través del CYP3A4 i condueix a la formació del principal metabòlit del ticagrelor, que també és actiu. La principal

via d'eliminació del metabòlit actiu probablement sigui per secreció biliar. La semivida és aproximadament de 7 hores per ticagrelor i 8,5 hores per al metabòlit actiu.

Posologia i forma d'administració³

El tractament amb ticagrelor s'ha d'iniciar amb una dosi de càrrega de 180 mg i continuar amb una dosi de manteniment de 90 mg dues vegades al dia. Després d'una dosi inicial d'AAS cal administrar una dosi de manteniment de 75-150 mg. Pot ser administrat amb o sense aliments.

La durada recomanada del tractament és de 12 mesos, llevat que existeixi alguna contraindicació clínica.

Els pacients prèviament tractats amb clopidogrel es poden canviar a ticagrelor, però el canvi des de prasugrel no ha estat estudiat.

Dades d'eficàcia

Les dades disponibles de l'eficàcia en la prevenció d'esdeveniments vasculars en pacients amb síndrome coronària aguda procedeixen d'un únic estudi, PLATO (PLATelet Inhibition And Patient Outcomes)⁴, un assaig aleatoritzat, fase III, doble cec, doble emmascarat i de grups paral·lels enfront de comparador actiu (clopidogrel). Es van incloure 18.624 pacients amb símptomes de SCA en les 24 hores prèvies a l'ingrés i candidats a tractament mèdic o intervencionista (ICP o IDAC). Es van excloure pacients que havien rebut teràpia fibrinolítica en les 24 hores prèvies (**Annex 1**).

Els pacients van ser aleatoritzats (ràtio 1:1) a rebre ticagrelor (dosi de càrrega 180 mg seguida de 90 mg dues vegades al dia com a dosi de manteniment) enfront de clopidogrel (dosi de càrrega 300-600 mg i 75 mg una vegada al dia com a dosi de manteniment). Tots els pacients van rebre tractament concomitant amb AAS 75-100 mg/dia (en els pacients que van rebre un stent es van permetre dosis de 325 mg durant 6 mesos). Els pacients podien haver rebut clopidogrel prèviament. Els pacients sotmesos a ICP podien rebre, a criteri de l'investigador, una dosi addicional de ticagrelor si el procediment es realitzava ≥ 24 h des de l'aleatorització o una dosi addicional de clopidogrel si es realitzava en qualsevol moment després de l'aleatorització. La variable principal d'eficàcia va ser la combinació de mort per causa cardiovascular, infart de miocardi o ictus, avaluada en la població per intenció de tractar (ITT).

L'anàlisi de la variable principal va mostrar que ticagrelor aconseguia una reducció absoluta del risc (RAR) de l'1,9% anual en pacients amb SCA enfront de clopidogrel (HR=0,84; p=0,0003). El nombre de pacients que va ser necessari tractar (NNT) per evitar un esdeveniment va ser de 53. Les diferències observades van ser degudes principalment a diferències en les taxes de mort cardiovascular i en infart de miocardi i no es van observar diferències estadísticament significatives en l'ocurrència d'ictus, si bé ticagrelor

va causar numèricament més ictus hemorràgics que clopidogrel (0,2% vs 0,1%, respectivament; p=0,10). L'efecte va ser observat a partir dels primers 30 dies i fins al final del seguiment (12 mesos). La incidència de trombosi del stent va ser significativament menor amb ticagrelor que amb clopidogrel (1,3% vs 1,9%; p=0,009). Els resultats en les variables secundàries van ser consistents amb l'anàlisi principal. (**Taula 1**)

Es van realitzar diverses anàlisis per subgrups en funció de factors com el tipus de SCA, l'estratègia d'ús (mèdic vs intervencionista), la realització d'un IDAC, la presència de diabetis i polimorfismes genètics entre d'altres. La majoria dels resultats van ser consistents amb l'anàlisi principal excepte en el cas de la regió, doncs es va detectar un major benefici per clopidogrel en pacients tractats a Amèrica del Nord. D'acord amb l'informe realitzat per l'European Medicines Agency (EMA)⁵ aquesta diferència podria estar causada per la utilització de dosis superiors d'AAS en aquesta població (325 mg), malgrat que aquesta no és una hipòtesi totalment acceptada, de manera que aquests resultats també podrien ser per atzar. No es van detectar diferències en funció de l'opció terapèutica (mèdica vs intervencionista) ni en funció del tipus d'infart (IAMEST vs IAMSEST).

Com a principals limitacions de l'estudi PLATO cal destacar que va existir variabilitat en les dosis de clopidogrel utilitzades i només una cinquena part dels pacients van rebre la dosi de càrrega de clopidogrel actualment recomanada per les guies de pràctica clínica (600 mg). Un terç dels pacients van rebre una dosi de càrrega de clopidogrel abans de ser aleatoritzats en el grup tractat amb ticagrelor i un 46% dels pacients van rebre clopidogrel en ambdós grups, al no excloure els pacients en tractament previ. A més, els pacients inclosos en l'estudi presentaven un grau de gravetat baix (pacients relativament joves, Killip \leq II,...).

Taula 1. Resultats d'eficàcia en l'estudi PLATO⁴

Variable de mesura	Ticagrelor (n=9.333)	Clopidogrel (n=9.291)	Hazard ratio (IC 95%); valor p
Variable principal de eficàcia (composta)			
Mort per causes cardiovasculars, infart de miocardi o ictus	864 (9,8%)	1.014 (11,7%)	0,84 (0,77 a 0,92) p<0,001
Components de la variable principal d'eficàcia			
Mort per causes cardiovasculars	353 (4,0%)	442 (5,1%)	0,79 (0,69 a 0,91) p=0,001
Infart de miocardi	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

Finalment, l'estudi va ser dissenyat per avaluar l'eficàcia del tractament als 12 mesos i malgrat això posteriorment es va permetre finalitzar el tractament

als 6, 9 i 12 mesos, de forma que la mitjana de durada del tractament va ser 9,1 mesos i només un 44% dels pacients van completar els 12 mesos.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat disponibles procedeixen de l'assaig fase III PLATO⁴ en el qual 9.235 pacients van rebre ticagrelor. La variable principal de seguretat va ser l'aparició de sagnat major.

Reaccions adverses^{3,4}

Es van notificar més reaccions adverses en el grup de ticagrelor (72,7%) que en el de clopidogrel (69,6%), mentre que la incidència de reaccions adverses greus va ser similar en ambdós grups (20,2% i 20,3%, respectivament). Es van notificar un major nombre d'abandonaments causats per reaccions adverses en el grup de ticagrelor enfront de clopidogrel (7,4% vs 6,0%; $p < 0,001$).

No va haver-hi diferències significatives en les hemorràgies majors, ni en el total d'hemorràgies fatals entre ambdós grups. Ticagrelor va causar numèricament més HIC, però les diferències no van ser estadísticament significatives. En canvi, sí es va aconseguir la significació estadística en el cas de les HIC fatals, en hemorràgies majors no relacionades amb l'IDAC i en la variable composta definida per l'estudi d'hemorràgia major i menor. En tots aquests casos es van detectar més hemorràgies en pacients tractats amb ticagrelor. No s'ha identificat cap subgrup de pacients amb major risc de presentar algun tipus d'hemorràgia en particular. (Taula 2)

Taula 2. Percentatges d'hemorràgies en l'estudi PLATO⁴

Variable de seguretat	Ticagrelor (n=9.235)	Clopidogrel (n=9.186)	Hazard ratio (IC al 95%)	Valor p
Hemorràgia major definida per l'estudi	961 (11,6%)	929 (11,2%)	1,04 (0,95 a 1,13)	0,43
Hemorràgia fatal	20 (0,35%)	23 (0,3%)	0,87 (0,48 a 1,59)	0,66
Hemorràgia fatal no intracranial	9 (0,1%)	21 (0,3%)	-	0,03
Hemorràgia intracranial	26 (0,3%)	14 (0,2%)	1,87 (0,98 a 3,58)	0,06
· Fatal	11 (0,1%)	1 (0,01%)	-	0,02
· No fatal	15 (0,2%)	13 (0,2%)	-	0,69
Hemorràgia major no relacionada amb IDAC	362 (4,5%)	306 (3,8%)	1,19 (1,02 a 1,38)	0,03
Hemorràgia major relacionada amb IDAC	619 (7,4%)	654 (7,9%)	0,95 (0,85 a 1,06)	0,32
Hemorràgia major o menor definida per l'estudi	1.339 (16,1%)	1.215 (14,6%)	1,11 (1,03 a 1,20)	0,008

IDAC: empelt de derivació de l'artèria coronària.

Les reaccions adverses no relacionades amb el sagnat notificades amb més freqüència en els grups de ticagrelor i clopidogrel van ser dispnea (13,8% vs 7,8%)^{3,4}, cefalea (6,5% vs 5,8%)⁵ i epistaxis (6,0% vs 3,45%)⁵.

L'aparició de dispnea en l'estudi PLATO va ser més freqüent en el grup de ticagrelor (13,8% amb ticagrelor vs 7,8% amb clopidogrel $p < 0,001$). En un 2,2% dels pacients tractats amb ticagrelor la dispnea es va considerar relacionada amb el tractament, enfront d'un 0,6% en el grup de clopidogrel. Aproximadament el 30% dels casos van remetre en el termini de 7 dies. La interrupció del tractament a causa de la dispnea va ser del 0,9% en pacients tractats amb ticagrelor, en comparació del 0,1% que prenia clopidogrel ($p < 0,001$).

Es va observar una major incidència de pauses ventriculars durant la primera setmana de tractament en el grup de ticagrelor. Aquestes diferències no van ser confirmades als 30 dies i rarament van ser associades amb símptomes.

Adicionalment, en el grup de ticagrelor també es van detectar increments significatius dels nivells sèrics de creatinina i àcid úric ($p < 0,001$).

No es disposa d'informació sobre la seguretat de ticagrelor a partir dels 12 mesos de tractament.

Entre les possibles limitacions dels estudis en relació a la seguretat, cap assenyalar que els pacients amb major risc de bradicàrdia i d'hemorràgia, no s'inclouen en l'estudi PLATO.

Contraindicacions³

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Hemorràgia patològica activa.
- Historial de hemorràgia intracranial.
- Insuficiència hepàtica moderada a greu.
- Administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4.

Precaucions³

- Pacients amb alt risc conegut d'hemorràgia, especialment: pacients amb propensió a les hemorràgies (traumatisme o cirurgia recent, trastorns de la coagulació, hemorràgia digestiva activa o recent, hemorràgia patològica activa, historial d'hemorràgia intracranial, insuficiència hepàtica moderada a greu) i pacients amb administració concomitant de medicaments que poden augmentar el risc

d'hemorràgia (antiinflamatoris no esteroïdes, anticoagulants orals i/o fibrinolítics).

- Cirurgia: Suspendre el tractament 7 dies abans de la intervenció.
- Pacients amb risc d'esdeveniments de bradicàrdia (pacients sense marcapassos que presentin síndrome de disfunció de nòdul sinusal, bloqueig AV de 2n o 3r grau o síncope relacionat amb bradicàrdia): aquests pacients van ser exclosos de l'estudi principal, i per tant, l'evidència disponible és limitada. També es recomana precaució en cas d'ús concomitant de medicaments que puguin induir bradicàrdia (betabloCADadors, calciantagonistes, diltiazem, verapamil, digoxina).
- Ticagrelor s'ha associat a l'aparició de dispnea d'intensitat lleu o moderada. S'ha d'emprar amb precaució en pacients amb asma i/o malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).
- S'han detectat augments de creatinina durant el tractament amb ticagrelor i per tant es recomana la monitorització de la funció renal al mes de tractament, i posteriorment amb periodicitat, d'acord amb la pràctica mèdica habitual, posant especial atenció en el cas de ≥ 75 anys, insuficiència renal moderada/greu i tractament concomitant amb un ARA.
- Es recomana precaució en pacients amb hiperuricèmia o artritis gotosa per la possibilitat d'increment dels nivells d'àcid úric. No es recomana el seu ús en pacients amb nefropatia per àcid úric.

Interaccions amb aliments i medicaments³

- Ticagrelor és principalment un substrat del CYP3A4 i un inhibidor lleu del CYP3A4. Ticagrelor també és un substrat de la glicoproteïna P (P-gp) i un inhibidor feble de la P-gp i pot augmentar l'exposició a substrats de la P-gp.
- L'administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 (ex. ketoconazol, claritromicina, atazanavir, ritonavir) està contraindicada.
- No es recomana l'administració de ticagrelor amb inductors potents del CYP3A4 (rifampicina, dexametasona, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital), doncs pot disminuir l'eficàcia de ticagrelor.
- Es recomana utilitzar amb precaució els medicaments que alteren l'hemostàsia.
- Pot interaccionar amb fàrmacs d'estret marge terapèutic que també siguin substrats del CYP3A4 (cisaprida, alcaloides de la banya del sègol). No es recomana el seu ús.

- No es recomana utilitzar amb dosis de simvastatina o lovastatina superiors a 40 mg.
- No hi ha dades amb inhibidors potents de la glicoproteïna P-gp (ex. verapamil, quinidina, ciclosporina). La co-administració s'ha de fer amb precaució.
- Es recomana monitorització quan s'administri amb substrats de la P-gp de marge estret com digoxina o ciclosporina.
- Es recomana precaució quan s'administri amb medicaments que indueixen bradicàrdia (betablocadors, calciantagonistes, diltiazem, verapamil i digoxina)
- Es recomana precaució quan s'administri conjuntament amb inhibidors de la recaptació de la serotonina doncs s'han notificat anomalies hemorràgiques cutànies.

Utilització en grups especials³

Pacients d'edat avançada: No és necessari ajust de dosi.

Pacients pediàtrics: No es coneix la seguretat i eficàcia en pacients menors de 18 anys.

Insuficiència renal: No és necessari ajust de dosi. No hi ha dades disponibles en pacients en diàlisi renal i per tant no es recomana el seu ús.

Insuficiència hepàtica: No és necessari ajust de dosi en insuficiència hepàtica lleu. No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica moderada-greu i per tant en aquests pacients està contraindicat el seu ús.

Embaràs: No es recomana el seu ús.

Lactància: En estudis preclínic s'ha determinat que ticagrelor s'excreta en la llet. No es pot excloure el risc per al lactant.



Costos

Cost incremental

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

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

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

	Ticagrelor	Clopidogrel	Prasugrel
Presentació	Brilique® 90 mg, 56 comprimits	Plavix®/Iscover® 300 mg, 30 comprimits Plavix®,/Iscover®/ Clopidogrel EFG 75 mg, 28 comprimits,	Efient® 10 mg, 28 comprimits
Preu envàs (PVP)*	89,61	Presentació 300 mg: 204,3 Presentació: 75 mg: 21,04	63,38
Preu unitari	1,60	6,81 (300 mg) 0,75 (75 mg)	2,26
Posologia	DC: 180 mg DM: 90 mg c/12h	DC: 300-600 DM: 75 mg c/24h	DC: 60 mg DM: 10 mg c/24h
Cost dia	DC: 3,20 DM: 3,20	DC: 6,81-13,62 DM: 0,75	DC: 13,56 DM: 2,26
Cost tractament anual	1168,0	279,81-286,62	836,2
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	888,19- 881,38 enfront de clopidogrel (300-600 mg). 329,54 enfront de prasugrel		

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

* PVP IVA, consultat en Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, 4 de Febrer 2013. Per a les presentacions d'Iscover®/Plavix® 300 mg preu consultat en BOT plus, 4 de Febrer 2013

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la **taula 4** es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de Ticagrelor.

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

Institució	Àmbit	Recomanació
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Regne Unit	Es considera ticagrelor en combinació amb aspirina a dosis baixes durant una durada màxima de 12 mesos com una opció terapèutica en pacients adults amb SCA ⁶ .
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (UK)	Ticagrelor es considera adequat per a la seva prescripció, restringida a determinats casos. Es considerat en un baix lloc en terapèutica a causa de la falta de dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini (més enllà de 12 mesos) i la disponibilitat d'alternatives terapèutiques a un cost inferior ⁷ .
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	S'accepta el seu ús en el sistema nacional de salut escocès, remarcant que existeixen tractaments alternatius a un cost inferior ⁸ .
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).	Canadà	No es recomana el seu ús a causa de les diferències trobades en l'anàlisi per subgrups en població nord-americana i a les limitacions de l'informe farmacoeconòmic enviat pel laboratori ⁹ .

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre ticagrelor i clopidogrel.

No es disposa de dades procedents de comparacions directes entre ticagrelor i les noves pautes antiagregants: prasugrel i clopidogrel a dosis altes.

1. Eficàcia

L'acció antiplaquetària de ticagrelor és més potent i ràpida que la de clopidogrel a dosi estàndard i al no ser un profàrmac, no requereix un pas previ d'activació metabòlica.

Ticagrelor va ser superior a clopidogrel en la reducció de la taxa combinada de mort cardiovascular, infart agut de miocardi o ictus. També va mostrar benefici en les variables secundàries de mort cardiovascular, infart de miocardi i mortalitat per qualsevol causa.

Com a limitacions:

Els pacients assignats al grup de clopidogrel van poder rebre diferents esquemes de dosi de càrrega a criteri de l'investigador (gran variabilitat).

En general els pacients inclosos van ser relativament joves i de baixa gravetat (Killip \leq II).

Encara que inicialment l'estudi va ser dissenyat amb una durada de 12 mesos, posteriorment es va permetre la finalització del tractament als 6, 9 i 12 mesos (a criteri de l'investigador si s'havien registrat suficients esdeveniments de la variable principal). D'aquesta manera la durada mitjana del tractament va ser de 9,1 mesos (inferior als 12 mesos que recomanen les guies actuals).

No es disposa de comparacions directes enfront de prasugrel.

Conclusió: superior.

2. Seguretat

La incidència d'hemorràgies majors i d'hemorràgies fatals no va diferir entre ambdós grups. Malgrat això, ticagrelor es va associar a més hemorràgies intracranials fatals, més hemorràgies no relacionades amb el procediment, i hemorràgies majors i menors.

Adicionalment s'han notificat reaccions adverses pròpies de ticagrelor que no s'han observat amb altres antiagregants com dispnea i bradicàrdia.

No es disposa de comparacions directes enfront de prasugrel.

Conclusió: inferior.

3.Pauta

Ticagrelor requereix administració dues vegades al dia a diferència de clopidogrel i prasugrel que únicament s'administren una vegada al dia.

Malgrat que teòricament el caràcter reversible de ticagrelor hauria de permetre una desaparició de l'efecte antiplaquetari més ràpida que clopidogrel i prasugrel, el temps requerit de discontinuació del tractament abans de cirurgia és el mateix que amb prasugrel (7 dies).

Conclusió: inferior.

Conclusions

Actualment no es disposa d'informació suficient per poder caracteritzar de forma inequívoca el grup de pacients que a priori podria beneficiar-se en major grau del tractament amb Ticagrelor.

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

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

Alt risc trombòtic:

- Tot pacient amb síndrome coronària aguda amb elevació de l'ST (SCAEST) malgrat seguir doble tractament antiagregant.
- Pacients diabètics amb SCAEST candidats a ICP.
- Pacients amb SCAEST i infart extens candidats a ICP.*

4.Cost

El cost anual del tractament amb ticagrelor és superior al de prasugrel i molt superior al de clopidogrel.

Conclusió: cost superior.

- Pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació de l'ST (SCAEST) amb risc moderat-alt segons l'escala GRACE (puntuació > 109).

Baix risc hemorràgic segons criteris clínics[§] i/o CRUSADE score $\geq 41^{\dagger}$

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

I en qualsevol pacient amb SCA que el cardiòleg consideri candidat probable a la indicació de cirurgia coronària a curt termini, a causa de la reversibilitat de l'acció farmacològica.

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

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

[§]S'han de donar totes les condicions

[†]En cas d'SCAEST.

Dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Annex I. Taula d'evidència

INFORME DE TICAGRELOR: TABLA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS (ECR)							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p / intervals de confiança)	Comentaris (#)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
Wallentin et al. N Engl J Med 2009; 361:1045-57. Estudi PLATO	EC, multicèntric, internacional, distribució aleatòria, doble cec, emmascarat i comparat amb clopidogrel. Objectiu: Determinar si ticagrelor és superior a clopidogrel (ambdós en combinació amb AAS) en la prevenció d'esdeveniments vasculars i mort en pacients amb SCA.	N= 18.624 pacients amb SCA. Criteris de inclusió: Pacients hospitalitzats per SCA, amb o sense elevació del segment ST i inici dels símptomes en les 24 hores prèvies. Els pacients amb SCAEST havien de complir al menys dos dels següents criteris: canvis electrocardiogràfics del segment ST indicatius d'isquèmia; biomarcador indicatiu de necrosi miocàrdica positiu; o un dels següents factors de risc (edat ≥60 anys, IAM previ o cirurgia de by pass, malaltia arterial coronària amb estenosi ≥ 50% en almenys dos vasos, antecedents d'ictus, antecedents d'AIT, estenosi de la caròtida (≥50%), revascularització cerebral, diabetis, malaltia arterial perifèrica o insuficiència renal crònica (Clcr<60ml/min/1,73m²). Els pacients amb SCAEST havien de presentar una elevació almenys de 0,1mV en almenys dues derivacions contigües o un bloqueig complet de branca esquerra i intenció de sotmetre's a ICP. Criteris d'exclusió: Contraindicació per a l'ús de clopidogrel, teràpia fibrinolítica en les 24 h prèvies a l'aleatorització, requeriments d'anticoagulació oral, augment del risc de bradicàrdia, teràpia concomitant amb inhibidors o inductors potents del CYP450.	TIC DC: 180 mg DM: 90 mg bid (n=9.333) CLO DC:300 mg DM:75 mg qd (n=9.291) Tots els pacients van rebre de forma concomitant AAS (DC:325 mg, DM:75-100 mg) Els pacients que es van sotmetre a ICP podien rebre una DC extra a criteri de l'investigador, Període mitjà de tractament 9,1 mesos.	Eficàcia: Variable principal: Variable combinada de mort CV, IAM o ictus. Variables secundàries: -Variable combinada de: mort, IAM o ictus; -Variable combinada de: mort CV, IAM, ictus, isquèmia recurrent severa, isquèmia recurrent, AIT, o altre esdeveniment trombotic arterial. -IAM -Mort CV -Ictus Altres: mort per qualsevol causa; mort no CV; isquèmia recurrent severa; isquèmia recurrent; AIT; trombosis del stent. Seguretat: Variable principal: hemorràgia major (criteris de l'estudi i TIMI). Hemorràgia que requereix transfusió, hemorràgia fatal, hemorràgia fatal no intracranial, hemorràgia intracranial fatal i no. Variables secundàries: hemorràgia major o menor (criteri de l'estudi i TIMI), hemorràgia major relacionada o no amb cirurgia de bypass, dispnea, bradicàrdia, esdeveniments adversos, resultats de laboratori.	Eficàcia: Anàlisi per ITT. Variable principal: . Mort CV+ IAM+ictus -TIC: 9,8% -CLO: 11,7% (P<0,001) Variables secundàries: . IAM -TIC: 5,8% -CLO: 6,9% (P=0,005) . Mortalitat CV -TIC: 4,0% -CLO: 5,1% (P=0,001) . Ictus -TIC: 1,5% -CLO: 1,3% (P=0,22) - Mortalitat global -TIC: 4,5% -CLO:5,9% (P<0,001) Seguretat: Variable principal: .Hemorràgia major: -TIC:11,6% -CLO:11,2% P=0,43 Variables secundàries: .HIC -TIC:0,3% -CLO: 0,3% P=0,06 .HIC fatal -TIC: 0,1% -CLO:0,01% P=0,02 .Dispnea -TIC:13,8% -CLO:7,8% P<0,001 .Bradicàrdia -TIC:4,4 -CLO:4,0 P=0,21	Comparador: És adequat doncs la doble teràpia AAS+clopidogrel constitueix fins al moment el tractament d'elecció. Els pacients van poder rebre dosis de càrrega de 300 mg o 600 mg a criteri de l'investigador. Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients: En general es consideren adequats al ser similars als utilitzats en els estudis d'altres antiagregants i correspondre's amb la població habitualment tractada en el nostre mitjà. Malgrat això, els pacients inclosos eren relativament joves i de baixa gravetat (Killip ≤ II). Altres biaixos o limitacions trobades: La durada prevista del tractament de l'estudi va ser 12 mesos. Malgrat això, posteriorment es va permetre finalitzar el tractament als 6, 9 i 12 mesos (durada mitjana 9,1 mesos) si s'havien registrat suficients esdeveniments de la variable principal. Va existir variabilitat en la dosi de càrrega (300 mg i 600 mg) a criteri de l'investigador.	Total: 5 punts Aleatorització: 1 Doble Cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cec apropiat: 1

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

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

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

Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE TICAGRELOR : VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
	TICAGRELOR	CLOPIDOGREL	
RAM MÉS RELLEVANTS	RAM totals I RAM no relacionades amb hemorràgies ³		
	Dispnea	13,8%	7,8%
	Bradicàrdia	4,4%	4,0%
	Increment de creatinina (>50%)	8,3%	6,7%
	Increment de l'àcid úric (>límit superior normalitat)	22%	13%
	Hemorràgies		
	Hemorràgia major definida per l'estudi	961 (11,6%)	929 (11,2%)
	Hemorràgia fatal	20 (0,35)	23 (0,3%)
	Hemorràgia fatal no intracranial	9 (0,1%)	21 (0,3%)
	Hemorràgia intracranial	26 (0,3%)	14 (0,2%)
	· Fatal	11 (0,1%)	1 (0,01%)
	· No fatal	15 (0,2%)	13 (0,2%)
	Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass	362 (4,5%)	306 (3,8%)
	Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass	619 (7,4%)	654 (7,9%)
Hemorràgia major o menor definida per l'estudi	1339 (16,1%)	1215 (14,6%)	
TAXA D'ABANDONAMENTS	% de abandonaments per RAM	7,4% (690)	6,0% (556)
	% de abandonaments per dispnea	0,9 (79/9235)	0,1 (13/9186)

Annex II. Taules de seguretat

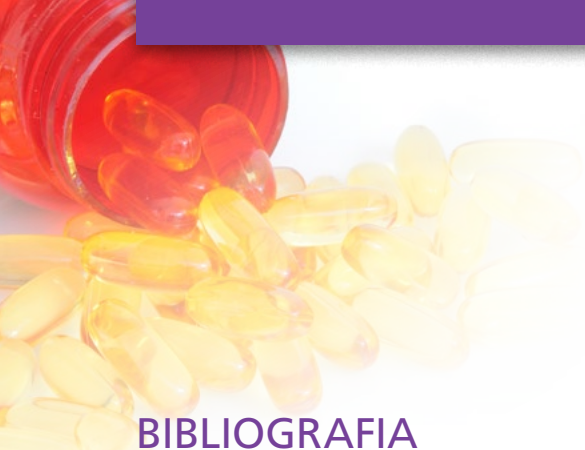
		TICAGRELOR	CLOPIDOGREL
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA <i>(Existeix informació en els grups següents?)</i> <i>(Font: Fitxa Tècnica)</i>	Nens (SÍ/NO)	NO. No hi ha dades disponibles en <18 anys.	NO. Clopidogrel no s'ha d'utilitzar en nens per motius d'eficàcia .
	Ancians (SÍ/NO)	SÍ (no és necessari ajust de dosi).	SÍ (no és necessari ajust de dosi)*.
	Embaràs (SÍ/NO)	NO. No existeixen dades en dones embarassades. No es recomana el seu ús.	NO. No existeixen dades en dones embarassades. No es recomana el seu ús
	Lactància (SÍ/NO)	NO. Les dades procedents d'estudis preclínics mostren que ticagrelor s'excreta en la llet materna. Valorar balanç benefici-risc de la lactància.	NO. Es desconeix si clopidogrel s'excreta en la llet humana. Com a mesura de precaució, interrompre la lactància.
	Insuficiència renal (SÍ/NO)	SÍ. No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal. No hi ha dades disponibles sobre pacients en diàlisi.	SÍ. Experiència limitada. Utilitzar amb precaució.
	Insuficiència hepàtica (SÍ/NO)	No és necessari ajustar la dosi en els pacients amb insuficiència hepàtica lleu. No hi ha dades en insuficiència hepàtica moderada o greu i per tant el seu ús està contraindicat.	L'experiència terapèutica en pacients amb malaltia hepàtica moderada que poden presentar diàtesi hemorràgica és limitada. Clopidogrel està contraindicat en insuficiència hepàtica greu.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> - Ticagrelor és principalment un substrat del CYP3A4 i un inhibidor lleu del CYP3A4. Ticagrelor també és un substrat de la glicoproteïna P (P-gp) i un inhibidor feble de la P-gp i pot augmentar l'exposició a substrats de la P-gp. - L'administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 està contraindicada. - No es recomana l'administració de ticagrelor amb inductors potents del CYP3A4, ja que pot disminuir l'eficàcia de ticagrelor. - Pot interaccionar amb fàrmacs d'estret marge terapèutic que també siguin substrats del CYP3A4. No es recomana utilitzar amb dosi de simvastatina o lovastatina superiors a 40 mg. - No hi ha dades amb inhibidors potents de la glicoproteïna P-gp. - Es recomana monitoritzar quan s'administri amb substrats de la P-gp de marge estret com digoxina o ciclosporina. - Es recomana precaució en administrar-lo conjuntament amb inhibidors de la recaptació de la serotonina doncs s'han notificat anomalies hemorràgiques cutànies. 	<ul style="list-style-type: none"> - Clopidogrel és parcialment metabolitzat al seu metabòlit actiu en el CYP2C19. Seria d'esperar que l'ús de medicaments que inhibeixen l'activitat d'aquest enzim donessin lloc a una reducció dels nivells del metabòlit actiu de clopidogrel. La rellevància clínica d'aquesta interacció és incerta. Com a precaució s'ha de desaconsellar l'ús concomitant d'inhibidors , forts o moderats del CYP2C19 (omeprazol i esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina i cloranfenicol). - L'administració amb AINE, inclosos els inhibidors de la COX-2, s'ha de realitzar amb precaució. - Omeprazol, esomeprazol: En estudis clínics i observacionals, s'han comunicat dades inconsistents sobre les implicacions clíniques d'aquesta interacció farmacocinètica (PK)/ farmacodinàmica (PD) en termes d'esdeveniments cardiovasculars majors. Com a precaució s'ha de desaconsellar l'ús concomitant d'omeprazol o esomeprazol.

Annex II. Taules de seguretat

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

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

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



BIBLIOGRAFIA

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
2. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127(4):e362-425.
3. Fitxa tècnica Ticagrelor (Brilique®). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA). Disponible a: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010120390969/anx_90969_es.pdf
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;362(11):1045-57.
5. Brilique. Assessment Report. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001241/WC500100492.pdf
6. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13588/56819/56819.pdf>
7. Ticagrelor (Brilique®) for the treatment of acute coronary syndromes. Commissioning guidance. Keele (United Kingdom): Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC); 2011.
8. Ticagrelor. SMC 699/11. Glasgow (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SCM). NHS Scotland; 2011. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ticagrelor_Brilique_FINAL_APRIL_2011_amended_030511_for_website.pdf
9. Ticagrelor. Prevention of Thrombotic Events in Acute Coronary Syndromes. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH); 2011. Disponible a: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Brilinta_Dec-20-11.pdf

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

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

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

Ticagrelor. Conjuntament amb àcid acetilsalicílic per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacient adults amb síndromes coronàries agudes, inclosos els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una intervenció coronària percutània o a un empelt de derivació d'artèria coronària. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

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

1a Edició, Maig 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 22720-2013