

Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, alhora que posar l'enfocament en l'avaluació i utilitzar com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi) i membre de la Guidelines International Network (G-I-N), CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i del grup de recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR), reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Tots els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influenciar les valoracions objectives i científiques dels fàrmacs avaluats.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Grup de treball del document "Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST". Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut | C. Roc Boronat, 81-95, 2a planta. 08005 Barcelona Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 1a edició, juny, 2015, Barcelona
Correcció: Atona

© Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i la procedència.

Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST

AUTORIA (per ordre alfabètic)

Experts clínics

Alfredo Bardají

Cap de Servei de Cardiologia
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII

Antoni Bayes

Societat Catalana de Cardiologia (SCC)

Jordi Bruguera

Cardiologia. Cap de Servei Emèrit
Hospital del Mar

Antoni Carol

Servei de Cardiologia. Unitat d'Hospitalització
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

Àngel Cequier

Director Clínic de l'Àrea de Malalties del Cor. Servei de Cardiologia
Hospital de Bellvitge-IDIBELL

Antoni Curós

Director del Pla Director de Malalties de l'Àparell Circulatori (PDMAC)
Departament de Salut

Ana M. de Andrés

Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Francisco Fernández

Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica (SOCMIC)

José Luis Ferreiro

Àrea de Malalties del Cor. Servei de Cardiologia. Unitat de Cardiologia Intervencionista
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL

Josep Jiménez

Tècnic. Àrea d'Atenció Sanitària. Servei Català de la Salut (CatSalut)
Subdirecció General de Planificació i Recerca en Salut. Departament de Salut

Francesc Xavier Jiménez

Àrea de Recerca en Innovació i Qualitat. Sistema d'Emergències Mèdiques

Enric Juncadella

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)

Pablo Loma-Osorio

Unitat de Cures Intensives Cardiològiques
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Rosa M. Lidón

Unitat de Crítics Cardiovasculars. Servei de Cardiologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Jaume Marrugat

Director del Programa d'Investigació
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

Josepa Mauri

Cap de Secció de la Unitat de Cardiologia Intervencionista
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Rosa Morros

Institut de Recerca en Atenció Primària (IDIAP)
Fundació Jordi Gol i Gorina

Maria José Moya

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)

Manel Piqué

Cap Clínic de Cardiologia
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida

Alba Rosas

Tècnica de Salut Pública
Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Departament de Salut

Manel Sabaté

Cap de Servei de Cardiologia
Hospital Clínic de Barcelona

Miquel Sánchez

Societat Catalana de Medicina d'Urgències i Emergències (SocMUE)

Alessandro Sionis

Cap de la Unitat de Cures Intensives Cardiològiques. Servei de Cardiologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Ricard Tresserras

Subdirecció General de Planificació Sanitària
Departament de Salut

Gabriel Vázquez

Cap de Servei de Cardiologia
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Coordinació

Ana M. de Andrés

Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Direcció

Arantxa Catalán

Cap de l'Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Joan M. V. Pons

Coordinador de l'Àrea d'Avaluació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

ÍNDEX

1. Presentació i Objectius.....	9
2. Prasugrel i Ticagrelor: Punts clau	10
2.1. Prasugrel	10
2.2. Ticagrelor.....	12
3. Recomanacions per al tractament antiagregant inicial amb inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST (✓)	15
4. Introducció.....	17
4.1. Estratègies de maneig dels pacients amb SCASEST	17
4.2. Tractament farmacològic antiagregant en l'SCASEST	20
5. Metodologia.....	22
5.1. Revisió de l'eficàcia i la seguretat	22
5.2. Revisió de l'eficiència.....	24
5.3. Estimació del cost-efectivitat.....	26
5.4. Impacte pressupostari.....	26
5.5. De l'evidència a les recomanacions	27
5.6. Actualització del document	27
6. Resultats	28
6.1. Revisió de l'eficàcia i la seguretat dels inhibidors de l'ADP	28
6.1.1. Evidència científica disponible i característiques dels estudis inclosos	28
6.1.2. Eficàcia.....	32
6.1.2.1. Eficàcia dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCA i amb SCASEST	32
6.1.2.2. Eficàcia dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig conservadora	34
6.1.2.3. Eficàcia dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig invasiva	36
6.1.3. Seguretat.....	41
6.1.3.1. Seguretat dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCA i SCASEST	41
6.1.3.2. Seguretat dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig conservadora	42
6.1.3.3. Seguretat dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig invasiva	43
6.1.4. Moment d'administració de l'inhibidor de l'ADP : pretractament vs administració periprocediment	45
6.2. Revisió de l'eficiència dels inhibidors de l'ADP	48

6.3 Estimació del cost-efectivitat dels inhibidors de l'ADP	50
6.4. Impacte pressupostari dels inhibidors de l'ADP.....	52
6.4.1. Cost incremental dels nous antiagregants, comparats amb el clopidogrel	52
6.4.2. Impacte pressupostari en pacients amb SCASEST	52
7. Discussió i conclusions.....	54
8. Referències	58

1. PRESENTACIÓ I OBJECTIUS

Aquest document conté les recomanacions d'ús dels antiagregants plaquetaris antagonistes dels receptors de l'adenosina difosfat (ADP) en pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació persistent del segment ST (SCASEST).

L'informe ha estat elaborat per l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), a petició del [Pla Director de Malalties de l'Aparell Circulatori \(PDMAC\)](#) i en el marc del [Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut \(PHF-APC\)](#).

L'objectiu d'aquest document ha estat la generació de recomanacions d'ús per a clopidogrel, prasugrel i ticagrelor en pacients amb SCASEST, considerant els diferents escenaris clínics en els quals els pacients es poden trobar en funció del seu perfil de risc. Aquestes recomanacions estan adreçades a reduir la variabilitat en el maneig farmacològic d'aquests pacients i a homogeneïtzar els criteris d'ús de les tres alternatives antiagregants disponibles en el nostre entorn.

L'informe ha estat elaborat a partir d'una exhaustiva revisió de l'evidència científica actualment disponible i ha comptat amb el suport i el consens de diferents experts dels àmbits clínic, farmacològic i epidemiològic.

2. PRASUGREL I TICAGRELOR: PUNTS CLAU

A continuació es presenta un resum dels principals resultats disponibles en termes d'eficàcia, seguretat, maneig del fàrmac i eficiència per als antiagregants inhibidors de l'ADP prasugrel i ticagrelor.

2.1. PRASUGREL

EVIDÈNCIA CLÍNICA

- ✓ L'evidència sobre l'eficàcia i la seguretat del prasugrel prové de tres estudis de bona qualitat: l'estudi TRITONTIMI 38, que va incloure pacients amb SCA que havien de ser sotmesos a una ICP immediata; l'estudi TRILOGY, en el qual es van incloure pacients amb SCASEST que no eren candidats a una estratègia invasiva inicial, i l'estudi ACCOAST, per avaluar la idoneïtat del pretractament amb prasugrel en pacients amb SCASEST. L'evidència sobre l'ús del prasugrel en pacients amb SCASEST candidats a ICP prové d'un estudi de subgrups amb 10.074 pacients (74% de la mostra) i, per tant, exploratori.

EFICÀCIA

- ✓ El prasugrel redueix el risc combinat de patir un infart de miocardi (IM) no mortal, un ictus no mortal o una mort per causes cardiovasculars (CV), comparat amb el clopidogrel (dosi de càrrega 300 mg), en pacients amb SCA candidats a intervenció coronària percutània (ICP) immediata (reducció absoluta del risc: 2,2%). Aquest resultat es va donar a costa de la reducció de la freqüència d'IM no mortals, caracteritzats segons la tercera definició universal d'infart, que inclou tant infarts clínics com infarts determinats per marcadors bioquímics. No disposem de les dades desagregades dels diferents tipus d'infart.
- ✓ No s'han identificat diferències entre el prasugrel i el clopidogrel quant a la mortalitat global o la mortalitat per causes CV en anàlisis secundàries. Tot i això, els resultats apunten en la mateixa direcció que el resultat principal de l'estudi.
- ✓ El prasugrel s'associa a una reducció del risc de trombosi de l'stent respecte del clopidogrel (reducció absoluta del risc: 1,3%). No s'ha avaluat l'eficàcia i la seguretat del prasugrel de manera específica en pacients que presenten una trombosi de l'stent.
- ✓ En pacients amb SCASEST candidats a ICP immediata, el prasugrel redueix el risc combinat de patir un IM no mortal, un ictus no mortal o una mort per causes CV en un 1,93 %, envers el clopidogrel (reducció absoluta del risc). Aquesta dada prové d'una anàlisi de subgrups i és coincident amb els resultats observats a l'estudi principal (TRITON TIMI).
- ✓ En pacients amb SCASEST candidats a una estratègia inicial de maneig mèdic sense revascularització, el prasugrel no va aconseguir reduir de manera significativa la freqüència d'esdeveniments cardiovasculars (IM, ictus o mort per causes CV), en comparació amb el clopidogrel (HR 0,91; IC95% 0,79-1,05; p = 0,21). L'ús del prasugrel en aquest context no està autoritzat.

SEGURETAT

- ✓ La probabilitat de patir una hemorràgia és major amb prasugrel que amb clopidogrel. Per cada 1.000 pacients amb SCA tractats amb prasugrel, es produeixen 6 hemorràgies majors no relacionades amb la cirurgia de bypass més que amb clopidogrel. Per cada 1.000 pacients amb SCA tractats amb prasugrel i sotmesos a bypass, es produeixen 102 hemorràgies majors relacionades amb la cirurgia més que amb clopidogrel, tot i que aquest risc es redueix, si es discontinua el tractament entre 3 i 5 dies abans de la cirurgia.
- ✓ En pacients amb SCASEST no candidats a revascularització, no es van trobar diferències en la taxa d'hemorràgies majors o amb risc per a la vida no relacionades amb la cirurgia de bypass. Tanmateix, el prasugrel sí que va produir un 0,6% més d'hemorràgies majors o menors no relacionades amb la cirurgia que el clopidogrel.
- ✓ En el cas de pacients amb SCASEST sotmesos a una ICP immediata, el tractament amb prasugrel va produir més hemorràgies majors no relacionades amb la cirurgia de bypass que el clopidogrel. El risc de patir una hemorràgia fatal és 4 cops més alt amb prasugrel que amb clopidogrel.

MANEIG

- ✓ L'ús del prasugrel únicament està autoritzat en pacients amb SCA candidats a ser sotmesos a una ICP.
- ✓ El prasugrel s'hauria d'administrar un cop es coneix l'anatomia coronària, atès que s'ha observat que el pretractament amb prasugrel abans de l'angiografia incrementa el risc de complicacions hemorràgiques sense cap benefici clínic addicional.
- ✓ En pacients amb SCA tractats de forma invasiva (ICP immediata), el prasugrel només s'ha estudiat a la dosi de manteniment de 10 mg/dia. La recomanació d'utilitzar una dosi de 5 mg/dia entre la població amb més risc d'hemorràgia (edat >75 anys i/o pes < 60 kg) es va realitzar sobre la base d'estudis farmacocinètics, i únicament s'ha avaluat en una cohort de pacients d'edat > 75 anys no candidats a revascularització (indicació no aprovada).
- ✓ El prasugrel està contraindicat en pacients amb antecedents d'ictus o atac isquèmic transitori (AIT).
- ✓ El prasugrel no ha estat estudiat en cap assaig clínic aleatoritzat en pacients sotmesos a ICP que hagin rebut clopidogrel prèviament, a excepció d'un 2,2% de malalts a cada grup, en el cas de l'estudi ACCOAST.
- ✓ Disposem de dades d'eficàcia i seguretat del prasugrel per a una durada del tractament de 15 mesos, en el context d'ICP, i de 30 mesos, en el context de maneig mèdic. Segons la fitxa tècnica, es recomana un tractament de fins a 12 mesos, excepte si clínicament ha estat indicada la seva retirada, atès que no s'ha avaluat l'ús de prasugrel en pacients sotmesos a ICP amb altres durades de tractament.

COST

- ✓ El prasugrel és una alternativa de tractament cost-efectiva, comparat amb el clopidogrel, en pacients amb SCA, amb ràtios cost-efectivitat incremental (RCEI) al voltant dels 9.500€ per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ), segons models econòmics finançats totalment o parcialment pel laboratori titular. Per a pacients amb SCASEST, les RCEI obtingudes són lleugerament superiors, tot i que se situen per sota del llindar dels 30.000€/AVAQ.
- ✓ Segons les dades d'eficàcia de l'estudi TRITON TIMI 38 i el cost del tractament, per cada pacient amb SCA addicional que eviti un esdeveniment de la variable principal (mort per causes CV, IM no fatal o ictus no fatal), el cost addicional estimat serà de 27.837 € (19.488 € a 53.199 €). Per cada pacient amb SCASEST candidat a ICP addicional que eviti un esdeveniment de la variable principal, el cost addicional estimat serà de 31.500 € (20.161€ a 81.662€).

2.2. TICAGRELOR

EVIDÈNCIA CLÍNICA

- ✓ L'evidència sobre l'eficàcia i la seguretat del ticagrelor prové d'un únic estudi de bona qualitat (PLATO) que va incloure pacients amb síndrome coronària aguda candidats a tractament mèdic o ICP. L'evidència sobre l'ús del ticagrelor en pacients amb SCASEST prové d'un seguit d'estudis de subgrups i, per tant, exploratoris.
- ✓ Disposem d'un estudi de subgrups retrospectiu que va incloure 11.080 pacients amb SCASEST (59% de la mostra total del PLATO), que també presenta resultats en funció de l'estratègia de maneig (amb o sense revascularització). D'altra banda, des del punt de vista de l'estratègia de maneig, s'han publicat els resultats del ticagrelor en el subgrup dels pacients que no van ser candidats a revascularització (91% amb SCASEST), els del subgrup dels pacients candidats a ICP (51% amb SCASEST) i els resultats en pacients sotmesos a revascularització mitjançant cirurgia (67 % amb SCASEST).

EFICÀCIA

- ✓ El ticagrelor redueix el risc combinat de patir un IM, un ictus o una mort per causes CV, respecte del clopidogrel (dosi de càrrega 300 o 600 mg, a criteri de l'investigador), en pacients amb SCA (reducció absoluta del risc: 1,9%). Considerant els esdeveniments de manera individual, es van observar diferències estadísticament significatives en el cas d'IM i en la mort per causes CV.
- ✓ El ticagrelor redueix la mortalitat per causes CV (reducció absoluta del risc: 1,1%) i la mortalitat global (reducció absoluta del risc: 1,4 %), comparat amb el clopidogrel, en anàlisis secundàries .
- ✓ El ticagrelor s'associa a una reducció del risc de trombosi de l'stent, respecte del clopidogrel (reducció absoluta del risc: 0,9%). No s'ha avaluat l'eficàcia i la seguretat del ticagrelor de manera específica en pacients que presenten una trombosi de l'stent.
- ✓ De manera global, en els pacients amb SCASEST, el ticagrelor redueix el risc combinat de patir un IM, un ictus o una mort per causes CV en un 2,3% (reducció absoluta del risc respecte del tractament amb clopidogrel). Aquesta reducció va ser deguda a la reducció tant dels IM com de

la mortalitat per causes CV i, addicionalment, també va demostrar que reduïa la mort per qualsevol causa. Aquests resultats són coincidents amb els de l'estudi principal.

- ✓ En pacients amb una estratègia inicial conservadora (la majoria d'ells, amb SCASEST), el ticagrelor redueix el risc combinat de patir un IM, un ictus o una mort per causa CV en un 2,3 %, respecte del clopidogrel (reducció absoluta del risc). El benefici observat ve d'una reducció en el nombre de pacients amb mort per causes CV. En aquests pacients, el ticagrelor també redueix la mortalitat per qualsevol causa.
- ✓ En pacients candidats a ICP (la meitat d'ells, amb SCASEST), el ticagrelor redueix els esdeveniments cardiovasculars (IM, ictus o mort CV) en un 1,7 %, respecte del clopidogrel (reducció absoluta del risc). Aquesta reducció és deguda a una disminució del nombre d'IM i de morts cardiovasculars. En aquests pacients, el ticagrelor també redueix la mortalitat per qualsevol causa.

SEGURETAT

- ✓ La probabilitat de patir una hemorràgia és més gran amb ticagrelor que amb clopidogrel. Per cada 1.000 pacients amb SCA tractats amb ticagrelor, es produeixen 6 hemorràgies majors no relacionades amb la cirurgia de bypass.
- ✓ No disposem de dades de seguretat de l'ús del ticagrelor en pacients amb SCASEST, independentment de l'estratègia de maneig.
- ✓ En pacients amb SCASEST amb maneig inicial conservador, no es van trobar diferències en la incidència d'hemorràgies majors relacionades o no amb la cirurgia de bypass, respecte del clopidogrel. En canvi, sí que es va observar una major incidència d'hemorràgies majors i menors no relacionades amb la cirurgia en els pacients que van rebre ticagrelor.
- ✓ En pacients amb SCASEST candidats a ICP, no es van trobar diferències en la incidència d'hemorràgies majors relacionades o no amb la cirurgia de bypass, respecte del clopidogrel. En canvi, sí que es va observar una major incidència d'hemorràgies majors i menors no relacionades amb la cirurgia en els pacients que van rebre ticagrelor.

MANEIG

- ✓ El ticagrelor pot administrar-se en pacients que han rebut clopidogrel prèviament.
- ✓ Només disposem de dades d'eficàcia i seguretat del ticagrelor com a tractament immediat a continuació d'un SCASEST per a una durada de tractament de 12 mesos. De fet, la mitjana de la durada del tractament a l'estudi PLATO va ser de 9,1 mesos. Segons la fitxa tècnica, es recomana continuar amb el tractament fins a 12 mesos, excepte si clínicament ha estat indicada la seva retirada. No s'ha avaluat l'ús del ticagrelor amb durades de tractament inferiors.

COST

- ✓ El ticagrelor és una alternativa de tractament cost-efectiva, comparat amb el clopidogrel, en pacients amb SCA, amb ràtios cost-efectivitat incremental (RCEI) inferiors als 9.500€ per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ), segons models econòmics finançats totalment o parcialment pel laboratori titular. Per a pacients amb SCASEST, les RCEI obtingudes són lleugerament superiors, tot i que se situen per sota del llindar dels 30.000€/AVAQ.

- ✓ Segons les dades d'eficàcia de l'estudi PLATO i el cost del tractament, per cada pacient amb SCA addicional que eviti un esdeveniment de la variable principal (mort per causes CV, IM no fatal o ictus no fatal), el cost addicional estimat serà de 49.896 € (34.749 € a 100.683 €). En pacients amb SCASEST, el cost addicional per cada pacient addicional que eviti un esdeveniment addicional de la variable principal variarà en funció de l'estratègia de maneig, de manera que serà de 47.287 € (26.027€ a 71.206€), en el cas dels pacients amb SCASEST i maneig no invasiu, i de 58.161€ (35.589€ a 155.977 €), en el cas dels pacients amb SCASEST i ICP.

3. RECOMANACIONS PER AL TRACTAMENT ANTIAGREGANT INICIAL AMB INHIBIDORS DE L'ADP EN PACIENTS AMB SCASEST (✓)

— El clopidogrel en combinació amb AAS és el tractament d'elecció en:

- Tots els pacients amb SCASEST i alt risc hemorràgic (CRUSADE >40 o tractament anticoagulant concomitant), independentment del seu risc isquèmic.
- Tots els pacients amb SCASEST i baix risc isquèmic (GRACE < 108), independentment del seu risc de sagnat.

En aquests casos, cal administrar una dosi de càrrega de clopidogrel de 300 mg, seguida d'una dosi de manteniment de 75 mg/dia durant 12 mesos. El tractament amb AAS es mantindrà indefinidament.

— El ticagrelor en combinació amb AAS és el tractament d'elecció en pacients amb un risc isquèmic alt o molt alt (pacients que compleixin un dels següents criteris: GRACE > 140, canvis rellevants [augment i/o davallada] en els nivells de troponines, canvis en el segment ST o ona T, criteris d'instabilitat, o GRACE 108-140 més ≥ 2 criteris de risc addicional [DM, FE < 40%, angina postinfart precoç, ICP recent, CABG prèvia]) que no presentin alt risc hemorràgic. Cal administrar una dosi de càrrega de ticagrelor de 180 mg, seguida d'una dosi de manteniment de 90 mg c/12 h durant 12 mesos. El tractament amb AAS es mantindrà indefinidament.

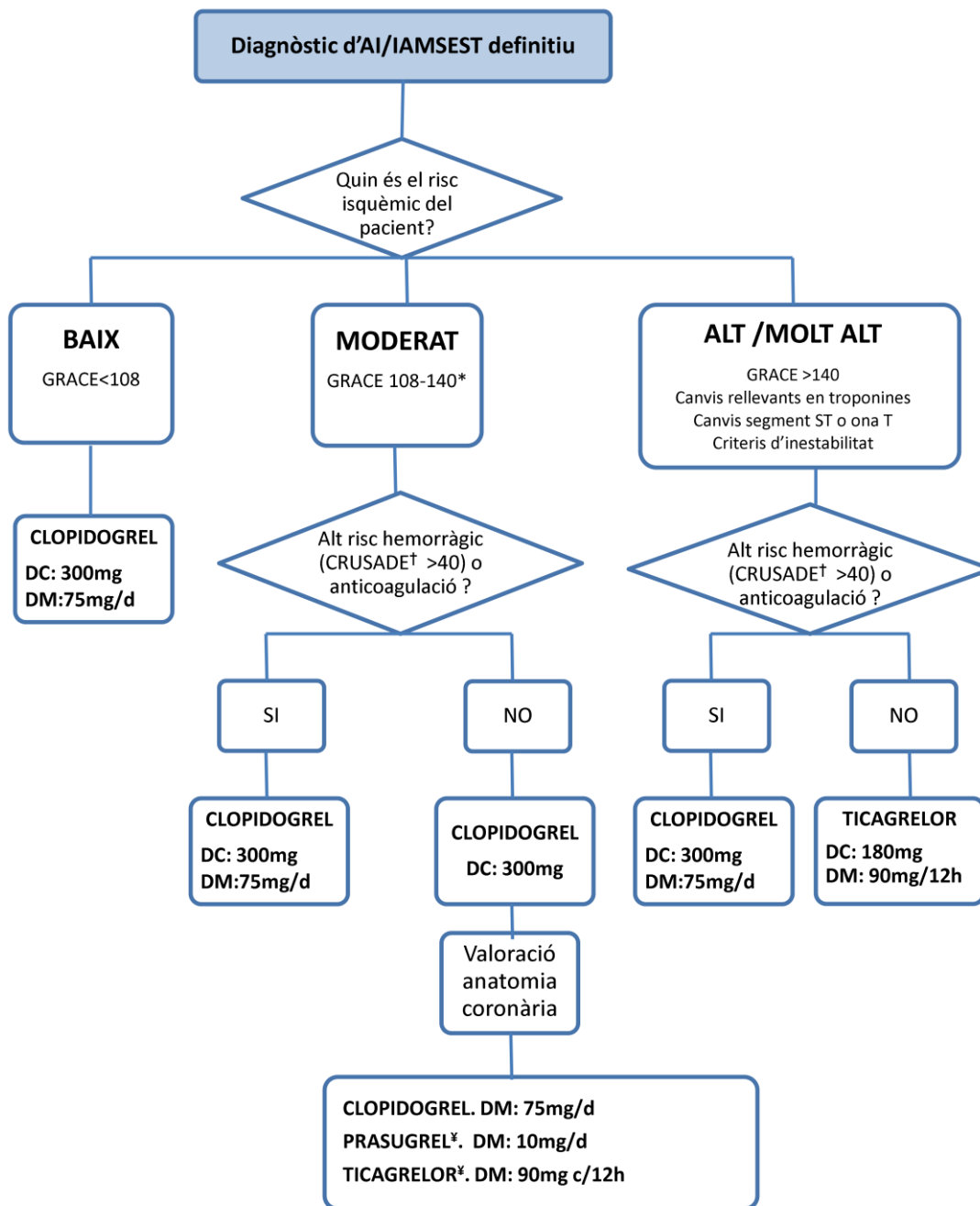
— En pacients amb un risc isquèmic moderat (GRACE 108-140), el prasugrel, el ticagrelor i el clopidogrel en combinació amb AAS són opcions terapèutiques. Es pot iniciar el tractament amb clopidogrel (dosi de càrrega i manteniment) i el canvi a un dels antiagregants de segona generació es farà de forma individualitzada quan es conegui l'anatomia coronària. En cas que es consideri necessari instaurar tractament amb un antiagregant de segona generació, caldrà valorar la necessitat d'administrar dosi de càrrega (prasugrel 60 mg, ticagrelor 180 mg). Les dosis de manteniment a emprar en cada cas són les següents: clopidogrel 75 mg/dia, prasugrel 10 mg/dia, ticagrelor 90 mg c/12 h. Cal mantenir la doble antiagregació durant 12 mesos, mentre que el tractament amb AAS es mantindrà indefinidament.

En el maneig de pacients amb SCASEST, es recomana seguir l'algorisme mostrat a la figura 1 per a la selecció del tractament antiagregant amb inhibidors de l'ADP.

✓ P: pràctica recomanada, basada en l'experiència clínica i en el consens de l'equip redactor.

Figura 1. Algorisme d'ús d'antiagregants en pacients amb SCASEST

Críteris d'ús d'antiagregants en pacients amb SCASEST segons risc isquèmic/hemorràgic



* En determinats pacients amb ≥ 2 críteris de risc addicionals (DM, FE < 40%, angina post infart temprana, ICP recent, CABG prèvia, valorar individualment considerar al pacient com a alt risc.

† <http://www.crusadebleedingscore.org/> (hematòcrit, TFGe, FC, TAs, antecedents de patologia vascular, DM, IC, sexe)

‡ Quan es realitzi el canvi a un antiagregant de 2ª generació, valorar la necessitat d'administrar dosis de càrrega (Prasugrel DC: 60mg; Ticagrelor DC: 180mg)

DC: dosi de càrrega, DM: dosi de manteniment

4. INTRODUCCIÓ

La síndrome coronària aguda (SCA) comprèn un conjunt d'entitats diagnòstiques causades per la ruptura o l'erosió d'una placa coronària arterioscleròtica que determina la formació d'un trombe intracoronari, amb o sense vasoconstricció concomitant, fet que causa una reducció sobtada i crítica del flux sanguini.

La classificació dels pacients amb SCA es basa en l'electrocardiograma (ECG). D'aquesta manera, es defineixen:

- **SCA amb elevació del segment ST (SCAEST):** comprèn els pacients amb dolor toràcic (>20 min) i elevació persistent del segment ST. Normalment, s'associa a una oclusió total coronària que desemboca en un infart agut de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST). A causa de la seva gravetat, aquest diagnòstic requereix una ràpida actuació, mitjançant l'activació del CODI IAM, per poder aplicar una estratègia de reperfusió al més aviat possible (generalment, mitjançant una intervenció coronària percutània, ICP).
- L'ús d'antiagregants plaquetaris en aquest grup de pacients ha estat analitzat en detall al document "[Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST candidats a intervenció coronària percutània](#)"¹. En aquest document també es recullen les recomanacions d'ús d'antiagregants i l'algorisme de maneig en pacients amb IAMEST.
- **SCA sense elevació del segment ST (SCASEST):** aquests pacients solen presentar una elevació transitòria o una depressió persistent o transitòria del segment ST, una inversió de les ones T, ones T planes, pseudonormalització de les ones T o, fins i tot, absència de canvis en l'ECG. En funció del resultat de la determinació dels marcadors de necrosi miocardiàca (troponines), el diagnòstic es concretarà en infart agut de miocardi sense elevació del segment ST (IAMSEST) o en angina inestable (AI).

El present document se centra en la revisió de l'ús dels inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients que presenten SCASEST (IAMSEST o AI).

4.1. ESTRATÈGIES DE MANEIG DELS PACIENTS AMB SCASEST

L'SCASEST és una malaltia coronària inestable amb una gran probabilitat de recurrències isquèmiques i altres complicacions que poden conduir a la mort o a l'infart de miocardi (IM) a curt i a llarg termini. El seu maneig inclou tractaments farmacològics antiisquèmics i antitrombòtics, així com diferents estratègies de revascularització, tot plegat dirigit a prevenir o reduir les complicacions i millorar el resultat clínic.

La selecció de l'estratègia terapèutica es realitza en funció de l'avaluació individual del risc de cada pacient, ha de formar part d'un procés continu fins a l'alta hospitalària i pot modificar el tractament en qualsevol moment. Per tant, l'estratificació del risc ha de realitzar-se al més aviat possible, amb l'objectiu d'identificar ràpidament els pacients d'alt risc i reduir el retard en la realització d'una estratègia invasiva precoç, sempre que no hi hagi contraindicacions. Aquest punt és vital, atesa l'elevada heterogeneïtat dels pacients amb SCASEST^{2,3}.

Per tal de dur a terme aquesta avaluació del risc, disposem de diverses eines (*scores*) que permeten calcular el risc isquèmic i hemorràgic. Les principals escales emprades en el nostre àmbit són la [classificació GRACE](#) i la classificació TIMI, com a eines per determinar el risc de resultat clínic, i la [classificació CRUSADE](#), per definir el risc d'hemorràgia. Cal destacar que hi ha un cert solapament entre els factors de risc isquèmics i els hemorràgics, de manera que un pacient amb un risc elevat d'episodis isquèmics és molt possible que també presenti un alt risc hemorràgic^{2,3}.

Aquestes eines de valoració del risc poden presentar una certa complexitat, ja que fan necessari conèixer determinats paràmetres clínics del pacient i, fins i tot, en alguns casos, requereixen la utilització d'un programari específic. Per tant, sembla raonable que aquesta valoració del risc, així com la selecció de l'estratègia de maneig que se'n deriva, es realitzi quan el pacient ja es troba en l'entorn hospitalari.

A les darreres guies de revascularització miocardiàca realitzades per la Societat Europea de Cardiologia (ESC) i l'Associació Europea de Cirurgia Cardiotoràcica (EACTS) es recullen els principals criteris (primaris i secundaris) que poden guiar els clínics en la selecció d'una estratègia invasiva davant un pacient amb SCASEST (taula 1⁴).

Taula 1. Criteris d'alt risc amb indicació de maneig invasiu⁴

Criteris primaris
1. Elevació o davallada rellevant de les troponines
2. Canvis dinàmics en el segment ST o ona T (simptomàtics o silents)
3. Puntuació GRACE >140
Criteris secundaris
4. Diabetis mellitus
5. Insuficiència renal (TFGe < 60 mL/min/1,73 m ²)
6. Funcionalitat reduïda del ventricle esquerre (fracció d'ejecció <40%)
7. Angina post-infart primerenca
8. ICP recent
9. CABG prèvia
10. Puntuació GRACE corresponent a risc moderat-alt

CABG: cirurgia de revascularització aortocoronària ; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; ICP: intervenció coronària percutània; TFGe: taxa de filtratge glomerular estimat.

D'acord amb aquests criteris, en els pacients de més risc (definitos com aquells que presenten com a mínim un dels criteris d'alt risc), seria raonable realitzar una estratègia invasiva abans de 24 h. En la resta dels pacients d'alt risc, definitos com aquells amb una puntuació GRACE < 140 però que presenten alguns dels criteris secundaris d'alt risc recollits a la taula 1, l'estratègia d'avaluació

invasiva pot retardar-se, tot i que s'hauria de realitzar durant l'ingrés hospitalari i, preferiblement en les primeres 72h del ingrés. En la resta dels pacients amb baix risc i sense símptomes recorrents, es pot optar per una estratègia de maneig no invasiva d'inici i per realitzar un test d'isquèmia induïda abans de donar-los l'alta hospitalària⁴.

Finalment, cal tenir en compte el subgrup dels pacients de molt alt risc, que habitualment no són inclosos als assaigs clínics. En el cas de pacients amb angina refractària, insuficiència cardíaca severa o xoc cardiogènic, arítmies ventriculars potencialment fatals o inestabilitat hemodinàmica, generalment es considera que es podrien beneficiar de sotmetre's a una avaluació invasiva immediata (en menys de 2 h). Tanmateix, també hi ha un perfil de pacients que, tot i presentar un alt risc d'esdeveniments, presenten característiques clíniques que, d'entrada, desaconsellen utilitzar una aproximació invasiva, i que, per tant, només poden ser tractats mitjançant maneig mèdic.

A la taula 2 es mostra el resum del moment recomanat per realitzar l'angiografia coronària en funció del perfil de risc del pacient.

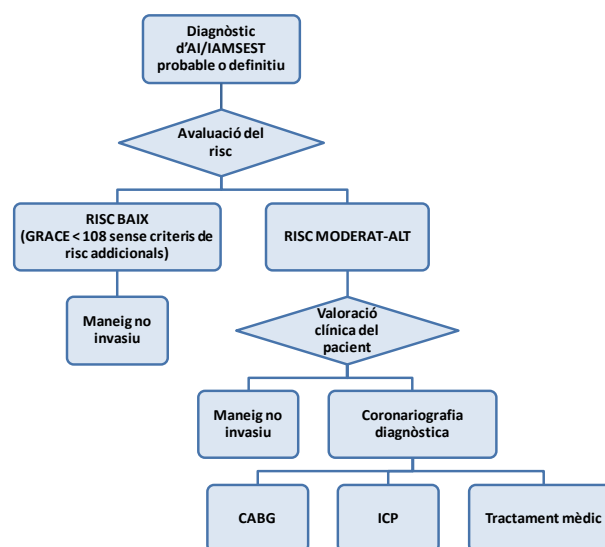
Taula 2. Criteris d'alt risc amb indicació de maneig invasiu⁴

Moment per a la realització de l'angiografia coronària	Risc del pacient
Estratègia invasiva urgent (en < 120 min)	Pacients de molt alt risc: *angina refractària, IC greu, arítmies ventriculars greus o inestabilitat hemodinàmica.
Estratègia invasiva precoç (en < 24 h)	Pacients d'alt risc: almenys un criteri primari d'alt risc.
Estratègia invasiva (en < 72 h)	Pacients amb GRACE < 140 però amb almenys un criteri secundari d'alt risc.
Sense estratègia invasiva	Pacients de baix risc.

* Sense característiques clíniques que contraindiquin una estratègia invasiva.

En tots els casos en què s'opti per una estratègia invasiva, aquesta consistirà en la realització d'una coronariografia diagnòstica, en la qual, en funció de les característiques del pacient i a criteri mèdic, es decidirà l'estratègia final de maneig del pacient: revascularització mitjançant ICP o mitjançant cirurgia de revascularització coronària (CABG), o bé maneig mèdic conservador (figura 2).

Figura 2. Esquema de maneig de l'SCASEST



AI: angina inestable, CABG: cirurgia de derivació aortocoronària, IAMSEST: infart agut de miocardi sense elevació del segment ST, ICP: intervenció coronària percutània.

4.2. TRACTAMENT FARMACOLÒGIC ANTIAGREGANT EN L'SCASEST

Independentment de l'estratègia finalment seleccionada per al maneig de l'SCASEST, en tots els casos cal instaurar un tractament farmacològic concomitant principalment basat en fàrmacs anticoagulants (heparina no fraccionada, enoxaparina, fondaparinux, bivalirudina) i antiagregants (àcid acetilsalicílic [AAS], inhibidors de la fosfodiesterasa 2 [P2Y12] i antagonistes de la glicoproteïna IIb/IIIa^{2,3}).

Respecte al tractament antiagregant en pacients amb SCASEST, es recomana instaurar una doble teràpia antiplaquetària basada en la combinació d'AAS i un inhibidor de l'adenosina difosfat (ADP).

Un cop que el diagnòstic d'SCASEST és definitiu, o almenys probable, el tractament amb AAS ha d'iniciar-se al més aviat possible. Es recomana administrar una dosi de càrrega d'AAS de 150-300 mg, seguida d'una dosi de manteniment de 75-100 mg/dia, independentment de l'estratègia de maneig seleccionada. Aquesta dosi de manteniment d'AAS caldrà mantenir-la de manera indefinida^{2,3}.

En el cas dels inhibidors de l'ADP, actualment disposem de tres principis actius autoritzats, en combinació amb AAS, per al tractament de pacients amb SCASEST: el clopidogrel, el prasugrel i el ticagrelor. Els tres fàrmacs actuen sobre el receptor P2Y12 de l'ADP implicant l'activació i l'agregació de les plaquetes, tot i que les seves indicacions aprovades i característiques farmacològiques difereixen sensiblement (taula 3).

Taula 3. Característiques principals dels antagonistes de l'ADP

Fàrmac	Clopidogrel 300 mg ⁵	Prasugrel ⁶	Ticagrelor ⁷
Presentació	Iscover®/Plavix® 300 mg comprimits. Iscover®/Plavix®/EFG 75 mg comprimits.	Efient® 10 mg i 5 mg comprimits.	Brilique® 90 mg comprimits.
Posologia en SCA	Dosi de càrrega: 300-600 mg. Manteniment: 75 mg/dia.	Dosi de càrrega: 60 mg. Manteniment: 10 mg/dia (5 mg/dia si el pes és < 60 kg o l'edat és > 75 anys). En pacients amb IAMSEST/AI als quals es realitza una angiografia coronària en les 48 h següents a l'ingrés, la dosi de càrrega només s'ha d'administrar en el moment de la ICP.	Dosi de càrrega: 180 mg. Manteniment: 90 mg c/12 h.
Indicacions fitxa tècnica	* <i>Prevenió d'esdeveniments arteriotrombòtics:</i> — Pacients adults que han patit recentment un IAM, un infart cerebral o que pateixen una malaltia arterial perifèrica establerta. — Pacients adults amb SCA: SCASEST (AI o IAM sense ona Q), inclosos els pacients als quals se'ls ha col·locat un stent després d'una ICP, en combinació amb AAS. Pacients amb IAMEST que són candidats a teràpia trombolítica, en combinació amb AAS. * <i>Prevenió d'esdeveniments</i>	Coadministrat amb AAS en la prevenió d'esdeveniments arteriotrombòtics en pacients amb SCA (AI, IAMSEST o IAMEST) sotmesos a ICP primària o ajornada.	Administrat conjuntament amb AAS per a la prevenió d'esdeveniments arteriotrombòtics en pacients adults amb SCA (AI, IAMSEST o IAMEST), inclosos els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una ICP o a un empelt de derivació de l'artèria coronària.

Fàrmac	Clopidogrel 300 mg ⁵	Prasugrel ⁶	Ticagrelor ⁷
	arteriotrombòtics i tromboembòlics en FA. En pacients adults amb FA que tenen almenys un factor de risc per a esdeveniments vasculars, que no són elegibles per al tractament amb AVK i que tenen una taxa d'hemorràgia baixa, el clopidogrel, en combinació amb AAS, està indicat per a la prevenció d'esdeveniments arteriotrombòtics i tromboembòlics, inclòs ACV.		
Profàrmac/ forma activa	Profàrmac (requereix activació hepàtica).	Profàrmac (requereix activació hepàtica).	Fàrmac actiu (metabòlit principal actiu).
Tipus d'inhibició plaquetària	Irreversible.	Irreversible.	Reversible.
Inici de l'efecte*	2-4 h.	30 min. T. màx.: 30 min.	30 min. T. màx.: 1,5 h.
Metabolisme	CYP3A4, 2B6 i A2. Menor contribució: 2C9 i 2C19.	Activació hepàtica i intestinal. No es veu afectat pel polimorfisme CYP2C9 i C19.	CYP3A4. No es veu afectat per les variables genètiques del CYP.
Durada de l'efecte	3-10 dies.	5-10 dies.	3-4 dies.
Interrupció abans d'una cirurgia major	5 dies.	7 dies.	5 dies.

AI: angina inestable; AAS: àcid acetilsalicílic; AVC: accident vascular cerebral; AVK: antagonistes vitamina K; EFG: especialitat farmacèutica genèrica; FA: fibril·lació auricular; IAM: infart agut de miocardi; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; IAMSEST: infart agut de miocardi sense elevació del segment ST; ICP: intervenció coronària percutània; SCA: síndrome coronària aguda; SCASEST: síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST.

* El 50% de la inhibició de l'agregació plaquetària.

En el cas dels inhibidors de l'ADP, no està clar quin és el moment més adequat per a l'inici del tractament. En cas de realitzar una estratègia invasiva (coronariografia seguida de revascularització), podem diferenciar el *tractament upstream* (si el tractament s'inicia després de l'ingrés però abans de la coronariografia) del *tractament periprocediment* (per als casos en què l'antiagregació s'inicia en el mateix moment o durant la coronariografia). Mentre que l'administració *upstream* pot ser beneficiosa en pacients d'alt risc, l'opció d'esperar a la coronariografia permet tenir informació de l'anatomia coronària en el moment de la selecció del fàrmac (per exemple, pel que fa a la necessitat o no de realitzar una CABG).

La selecció de l'inhibidor de l'ADP entre els tres principis actius disponibles vindrà delimitada, d'entrada, pels factors següents: l'estratègia de maneig emprada (invasiva enfront de conservadora), el moment de l'administració (*upstream* enfront de periprocediment) i les indicacions autoritzades per a cada un dels fàrmacs (taula 3).

5. METODOLOGIA

Per a l'elaboració d'aquest document, s'ha seguit la metodologia de cerca i avaluació de l'evidència, habitualment emprada per a la redacció de guies de pràctica clínica i informes d'avaluació i posicionament terapèutic de nous fàrmacs.

5.1. REVISIÓ DE L'EFICÀCIA I LA SEGURETAT

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de l'evidència científica per analitzar l'eficàcia i la seguretat dels inhibidors de l'ADP: prasugrel, ticagrelor i clopidogrel.

Identificació d'estudis

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica en les bases de dades electròniques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, CRD-Database of Abstracts of Review of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), Cochrane Central Trials Register i Tripdatabase, fins al juny de 2014. S'han buscat revisions, metanàlisis i avaluacions econòmiques publicades en els últims deu anys. La cerca d'assajos clínics s'ha restringit als últims cinc anys.

Tot i que el propòsit inicial era aplicar filtres metodològics per recuperar potencials assaigs clínics que valoressin l'eficàcia i la seguretat dels inhibidors de l'ADP (clopidogrel, prasugrel i ticagrelor) en pacients amb SCASEST (AI/IAMSEST), la cerca es va dissenyar per identificar també els estudis en pacients amb SCA.

Es van dissenyar els algorismes de cerca següents:

MEDLINE/PubMed

Fàrmacs o intervenció:

Clopidogrel[Supplementary Concept] OR clopidogrel[ti] OR plavix[ti] OR iscover[ti] OR prasugrel[Supplementary Concept] OR prasugrel[ti] OR efient[ti] OR ticagrelor[Supplementary Concept] OR ticagrelor[ti] OR brilinta[ti] OR brilique[ti]

Patologia:

“Acute Coronary Syndrome/drug therapy”[MESH] OR “Acute Coronary Syndrome/economics”[MESH] OR “Myocardial Infarction/drug therapy”[Mesh] OR “Myocardial Infarction/economics”[Mesh] OR (acute[ti] AND coronar*[ti]) OR infarction[ti] OR infarct*[ti] OR preinfarct*[ti] OR “without ST segment elevation”[ti] OR “non ST segment elevation”[ti] OR “without ST elevation”[ti] OR “non ST elevation”[ti] OR NSTEMI[ti] OR NSTEMI[ti] OR “UA STEMI”[ti] OR “unstable CAD”[ti] OR “Angina, Unstable/drug therapy”[Mesh] OR “Angina, Unstable/economics”[Mesh] OR “unstable angina”[ti]

Filtres metodològics addicionals :

Revisions sistemàtiques i metanàlisi: Systematic[sb]

Assaigs clínics: Limits Clinical Trial

Cochrane Library i Center for Reviews and Dissemination

((acute and coronar*) or infarction or infarct* or preinfarct* or angina* or Without ST-Segment Elevation or non-ST-elevation acute coronary or unstable CAD or non-ST elevation myocardial infarction or NSTEMI) AND (clopidogrel or plavix or iscover or prasugrel or efient or ticagrelor or brilinta or brilique) from 2004 TO 2014

També s'ha fet una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per tal d'identificar aquells treball que no haguessin quedat inclosos en l'estratègia de cerca anterior.

Crteris de selecció d'estudis

S'han inclòs aquells estudis que complien els criteris següents:

- Estudis realitzats en humans.
- Estudis originals.
- Intervenció: tractament amb inhibidors de l'ADP (clopidogrel, prasugrel i ticagrelor) en pacients amb SCA i SCASEST (AI/IAMSEST).
- Estudis que avaluessin el benefici/risc de fàrmacs objecte d'anàlisi en pacients amb SCA i SCASEST (AI/IAMSEST).
- Assaigs clínics aleatoritzats de fase III. Es van considerar elegibles aquells estudis en què s'havien avaluat alguns dels fàrmacs d'interès davant de qualsevol comparador, inclosa la no-administració de tractament.
- Estudis publicats en anglès o espanyol.

S'han exclòs:

- Estudis experimentals no aleatoritzats o estudis observacionals.
- Cartes o editorials.
- Resums de presentacions a fòrums científics.

En cas d'identificar publicacions que poguessin suposar un solapament sobre els resultats d'un únic estudi, s'haurien seleccionat la publicació, les dades i els resultats disponibles que s'haguessin considerat més complets. No ha estat necessari aplicar aquest criteri en cap ocasió.

L'estratègia de selecció d'estudis va comprendre dues fases estructurades: una primera de lectura de títols i resums i una segona de lectura a text complet per part d'un revisor.

Extracció de dades

Un revisor ha extret de manera protocol·litzada les característiques principals i els resultats més rellevants dels estudis amb l'ajuda d'una plantilla d'extracció de dades dissenyada *ad hoc* d'acord amb el disseny de l'estudi.

Les variables recollides inclouen: dades identificatives de l'estudi (referència), tipus de publicació, disseny de l'estudi, grandària mostral, selecció i reclutament dels participants, característiques dels participants, criteris d'inclusió i d'exclusió de pacients, grups de comparació, característiques de la intervenció avaluada, temps de seguiment total i moments d'avaluació o mesura dels resultats,

resultats d'eficàcia i seguretat.

Valoració de la qualitat i classificació de l'evidència

Un revisor ha avaluat de manera independent la qualitat metodològica dels estudis seleccionats d'acord amb el seu disseny a partir de la proposta de l'*Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). L'escala del SIGN utilitza dos atributs per avaluar la qualitat de l'evidència científica (nivell d'evidència): el disseny de l'estudi i el risc de biaix. Per a la classificació del disseny de l'estudi, s'utilitzen els números de l'1 al 4. El número 1 correspon a assaigs clínics o revisions sistemàtiques d'aquests assaigs i el 4, a l'opinió d'experts. Per avaluar el risc de biaix, s'utilitzen signes que informen sobre el grau de compliment dels criteris clau relacionats amb el risc potencial (++, + i -).

Síntesi de l'evidència científica

Les dades obtingudes s'han sintetitzat de manera qualitativa i es presenten en taules que recullen les característiques i els resultats dels diferents estudis.

5.2. REVISIÓ DE L'EFICIÈNCIA

Disseny

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de l'evidència científica de l'eficiència dels inhibidors de l'ADP (prasugrel i ticagrelor).

Identificació d'estudis

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica en les bases de dades electròniques següents: MEDLINE/PubMed, Centre for Reviews and Dissemination – NHS Economic Evaluation Database i Centre for Reviews and Dissemination – Health Technology Database, fins al juny de 2014. La cerca d'avaluacions econòmiques s'ha restringit als darrers cinc anys .

Tot i que el propòsit inicial fou aplicar filtres metodològics per recuperar potencials estudis que valoressin l'eficiència del prasugrel i el ticagrelor en pacients amb SCASEST, la cerca es va dissenyar per identificar també els estudis en pacients amb SCA. Es van dissenyar els algorismes de cerca següents:

MEDLINE/PubMed

Fàrmacs o intervenció:

Clopidogrel [Supplementary Concept] OR clopidogrel[ti] OR plavix[ti] OR iscover[ti] OR prasugrel[Supplementary Concept] OR prasugrel[ti] OR efient[ti] OR ticagrelor[Supplementary Concept] OR ticagrelor[ti] OR brilinta[ti] OR brilique[ti]

Patologia:

“Acute Coronary Syndrome/drug therapy”[MESH] OR “Acute Coronary Syndrome/economics”[MESH] OR “Myocardial Infarction/drug therapy”[Mesh] OR “Myocardial Infarction/economics”[Mesh] OR (acute[ti] AND coronar*[ti]) OR infarction[ti] OR infarct*[ti] OR

preinfarct*[ti] OR “without ST segment elevation”[ti] OR “non ST segment elevation”[ti] OR “without ST elevation”[ti] OR “non ST elevation”[ti] OR NSTEMI[ti] OR NSTEMI[ti] OR “UA STEMI”[ti] OR “unstable CAD”[ti] OR “Angina, Unstable/drug therapy”[Mesh] OR “Angina, Unstable/economics”[Mesh] OR “unstable angina”[ti]

Filtres metodològics:

cost*[tiab] OR “costs and cost analysis”[MESH] OR “cost-benefit analysis”[MESH] OR “cost allocation”[MESH] OR “cost control”[MESH] OR “cost of illness”[MESH] OR “cost savings”[MESH] OR “cost sharing”[MESH] OR “health expenditures”[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR “fees and charges”[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti]

Center for Reviews and Dissemination

((acute and coronar*) or infarction or infarct* or preinfarct* or angina* or Without ST-Segment Elevation or non-ST-elevation acute coronary or unstable CAD or non-ST elevation myocardial infarction or NSTEMI) AND (clopidogrel or plavix or iscover or prasugrel or efient or ticagrelor or brilinta or brilique) from 2004 TO 2014

També s’ha fet una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per tal d’identificar aquells treball que no haguessin quedat inclosos en l’estratègia de cerca anterior.

Críteris de selecció d’estudis

S’han inclòs aquells estudis que complien els críteris següents:

- Estudis originals.
- Intervenció: tractament amb els nous inhibidors de l’ADP (prasugrel i ticagrelor) en pacients amb SCA i SCASEST.
- Estudis que avaluessin l’eficiència dels inhibidors de l’ADP (prasugrel i ticagrelor).
- Avaluacions cost-efectivitat, cost-benefici i cost-utilitat i estudis de minimització de costos. Es van considerar elegibles aquells estudis en què s’havien avaluat alguns dels fàrmacs d’interès davant de qualsevol comparador, inclosa la no -administració de tractament.
- Revisions sistemàtiques d’avaluacions econòmiques.
- Estudis publicats en anglès o espanyol.

S’han exclòs:

- Estudis del cost de la malaltia.
- Cartes o editorials.
- Resums de presentacions a fòrums científics.

En cas d’identificar publicacions que poguessin suposar un solapament sobre els resultats d’un únic estudi, s’haurien seleccionat la publicació, les dades i els resultats disponibles que s’haguessin considerat més complets. No ha estat necessari aplicar aquest criteri en cap ocasió.

L’estratègia de selecció d’estudis va comprendre dues fases estructurades: una primera de lectura de títols i resums i una segona de lectura a text complet per part d’un revisor.

Extracció de dades

Un revisor ha extret de manera protocol·litzada les característiques principals i els resultats més rellevants dels estudis amb l'ajuda d'una plantilla d'extracció de dades dissenyada ad hoc d'acord amb el disseny de l'estudi.

Les variables recollides inclouen: dades identificatives de l'estudi (referència), tipus de publicació, disseny de l'estudi (tipus d'estudis inclosos en les revisions sistemàtiques), perspectiva, horitzó temporal, costos, any de referència, tipus de modelització, finançador i resultats.

Síntesi de l'evidència científica

Les dades obtingudes s'han sintetitzat de manera qualitativa i es presenten en taules que recullen les característiques i els resultats dels diferents estudis.

5.3. ESTIMACIÓ DEL COST-EFECTIVITAT

Com a complement de les dades publicades, s'han fet estimacions del cost-efectivitat incremental (CEI) del tractament de les noves estratègies antiagregants amb el prasugrel i el ticagrelor, comparat amb el clopidogrel (300 mg de càrrega més 75 mg/dia de manteniment).

Els càlculs es basen en l'NNT (number needed to treat) (IC95%) calculat amb la calculadora de López Briz per a estudis de temps fins a un esdeveniment (time-to-event study)⁸ i la diferència del cost (PVP IVA, euros 2014)⁹ de les alternatives comparades segons l'expressió:

$$CEI = NNT (IC95 \%) \times [\text{cost alternativa A} - \text{cost alternativa B}]$$

Els resultats es presenten per a la població global inclosa en els estudis pivot, així com per a diferents subgrups d'interès. Només es presenten els resultats de les variables amb resultats estadísticament significatius.

5.4. IMPACTE PRESSUPOSTARI

S'ha estimat l'impacte pressupostari anual de la introducció dels nous antiagregants a Catalunya en pacients amb SCASEST, d'acord amb diferents escenaris de distribució de la quota de mercat. El càlcul només considera el cost d'adquisició de fàrmacs (PVP IVA, euros 2014) i no té en compte les conseqüències evitades ni el possible copagament en la part de la població activa.

Les dades utilitzades són les següents:

- Total de pacients amb SCASEST, any: 6.473. (Font: estimació a partir de dades epidemiològiques obtingudes en una revisió de la literatura disponible^{10,11}.)
- Cost del tractament anual amb clopidogrel (PVP IVA, euros 2014, genèric): 219,13 €.⁹
- Cost del tractament anual amb prasugrel (PVP IVA, euros 2014): 826,20 €.⁹
- Cost del tractament anual amb ticagrelor (PVP IVA, euros 2014): 1.168,13 €.⁹
- Deducció del 7,5% del PVP¹².

5.5. DE L'EVIDÈNCIA A LES RECOMANACIONS

Les recomanacions s'han elaborat sobre la base de l'evidència disponible. Allà on les dades provinents dels assaigs clínics aleatoritzats no donaven resposta, les recomanacions s'han elaborat per consens del grup d'experts. Els criteris per emetre recomanacions sobre els fàrmacs analitzats en pacients amb SCASEST inclouen: el balanç benefici/risc, l'eficiència i l'impacte pressupostari.

5.6. ACTUALITZACIÓ DEL DOCUMENT

Aquest document s'actualitzarà al cap d'un any de la seva publicació per tal de garantir la vigència de les recomanacions que conté. L'equip de coordinació establirà mecanismes de monitorització d'alertes periòdicament per valorar la necessitat d'actualitzar el document abans del termini mínim.

6. RESULTATS

6.1. REVISIÓ DE L'EFICÀCIA I LA SEGURETAT DELS INHIBIDORS DE L'ADP

6.1.1. Evidència científica disponible i característiques dels estudis inclosos

L'evidència científica disponible sobre l'ús dels antiagregants inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST és reduïda, atès que els principals estudis s'han dut a terme sobre població amb SCA.

L'estudi **CURE** (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) va ser el primer gran estudi a avaluar l'eficàcia i la seguretat del clopidogrel (dosi de càrrega 300 mg) enfront de placebo en pacients amb SCASEST, independentment de l'estratègia de maneig emprada¹³.

Pel que fa a les noves estratègies antiagregants, que són el centre d'interès del present informe, només s'ha identificat un estudi prospectiu comparatiu entre els antiagregants de segona generació i el tractament estàndard amb clopidogrel en pacients amb SCASEST: l'estudi **TRILOGY-ACS**¹⁴. En aquest assaig, es va determinar l'eficàcia i la seguretat del prasugrel enfront del clopidogrel de manera específica en pacients amb SCASEST que no eren candidats a una estratègia de revascularització.

No s'ha identificat cap altre estudi adreçat a avaluar l'eficàcia i la seguretat dels inhibidors de l'ADP realitzat de manera específica sobre pacients amb SCASEST. Per tant, l'evidència que dóna suport a l'ús dels inhibidors de l'ADP de segona generació disponibles a l'Estat espanyol prové, principalment, dels assaigs clínics pivot de fase III presentats per a l'autorització del prasugrel (**TRITON TIMI 38**)¹⁵ i el ticagrelor (**PLATO**)¹⁶ en pacients amb SCA, així com de les subanàlisis realitzades sobre la població de pacients amb SCASEST inclosos en aquests estudis principals.

Respecte a l'evidència científica disponible de l'ús dels inhibidors de l'ADP en funció de les diferents estratègies de maneig (conservadora, revascularització mitjançant ICP o revascularització mitjançant CABG), només s'ha identificat un estudi prospectiu realitzat en pacients amb SCASEST: l'estudi TRILOGY-ACS, que avaluava els resultats del prasugrel en pacients amb SCASEST que no eren candidats a una estratègia de revascularització¹⁴. Per a la resta dels escenaris, la informació disponible prové de les anàlisis de subgrups dels estudis pivot TRITON TIMI i PLATO, tot i que cal tenir present que, en aquestes subanàlisis, els resultats d'eficàcia i de seguretat es presenten agregats per a tota la població de pacients amb SCA. D'aquesta manera, disposem d'estudis i de subanàlisis per a pacients amb estratègia conservadora (**TRILOGY**¹⁴ i **PLATO-Non invasive**¹⁷ strategy), per a pacients candidats a ICP (**TRITON TIMI SCASEST**¹⁸, **PLATO-Planned invasive**¹⁹ strategy) i per a pacients que van ser sotmesos a CABG (**subestudis del TRITON TIMI 38**²⁰ i de **PLATO**²¹).

Quant a l'eficàcia i la seguretat de la nova pauta de tractament amb clopidogrel a dosis altes (dosi de càrrega 600 mg) en pacients amb SCA, ha estat avaluada a l'estudi **CURRENT OASIS7**²², dut a terme en pacients amb SCA i que compta amb un subestudi en el qual s'analitza l'eficàcia d'aquesta dosi en pacients amb SCA que van ser sotmesos a ICP (**CURRENT OASIS-ICP**).

Adicionalment, en el cas del prasugrel, també disposem dels resultats de l'estudi **ACCOAST**, adreçat a identificar si hi havia diferències en l'administració del prasugrel abans o després de l'angiografia coronària²³.

Actualment, no disposem de cap comparació *head to head* entre el prasugrel i el ticagrelor. Es troba en curs l'estudi **ISAR-REACT 5**, un assaig clínic, aleatoritzat i obert, per determinar l'eficàcia del ticagrelor enfront del prasugrel en la reducció d'una variable composta de mort, infart de miocardi o ictus en pacients amb SCA i candidats a una estratègia de maneig invasiva. S'espera que la recollida de dades finalitzarà a final del 2016.

Les principals característiques dels assaigs clínics prospectius identificats, realitzats amb els diferents inhibidors de l'ADP disponibles sobre pacients amb SCA o SCASEST, es mostren a la taula 4.

Taula 4. Característiques principals dels assaigs clínics prospectius identificats

	Disseny	Població	% de pacients amb SCASEST	Grup d'intervenció	Grup comparador	Variable principal d'eficàcia	Variable principal de seguretat
CLOPIDOGREL							
CURE¹³	Fase III, MC, assignació aleatòria, DC.	Pacients amb SCASEST. N = 12.562.	100%	Clopidogrel DC: 300 mg. DM: 75 mg/d .	Placebo	Variable composta de mort CV, IM no mortal o ictus.	Hemorràgia major (que requereix la transfusió de ≥ 2 unitats de sang) o menor.
CURRENT OASIS²²	Fase III, MC, assignació aleatòria, DC, disseny factorial amb dosis diferents d'AAS.	Pacients amb SCA . Tots els pacients s'havien de sotmetre a una angiografia i, si era requerit, a ICP. N = 25.086.	70,8%	Clopidogrel DC: 600 mg + 150 mg/d durant 1 setmana . DM: 75 mg/d.	Clopidogrel DC: 300 mg. DM: 75 mg/d.	Variable composta de mort CV,IM o ictus.	Hemorràgia major (segons criteris de l'estudi).
PRASUGREL							
TRITON TIMI 38¹⁵	Fase III, MC, assignació aleatòria, DC.	Pacients amb SCA i ICP programada. N= 13.608.	74%	Prasugrel DC: 60 mg. DM: 10 mg/d.	Clopidogrel DC: 300 mg. DM: 75 mg/d .	Variable composta de mort CV, IM no mortal o ictus no mortal.	Hemorràgia major no relacionada amb bypass segons criteris TIMI.
TRILOGY¹⁴	Fase III, MC, assignació aleatòria, DC, doble simulat.	Pacients amb SCA candidats a tractament mèdic (sense revascularització) en els 10 dies posteriors a l'esdeveniment . Es va dur a terme una anàlisi secundària en edats de > 75 anys. N= 7.243 (<75 anys). N = 2.083 (≥ 75 anys).	100%	Prasugrel DC: 30 mg. DM: 10 mg/d . O bé 5 mg/d en edats de > 75 anys o pes < 60 kg.	Clopidogrel DC: 300 mg. DM: 75 mg/d .	Variable composta de mort CV, IM no mortal o ictus no mortal en pacients d'edat < 75 anys.	Hemorràgia major no relacionada amb bypass segons criteris TIMI i criteris GUSTO.
ACCOAST²³	Fase III, MC, assignació aleatòria, DC.	Pacients amb SCASEST i elevació de troponines. Tots els pacients s'havien de sotmetre a una angiografia i, si era requerit, a ICP.	100%	Pretractament: prasugrel 30 mg precoronografi a + prasugrel 30 mg en el moment de la ICP.	Pretractament: placebo precoronografi a + prasugrel 60 mg postangiografia , si són candidats a ICP.	Variable composta de mort CV, IM, ictus, revascularització urgent o necessitat de tractament de rescat amb una inhibidora de la	Hemorràgia major o menor (segons criteris TIMI).

		N = 4.033.					glicoproteïna IIb/IIIa fins al dia 7 postaleatorització .	
TICAGRELOR								
PLATO¹⁶	Fase III, MC, assignació aleatòria, DC, doble simulat i de grups paral·lels.	Pacients SCA candidats a tractament mèdic o intervencionista (ICP o CABG). N = 18.624.	59,5%	Ticagrelor DC: 180 mg. DM: 90 mg c/12 h.	Clopidogrel DC: 300-600 mg.* DM: 75 mg/d .	Variable composta de mort CV, IM o ictus.	Hemorràgia major (segons criteris de l'estudi).	

AAS: àcid acetilsalicílic; CABG: cirurgia de revascularització aortocoronària; CV: cardiovascular; DC: doble cegament; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries; ICP: intervenció coronària percutània; IM: infart de miocardi; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; MC: multicèntric; SCA: síndrome coronària aguda; SCASEST: síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST.

* A criteri de l'investigador.

6.1.2. Eficàcia

6.1.2.1. Eficàcia dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCA i amb SCASEST

a) Pacients amb SCA

El coneixement disponible sobre l'eficàcia dels inhibidors de l'ADP prasugrel i ticagrelor, així com de l'estratègia d'augmentar la dosi de càrrega de clopidogrel a 600 mg, prové dels grans estudis TRITON TIMI 38¹⁵, PLATO¹⁶ i CURRENT OASIS 7²², respectivament. Tots tres estudis van ser realitzats sobre població amb SCA, i van incloure, per tant, pacients amb IAMEST i amb IAMSEST/AI. Al document sobre "Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST candidats a intervenció coronària percutània" s'inclou una anàlisi extensiva d'aquests estudis i dels seus resultats en pacients amb SCA¹.

En resum, tant el prasugrel com el ticagrelor van demostrar un benefici en la reducció d'una variable combinada d'IM, mort CV o ictus, tot i que amb algunes diferències entre si. El prasugrel va aconseguir una reducció absoluta del risc respecte del clopidogrel 300 mg del 2,2% (9,9% d'esdeveniments vs el 12,1% per al prasugrel i el clopidogrel, respectivament; HR 0,81; IC95% 0,73-0,90; p < 0,001). L'anàlisi individual dels resultats per a cada un dels components de la variable principal va mostrar que el benefici assolit per al prasugrel era degut fonamentalment a una reducció de la taxa d'IM no fatal (9,5% per al clopidogrel vs 7,3% per al prasugrel; p < 0,001¹⁵). En l'estudi del ticagrelor es va observar una reducció del risc similar a l'aconseguida amb el prasugrel (reducció absoluta del risc de l'1,9% anual enfront del clopidogrel; HR = 0,84; IC95 % 0,77-0,92; p = 0,0003. En aquest cas, però, aquesta reducció provenia d'una millora tant en la taxa d'IM com en la mortalitat CV. Addicionalment, el ticagrelor també va reduir la incidència de mortalitat per qualsevol causa en pacients amb SCA¹⁶).

A l'estudi CURRENT OASIS, l'estratègia d'utilitzar clopidogrel a dosis altes (dosi de càrrega 600 mg) com a alternativa a l'habitual de 300 mg no va aconseguir demostrar cap diferència en la reducció de la taxa d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb SCA. La variable principal combinada d'IM, mort CV o ictus es va donar en el 4,2 % dels pacients assignats a la dosi de 600 mg, comparat amb el 4,4 % dels assignats a la dosi de 300 mg (HR: 0,94; IC95% 0,83-1,06; p = 0,30²²).

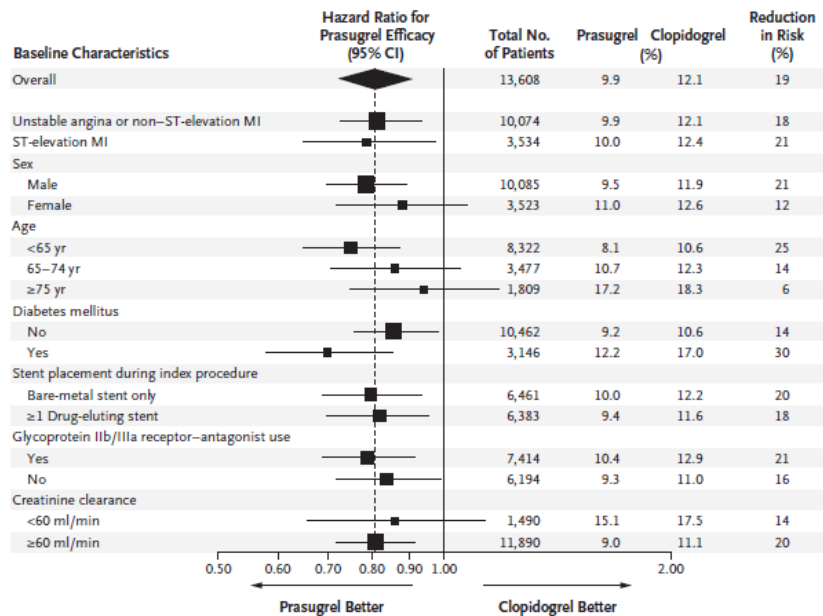
Tots tres estudis presenten diferències rellevants quant a la població inclosa i al disseny (definició de variables principals, tipus d'estratègia de maneig dels pacients, dosis emprades de clopidogrel, etc.) que no fan possible una comparació indirecta dels resultats.

b) Pacients amb SCASEST

Les dades sobre l'eficàcia dels inhibidors de l'ADP de segona generació en pacients que presenten SCASEST provenen, principalment, de les subanàlisis dels estudis principals TRITON TIMI38 i PLATO. Aquestes anàlisis de subgrups mostren resultats coincidents amb els observats en els estudis principals (figures 3 i 4). En el cas del prasugrel, a més, s'ha dut a terme un estudi prospectiu en

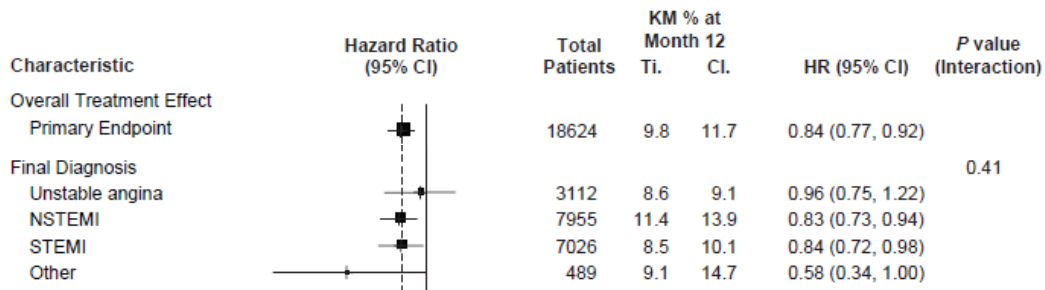
pacients amb SCASEST adreçat a avaluar de manera específica la seva eficàcia en pacients no candidats a revascularització (TRILOGY)¹⁴ i l'efecte del pretractament (ACCOAST²³).

Figura 3. Hazard ratios i taxes d'esdeveniments en la variable principal en diferents subgrups considerats a l'estudi TRITON-TIMI-38¹⁵*



* Tots els pacients inclosos a l'estudi TRITON TIMI eren candidats a ICP .

Figura 4. Hazard ratios i taxes d'esdeveniments en la variable principal en diferents subgrups considerats a l'estudi PLATO¹⁶



En una anàlisi retrospectiva de les dades de tots els pacients amb SCASEST de l'estudi PLATO, el ticagrelor va aconseguir una reducció del 2,3% en els esdeveniments de la variable principal d'eficàcia respecte dels pacients tractats amb clopidogrel (10,0 % vs 12,3%; HR 0,83; IC95% 0,74-0,93; p = 0,0013). Aquest efecte es va donar independentment de l'estratègia de maneig amb o sense revascularització (HR 0,86 vs HR 0,85; p d'interacció =0,93²⁴). En el cas del prasugrel, no disposem de cap dada que en permeti determinar l'eficàcia en la població global de pacients amb SCASEST (independentment de l'aproximació de maneig emprada), atès que es van realitzar estudis independents per a cada una de les alternatives.

Tenint en compte la gran heterogeneïtat que presenten els pacients amb SCASEST, especialment quant al perfil de risc i la diversitat d'estratègies de maneig, no té cap sentit clínic realitzar una

avaluació de l'eficàcia de manera global en aquesta població, sinó que, en la mesura del possible, cal analitzar l'evidència disponible sobre els nous fàrmacs considerant el perfil de risc del pacient (baix, moderat o alt), així com l'eficàcia demostrada en funció del tipus d'estratègia: conservadora (maneig mèdic) o invasiva (revascularització mitjançant CABG o ICP).

6.1.2.2. Eficàcia dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig conservadora

En el cas del prasugrel, disposem dels resultats de l'estudi TRILOGY, un assaig prospectiu específicament adreçat a pacients amb SCASEST menors de 75 anys i que no eren candidats a revascularització. En aquest estudi es van incloure 7.243 pacients amb SCASEST amb un risc baix-moderat (mitjana de puntuació a l'escala GRACE: 114,5 punts), dels quals gairebé la meitat (42,6%) no havien estat sotmesos a una coronariografia i, per tant, eren pacients candidats a una estratègia conservadora d'inici¹⁴.

Els resultats observats mostren que el prasugrel (dosi de càrrega 30 mg, dosi de manteniment 10 mg/d) no va aconseguir cap benefici addicional respecte del tractament estàndard amb clopidogrel (dosi de càrrega 300 mg, dosi de manteniment 75 mg/d) (taula 5).

Taula 5. Resultats d'eficàcia del prasugrel als 30 mesos en pacients amb SCASEST sense estratègia de revascularització

TRILOGY ¹⁴			
	Prasugrel +AAS	Clopidogrel +AAS	RR (IC95 %); p
Pacients (N)	3.620	3.623	
Variable principal (mort CV, IM no mortal o ictus no mortal)	13,9%	16,0%	0,91 (0,79-1,05); p = 0,21
Mort per causa CV	6,6%	6,8%	0,93 (0,75-1,15); p = 0,48
IM no mortal	8,3%	10,5%	0,89 (0,74-1,07); p = 0,21
Ictus no mortal	1,5%	2,2%	0,67 (0,42-1,06); p = 0,08
Mort per qualsevol causa	7,8%	8,1%	0,96 (0,79-1,16); p = 0,63

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM infart de miocardi.

Es va produir algun dels esdeveniments de la variable principal combinada (mort per causes CV, IM no mortal o ictus no mortal) en el 13,9% dels pacients tractats amb prasugrel vs el 16,0% dels pacients que van rebre clopidogrel. Als 30 mesos, no es va observar cap diferència estadísticament significativa entre ambdós grups de tractament en la variable primària d'eficàcia, ni tampoc en cap de les principals variables secundàries¹⁴.

Per tant, aquests resultats no donen suport a l'ús del prasugrel en aquesta població. De fet, cal recordar que el prasugrel únicament està autoritzat com a tractament antiagregant en pacients que són candidats a ICP.

Pel que fa al ticagrelor, es va realitzar una anàlisi preespecificada de la cohort de pacients de l'estudi PLATO, per als quals es va decidir una estratègia de maneig inicial no invasiva (5.216 pacients, el 28% de la mostra total). En l'estudi PLATO, la selecció de l'estratègia de maneig es realitzava abans de l'aleatorització. D'aquest subgrup de pacients, el 60,3 % (N = 3.143) realment no va ser sotmès a cap

estratègia invasiva al final del seguiment, mentre que un 41,9% va rebre una angiografia; un 20,4 %, una ICP, i un 4,0% es va sotmetre a cirurgia de revascularització coronària¹⁷.

La majoria dels pacients inclosos en aquesta subanàlisi presentaven SCASEST (91,3 %, N = 4.751) i, tot i que no es disposa de la seva puntuació a l'escala GRACE, un 75 % presentava elevació de troponines i un 88,9 % tenia una puntuació a l'escala TIMI-SCASEST > 2 punts. En comparació amb el subgrup dels candidats a una estratègia invasiva, aquests pacients eren d'edat més avançada, amb un major percentatge de dones i factors de risc cardiovascular com ara diabetis, antecedents d'infart de miocardi, insuficiència cardíaca, ictus i malaltia renal i arterial perifèrica¹⁷.

Tal com mostra la taula 6, els resultats d'eficàcia d'aquesta subanàlisi van ser coincidents amb els de l'estudi principal. La incidència d'esdeveniments de la variable principal va ser menor en els pacients tractats amb ticagrelor que amb clopidogrel (12,0% i 14,3% per al ticagrelor i el clopidogrel, respectivament; HR 0,85; IC95% 0,73-1,00; p = 0,04). La mortalitat cardiovascular i la mortalitat per qualsevol causa també van ser inferiors en el grup del ticagrelor respecte del clopidogrel¹⁷.

Taula 6. Resultats d'eficàcia del ticagrelor en pacients amb intenció inicial de maneig mitjançant una estratègia no invasiva . Dades als 12 mesos

PLATO. Subestudi en pacients amb maneig inicial no invasiu ¹⁷			
	Ticagrelor+ AAS	Clopidogrel + AAS	HR;IC95 %; p
Pacients (N)	2.601	2.615	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	12,0%	14,3%	0,85 (0,73-1,00);p = 0,045
Mort per causa CV	5,5%	7,2 %	0,76 (0,61-0,96); p = 0,019
IM	7,2 %	7,8 %	0,94 (0,77-1,15);p = 0,555
Ictus	2,1 %	1,7 %	1,35 (0,89-2,07);p = 0,162
Mort per qualsevol causa	6,1 %	8,2 %	0,75 (0,61-0,93);p = 0,010

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM infart de miocardi.

Tal com mostra la taula 6, el percentatge d'ictus en el grup del ticagrelor va ser numèricament superior respecte del clopidogrel, tot i que les diferències no van ser estadísticament significatives. En una anàlisi més detallada en funció del tipus d'ictus, es va veure que aquestes diferències eren més marcades en el cas dels ictus hemorràgics (0,5 % vs 0,2% per al ticagrelor i el clopidogrel, respectivament).

Adicionalment, s'ha identificat una publicació que mostra l'anàlisi retrospectiva (no preespecificada) de les dades dels pacients amb SCASEST inclosos a l'estudi PLATO i els resultats d'eficàcia obtinguts per al ticagrelor en aquesta cohort en funció de l'estratègia emprada (invasiva vs no invasiva). Es van analitzar dades d'11.080 pacients amb SCASEST, dels quals, als 10 dies, en el 74 % dels casos, es va realitzar una coronariografia; en el 46 % dels casos, ICP, i en el 5 % dels casos, cirurgia de bypass. La puntuació mitjana a l'escala GRACE dels pacients amb SCASEST va ser de 130 (133,5 en el cas dels pacients amb SCASEST i sense revascularització²⁴).

Considerant la cohort de pacients amb SCASEST i maneig no invasiu, no es van trobar diferències entre els pacients tractats amb ticagrelor i amb clopidogrel, tal com es recull a la taula 7. Tanmateix, l'anàlisi de subgrups en funció de l'estratègia de maneig apunta cap al fet que no hi ha diferències entre grups (p d'interacció no significativa). En qualsevol cas, cal recordar que aquests resultats provenen d'una anàlisi de subgrups retrospectiva i que són, per tant, exploratoris.

Taula 7. Resultats d'eficàcia del ticagrelor en el subgrup dels pacients amb SCASEST i maneig inicial no invasiu

PLATO. Subanàlisi retrospectiva en pacients amb SCASEST sense revascularització ²⁴			
	Ticagrelor+ AAS*	Clopidogrel + AAS*	HR;IC95%
Pacients (N)	2.708	2.658	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	9,63 %	11,60 %	0,85 (0,72-1,01)
Mort per causa CV	4,07 %	5,44 %	0,75 (0,58-0,98)
IM	6,04 %	6,68 %	0,94 (0,75-1,17)
Ictus	1,48 %	1,69 %	0,92 (0,58-1,46)
Mort per qualsevol causa	4,77 %	6,65 %	0,73 (0,57-0,93)

AAS: àcid acetilsalílic; CV: cardiovascular; IM infart de miocardi.

* Índex Kaplan-Meier 350 dies després del dia 10 postaleatorització.

Atenent els intervals de confiança observats, només es van trobar diferències estadísticament significatives entre el ticagrelor i el clopidogrel en el cas de les variables de mort CV i mort per qualsevol causa. Tot i això, atès que es tracta d'un estudi de subgrups, s'ha de tenir en compte que l'estudi no estava dimensionat per trobar diferències en aquesta anàlisi. Per tant, no es pot descartar un major efecte del ticagrelor, en la mateixa línia que l'anàlisi principal de l'estudi PLATO.

Finalment, en el cas del clopidogrel, no disposem de cap estudi específic ni anàlisi de subgrups que permeti avaluar l'eficàcia d'emprar una dosi de càrrega de clopidogrel superior (600 mg) en pacients amb SCA o SCASEST no candidats a maneig invasiu. Els resultats observats en l'estudi CURRENT OASIS en pacients amb SCA no van mostrar cap benefici en la utilització d'una pauta de clopidogrel a dosis altes²².

6.1.2.3. Eficàcia dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig invasiva

a) Estratègia invasiva de revascularització mitjançant ICP

Fins al moment no s'ha realitzat cap estudi prospectiu específicament dissenyat per avaluar l'eficàcia dels antiagregants inhibidors de l'ADP de segona generació en pacients amb SCASEST candidats a estratègia invasiva (que, d'acord amb les recomanacions actuals, serien pacients amb un risc moderat-alt). La informació disponible prové de l'avaluació acurada de les diferents subanàlisis realitzades sobre els estudis pivot del prasugrel i el ticagrelor.

Per al prasugrel, disposem de les dades provinents d'una subanàlisi preespecificada sobre la cohort de 10.074 pacients amb SCASEST que van participar a l'estudi TRITONTIMI 38. En aquest assaig, abans de realitzar l'aleatorització, calia conèixer l'anatomia coronària en tots els pacients amb SCASEST per tal d'assegurar que podien ser candidats a ICP. Els pacients inclosos van presentar una mitjana en la puntuació de l'escala TIMI de 3,8 (sd 1,2), i van ser considerats pels investigadors com a pacients de risc moderat-alt¹⁸.

Tal com recull la taula 8, el prasugrel va ser més eficaç que el clopidogrel a l'hora de reduir el percentatge de pacients que van presentar algun dels esdeveniments de la variable principal en la cohort de pacients amb SCASEST candidats a ICP (HR 0,82; IC95% 0,73-0,93; p = 0,002). Aquests

resultats es van observar tant en els pacients amb AI com en cas d'IAMSEST (p d'interacció entre grups =0,39). De la mateixa manera que a l'estudi principal, el benefici observat va provenir principalment d'una reducció en el nombre d'IM¹⁸.

Taula 8. Resultats d'eficàcia del prasugrel en el subgrup dels pacients amb SCASEST candidats a ICP. Dades als 15 mesos

Subestudi TRITON TIMI 38. Pacients amb SCASEST ¹⁸			
	Prasugrel +AAS	Clopidogrel +AAS	HR (IC95 %); p
N	5.044	5.030	
Variable principal (mort CV, IM no mortal, ictus no mortal)	9,30%	11,23%	0,82 (0,72-0,93); p = 0,0015
Mort per causa CV	1,78%	1,83%	0,98 (0,73-1,31); p = 0,8853
IM	7,26%	9,46%	0,76 (0,66-0,87); p = 0,0001
Ictus	0,97%	0,91%	1,07 (0,71-1,60); p = 0,7481
Mort per qualsevol causa	ND	ND	ND

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi; ND: no disponible.

Posteriorment, es va realitzar una segona anàlisi de les dades considerant els criteris d'autorització del prasugrel vigents a Europa i, per tant, exclouent de l'anàlisi els pacients amb AIT i/o ictus, pes < 60 kg o edat >75 anys. En aquest cas, també es van observar uns resultats millors amb el prasugrel respecte del clopidogrel en la reducció dels esdeveniments de la variable principal (HR: 0,73; IC95% 0,63-0,85; p < 0,0001¹⁸).

En el cas del ticagrelor, no disposem de cap subanàlisi preespecificada dirigida de manera específica a pacients amb SCASEST candidats a maneig invasiu. La valoració de l'eficàcia s'ha de realitzar a partir de les dades disponibles en pacients amb SCASEST (independentment del maneig) o bé en pacients amb maneig invasiu (independentment del tipus d'SCA).

En el primer cas, els pacients del grup d'SCASEST amb revascularització van presentar una puntuació mitjana a l'escala GRACE de 127,5 punts, una puntuació a TIMI >2 en aproximadament el 92% dels casos i gairebé un 90 % va presentar elevació de troponines. En aquesta cohort, tots els pacients es van sotmetre a una coronariografia durant els primers 10 dies i, majoritàriament, van ser tractats mitjançant ICP (90% d'ICP vs 10% de cirurgia de bypass als 10 dies²⁴).

Tal com s'ha comentat anteriorment, el ticagrelor va reduir un 2,3% més que el clopidogrel els esdeveniments de la variable principal en pacients amb SCASEST (reducció absoluta del risc). En l'anàlisi retrospectiva realitzada sobre els pacients amb SCASEST que van ser revascularitzats, no es va aconseguir observar diferències estadísticament significatives en cap de les variables d'eficàcia considerades (taula 9).

Taula 9. Resultats d'eficàcia del ticagrelor en el subgrup dels pacients amb SCASEST i revascularització

PLATO. Subanàlisi retrospectiva en pacients amb SCASEST amb revascularització ²⁴			
	Ticagrelor+ AAS*	Clopidogrel + AAS*	HR;IC95%
Pacients (N)	2.873	2.841	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	5,11 %	6,10 %	0,86 (0,68-1,09)
Mort per causa CV	1,64 %	2,33 %	0,76 (0,52-1,13)
IM	3,52 %	3,88 %	0,90 (0,68-1,21)
Ictus	0,67 %	0,59 %	1,18 (0,60-2,34)
Mort per qualsevol causa	2,03 %	2,88 %	0,75 (0,53-1,07)

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM infart de miocardi.

* Taxa Kaplan-Meier 350 dies després del dia 10 postaleatorització.

Complementàriament, disposem del subestudi de l'assaig PLATO realitzat sobre els pacients amb SCA en els quals es tenia la intenció de realitzar una estratègia invasiva. Aquesta anàlisi presenta l'avantatge de ser un estudi preespecificat i l'inconvenient de no oferir el detall de totes les dades desagregades per als pacients amb SCASEST (50% de la mostra¹⁹).

La majoria dels pacients van ser sotmesos a una angiografia coronària, però només es va realitzar ICP en el 77% dels casos (i menys de la meitat corresponien a pacients amb diagnòstic d'SCASEST). Es va realitzar cirurgia de derivació coronària entre el 5 % i el 6% dels pacients amb SCA abans de l'alta hospitalària¹⁹.

A la taula 10 es pot veure com el ticagrelor va reduir els esdeveniments de la variable principal (mort CV, IM o ictus) en un 1,7% respecte del clopidogrel. Aquesta reducció va ser deguda a una millora en la incidència de mort CV i d'IM. En canvi, no es van observar diferències en la incidència d'ictus, que, de fet, va ser numèricament superior en el grup del ticagrelor.

Adicionalment, el ticagrelor va demostrar que reduïa de manera estadísticament significativa la mortalitat per qualsevol causa enfront del clopidogrel.

Taula 10. Resultats d'eficàcia del ticagrelor en el subgrup dels pacients candidats a maneig invasiu. Dades als 360 dies

PLATO. Subestudi en pacients candidats a maneig invasiu ¹⁹			
	Ticagrelor+ AAS	Clopidogrel + AAS	HR;IC95 %; p
Pacients (N)	6.732	6.6676	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	9,0%	10,7%	0,84 (0,74-0,94); p = 0,0025
Mort per causa CV	3,4%	4,3%	0,82 (0,68-0,98); p = 0,0250
IM	5,3%	6,6%	0,80 (0,69-0,92); p = 0,0023
Ictus	1,2%	1,1%	1,08 (0,78-1,50); p = 0,6460
Mort per qualsevol causa	3,9%	5,0%	0,81 (0,68-0,95); p = 0,0103

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM infart de miocardi.

Adicionalment, sobre els resultats d'aquest subestudi es va realitzar un seguit d'anàlisis en diferents subgrups de pacients sense observar diferències en la variable d'eficàcia principal en cap de les variables analitzades (p d'interacció no significativa). Una d'aquestes anàlisis tenia present el tipus d'SCA. En pacients amb SCASEST i estratègia invasiva planificada (N = 6.805), el ticagrelor va reduir en un 2,1% els esdeveniments de la variable principal combinada, respecte del tractament amb clopidogrel (9,7 % vs 11,85 %; HR 0,83; IC95% 0,71-0,96). Aquests resultats van ser estadísticament significatius i coincidents amb els de l'anàlisi principal¹⁹.

Finalment, pel que fa a l'eficàcia de doblar la dosi de càrrega de clopidogrel, no disposem de cap assaig realitzat en pacients amb SCASEST i l'evidència disponible es limita al subestudi realitzat sobre els pacients de l'estudi CURRENT OASIS 7 candidats a ICP (un 63% dels quals presentava SCASEST²²).

En aquesta subanàlisi, a diferència de l'estudi principal, la dosi alta de càrrega de clopidogrel (600 mg) sí que va aconseguir uns resultats millors que la pauta estàndard de 300 mg en la reducció dels

esdeveniments de la variable principal (reducció absoluta del risc: 0,6%; p = 0,039), principalment gràcies a una disminució del nombre d'IM (taula 11).

Taula 11. Resultats d'eficàcia del clopidogrel 600 mg en el subgrup dels pacients sotmesos a ICP primària. Dades als 30 dies

CURRENT OASIS 7 ²²			
	Clopidogrel 600 mg + AAS	Clopidogrel 300 mg + AAS	HR; IC95 %; p
Pacients (N)	8.560 (62,8% SCASEST)	8.703 (63,4% SCASEST)	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	3,9%	4,5%	0,86 (0,74-0,99); p = 0,039
Mort per causa CV	1,9%	1,9%	0,96 (0,77-1,19); p = 0,71
IM	2,0%	2,6%	0,76 (0,64-0,96); p = 0,018
Ictus	0,4%	0,4%	0,87 (0,53-1,41); P = 0,56
Mort per qualsevol causa	1,9%	2,1%	0,94 (0,76-1,16); p = 0,57

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi.

b) Estratègia invasiva de revascularització mitjançant CABG

En el cas dels pacients que requereixen revascularització mitjançant cirurgia, les guies de pràctica clínica actuals recomanen retardar el procediment ≥ 5 dies després de la darrera dosi de clopidogrel o ticagrelor, i ≥ 7 dies en el cas dels pacients tractats amb prasugrel^{2,3}. Tanmateix, aquesta recomanació prové d'un consens d'experts i hi ha una certa preocupació pel fet que aquest retard en la cirurgia de bypass amb la intenció de reduir el risc de sagnat pugui comportar un major risc d'IM o de trombosi de l'stent durant el temps d'espera per al procediment.

L'evidència sobre l'eficàcia del prasugrel en pacients sotmesos a CABG és molt reduïda i prové d'una anàlisi retrospectiva no preespecificada de les dades de l'estudi TRITON TIMI 38²⁰. En aquest treball, es va emprar un formulari de recollida de dades *post hoc* per tal de recollir informació addicional.

A partir dels 485 pacients del TRITON TIMI 38 que van ser sotmesos a CABG, es van depurar 346 pacients que únicament havien estat sotmesos a aquest procediment quirúrgic i que havien rebut el fàrmac d'estudi abans del procediment. El 64% d'aquests pacients presentava diagnòstic d'SCASEST i en el 85% dels casos la cirurgia de bypass va ser electiva i habitualment realitzada més enllà de 90 dies després de l'esdeveniment. L'objectiu principal de l'estudi va ser la seguretat (hemorràgies i requeriments de transfusió, principalment), tot i que també s'hi aporten dades als 30 dies sobre mort CV i mortalitat per qualsevol causa. Els resultats observats en aquestes variables es mostren a la taula 12.

Taula 12. Resultats d'eficàcia del prasugrel administrat en pacients amb SCA sotmesos a CABG. Dades als 30 dies després de CABG

TRITONTIMI. Subestudi en pacients sotmesos a CABG ²⁰			
	Prasugrel + AAS	Clopidogrel +AAS	OR; IC95 %; p
Pacients (N)	173	173	
Mort CV	0,58%	5,78%	0,11 (0,01-0,84); p = 0,034
Mort per qualsevol causa	2,31%	8,67%	0,26 (0,08-0,85); p = 0,025

AAS: àcid acetilsalicílic; CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi.

Per al ticagrelor, s'ha identificat una anàlisi postaleatorització en el subgrup dels pacients que van ser sotmesos a CABG, que va incloure 1.261 pacients (un 67 %, aproximadament, amb diagnòstic d'SCASEST). En més de la meitat dels casos (57 %), la cirurgia de bypass es va realitzar durant l'hospitalització inicial (la majoria durant els primers 2 mesos²¹).

En aquest cas, la variable primària d'eficàcia emprada va ser la mateixa que la de l'estudi principal, és a dir, una variable combinada d'IM, ictus o mort CV. De manera coincident amb els resultats de l'estudi PLATO, es va observar un menor percentatge de pacients que van patir un esdeveniment de la variable principal en el grup del ticagrelor, enfront del placebo, tot i que, en aquest cas, les diferències no van arribar a ser estadísticament significatives (taula 13).

Taula 13. Resultats d'eficàcia del ticagrelor administrat en pacients amb SCA sotmesos a CABG. Dades als 12 mesos després de CABG

PLATO. Subestudi en pacients sotmesos a CABG ²¹			
	Ticagrelor+ AAS	Clopidogrel + AAS	HR;IC95 %; p
Pacients (N)	629	629	
Variable principal (mort CV, IM, ictus)	10,6%	13,1%	0,84 (0,60-1,16); p = 0,2862
Mort per causa CV	4,1%	7,9%	0,52 (0,32-0,85); p = 0,0092
IM	6,0%	5,7%	1,06 (0,66-1,68); p = 0,8193
Ictus	2,1%	2,1%	1,17 (0,53-2,62); p = 0,6967
Mort per qualsevol causa	4,7%	9,7%	0,49 (0,32-0,77); p = 0,0018

Aquesta reducció del risc de patir un esdeveniment de la variable principal va ser deguda a una reducció, estadísticament significativa, del risc de mort per causa CV en el grup del ticagrelor, enfront dels pacients que van rebre clopidogrel. També es va observar una reducció del risc de mort per qualsevol causa en els pacients tractats amb ticagrelor.

Adicionalment, es va realitzar una anàlisi exploratòria de les dades per determinar l'efecte del moment de discontinuació del fàrmac abans de la cirurgia i la mortalitat. Així, es va observar una major mortalitat després de la cirurgia amb clopidogrel, en cas d'aturar el fàrmac entre 1 i 4 dies abans de la intervenció (3,4 % vs 15,5%; HR 0,21; IC95 % 0,10-0,42; p = 0,01). En canvi, no va haver-hi diferències en mortalitat entre grups en els pacients que van deixar de prendre el fàrmac >4 dies abans del procediment²¹.

6.1.3. Seguretat

6.1.3.1. Seguretat dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCA i SCASEST

De manera anàloga a l'avaluació dels resultats d'eficàcia, l'evidència quant a la seguretat dels nous antiagregants prové principalment dels estudis pivot (TRITON TIMI 38, PLATO i CURRENT OASIS 7) i va ser analitzada de manera detallada al document [Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST candidats a intervenció coronària percutània¹](#).

En aquesta revisió, ja es va posar de manifest la dificultat existent en l'anàlisi i la comparació de les dades de seguretat, atesa l'heterogeneïtat de les definicions emprades per caracteritzar les hemorràgies en cada un dels estudis.

En qualsevol cas, de manera general, els resultats dels grans estudis pivot apunten a un major risc de sagnat en pacients amb SCA tractats amb prasugrel i ticagrelor, especialment en el cas de les hemorràgies majors no relacionades amb la cirurgia de bypass (definides segons criteris TIMI) (taula 14).

Taula 14. Comparativa del perfil hemorràgic del prasugrel i el ticagrelor

Variable de seguretat	TRITON TIMI 38 ¹⁵		PLATO ¹⁶	
	Prasugrel (N = 6.741)	Clopidogrel (N = 6.716)	Ticagrelor (N = 9.235)	Clopidogrel (N = 9.186)
Hemorràgia major definida segons criteris TIMI i no relacionada amb la cirurgia de bypass	146 (2,4%)	111 (1,8%)	221 (2,8%)	177 (2,2%)
	1,32 (1,03-1,68); p= 0,03		1,25 (1,03-1,53); p= 0,03	
Hemorràgia mortal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	20 (0,3%)	23 (0,3%)
	4,19 (1,58-11,11); p= 0,002		0,87 (0,48-1,59); p = 0,66	
Hemorràgia intracranial	19 (0,3%)	17 (0,3%)	26 (0,3%)	14 (0,2%)
	1,12 (0,58-2,15); p = 0,74		1,87 (0,98-3,58); p = 0,06	
Hemorràgia major relacionada amb bypass	24 (13,4%)*	6 (3,2%)*	446 (5,3%)**	476 (5,8%)**
	4,73 (1,90-11,82); p < 0,001		0,94 (0,82-1,07); p = 0,32	

* Percentatge respecte dels pacients sotmesos a bypass: 179 i 189 per al prasugrel i el clopidogrel, respectivament.

** Percentatge respecte del total de la mostra.

En el cas del ticagrelor, també va destacar la notificació de dispnea com a efecte advers no relacionat amb les hemorràgies. La dispnea va ser més freqüent en el grup del ticagrelor que en el del clopidogrel (13,8 % vs 7,8 % dels pacients; p < 0,001) i també es van produir més abandonaments del tractament deguts a aquest efecte advers en el grup del ticagrelor (0,9% dels pacients tractats amb ticagrelor vs 0,1 % dels del grup del clopidogrel; p < 0,001¹⁶).

En el cas de les variables de seguretat, no disposem de dades de la incidència d'hemorràgies de manera global per a la població de pacients amb SCASEST sense especificar l'estratègia de maneig.

6.1.3.2. Seguretat dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig conservadora

La seguretat del prasugrel en pacients amb SCASEST no candidats a revascularització ha estat avaluada a l'estudi TRILOGY, en el qual, tal com s'ha comentat anteriorment, no es va assolir l'objectiu principal d'eficàcia. L'anàlisi principal es va realitzar en pacients menors de 75 anys i utilitzant una dosi de manteniment de prasugrel de 10 mg. Addicionalment, l'estudi va incloure una cohort secundària de pacients més grans de 75 anys en la qual es va emprar una dosi de manteniment de prasugrel de 5 mg, d'acord amb les especificacions de la fitxa tècnica¹⁴.

Tal com es mostra a la taula 15, en la majoria dels casos no es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups en les variables d'hemorràgia considerades. Tanmateix, el prasugrel va causar un 0,6% més d'hemorràgies majors o menors, segons els criteris TIMI, que el clopidogrel, i, en aquest cas, les diferències sí que van ser estadísticament significatives.

Taula 15. Principals resultats en les variables d'hemorràgia a l'estudi TRILOGY¹⁴

Variable de seguretat	Prasugrel	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)	Valor p
Pacients (N)	3.590	3.590		
Hemorràgia major o amb risc per a la vida, segons criteris GUSTO	13 (0,4%)	14 (0,4%)	0,94 (0,44-1,99)	0,87
Hemorràgia major o amb risc per a la vida o moderada, segons criteris GUSTO	52 (1,4%)	35 (1,0%)	1,50 (0,98-2,30)	0,06
Hemorràgia major, segons criteris TIMI	39 (1,1%)	30 (0,8%)	1,31 (0,81-2,11)	0,27
Amb risc per a la vida	16 (0,4%)	17 (0,5%)	0,95 (0,48-1,87)	0,88
Fatal	4 (0,1%)	4 (0,1%)	1,01 (0,25-4,05)	0,99
Hemorràgia intracranial	8 (0,2%)	12 (0,3%)	0,67 (0,28-1,65)	0,39
Hemorràgia major o menor, segons criteris TIMI	70 (1,9%)	46 (1,3%)	1,54 (1,06-2,23)	0,02

En el cas del ticagrelor, els resultats de seguretat provenen de dues anàlisis de subgrups de l'estudi PLATO.

En el cas de l'anàlisi preespecificada realitzada sobre els pacients que no eren candidats a maneig invasiu, no va haver-hi diferències estadísticament significatives en la majoria de les variables de seguretat definides (taula 16). Es va trobar una major incidència d'hemorràgies majors no intracranials en el grup dels pacients que van rebre ticagrelor. Numèricament, el percentatge d'hemorràgies intracranials va ser superior en el grup del ticagrelor que en el del clopidogrel, però sense diferències estadísticament significatives¹⁷.

Taula 16. Resultats de seguretat del ticagrelor en el subgrup dels pacients amb maneig inicial no invasiu. Dades als 12 mesos¹⁷

Variable de seguretat	Ticagrelor	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)	Valor p
Pacients (N)	2.601	2.165		
Hemorràgia major definida per l'estudi	272 (11,9 %)	238 (10,3 %)	1,17 (0,98-1,39)	0,079
Hemorràgia fatal o amb risc per a la vida	125 (5,5%)	129 (5,6%)	0,99 (0,77-1,26)	0,911
Hemorràgia intracranial	11 (0,5%)	4 (0,2%)	2,83 (0,90-8,90)	0,075
Altres hemorràgies	154 (6,8 %)	114 (4,9%)	1,38 (1,09-1,76)	0,009

Variable de seguretat	Ticagrelor	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)	Valor p
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	90 (4,0 %)	71 (3,1 %)	1,30 (0,95-1,77)	0,103
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	189 (8,3 %)	174 (7,5 %)	1,11 (0,90-1,36)	0,335
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	61 (2,8%)	47 (2,2%)	1,33 (0,91-1,94)	0,142
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	124 (5,4%)	122 (5,3%)	1,03 (0,80-1,33)	0,799

En l'anàlisi de totes les variables de seguretat, també es va trobar una major incidència en el cas de les hemorràgies majors o menors no relacionades amb la cirurgia de bypass (8,3 % vs 6,7% per al ticagrelor i el clopidogrel, respectivament; HR: 1,29; IC95% 1,04-1,60; p = 0,0182¹⁷).

Tal com es pot veure a la taula 17, tampoc no es van observar diferències als 10 dies de tractament entre el ticagrelor i el clopidogrel en cap de les variables de seguretat (p d'interacció no significatives) considerades en l'anàlisi retrospectiva no preespecificada de pacients amb SCASEST i maneig no invasiu²⁴.

Taula 17. Resultats de seguretat del ticagrelor en el subgrup dels pacients SCASEST i amb maneig inicial no invasiu²⁴

Variable de seguretat	Ticagrelor	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)
Pacients (N)	2.708	2.658	
Hemorràgia major definida per l'estudi	11,83 %	11,43 %	1,05 (0,88-1,26)
Hemorràgia fatal o amb risc per a la vida	5,77 %	6,11 %	0,95 (0,75-1,22)
Hemorràgia intracranial	—	—	—
Altres hemorràgies	6,50 %	5,68 %	1,16 (0,91-1,49)
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	2,78 %	2,79 %	1,07 (0,74-1,56)
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	—	—	—
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	2,05 %	1,84 %	1,19(0,76-1,87)
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	—	—	—

6.1.3.3. Seguretat dels inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST i estratègia de maneig invasiva

a) Estratègia invasiva de revascularització mitjançant ICP

En pacients amb SCASEST candidats a ICP, l'ús del prasugrel es va associar a un major risc d'hemorràgies majors i hemorràgies majors i menors no relacionades amb la cirurgia de bypass, definides d'acord amb els criteris TIMI (taula 18). També cal destacar que, tot i que les hemorràgies fatals van ser escasses, el prasugrel té un risc quatre vegades superior de provocar-ne una respecte del tractament amb clopidogrel.

Taula 18. Resultats de seguretat del prasugrel en el subgrup dels pacients amb SCASEST¹⁸

Variable de seguretat	Prasugrel	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)	Valor p
Pacients (N)	5.001	4.980		
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, definida segons criteris TIMI	2,16%	1,55%	1,40 (1,05-1,88)	0,0223
Hemorràgia major o menor no relacionada amb cirurgia de bypass, definida segons criteris TIMI	4,40%	3,09%	1,43 (1,17-1,76)	0,0006
Hemorràgia fatal	0,28%	0,06%	4,66 (1,34-16,23)	0,008

Per al ticagrelor, en el subgrup dels pacients de l'estudi PLATO que van ser candidats a maneig invasiu, no va haver-hi diferències estadísticament significatives respecte del clopidogrel en les principals variables de seguretat considerades, ni tampoc en altres variables de seguretat, com les hemorràgies majors associades o no a la cirurgia de bypass (segons criteris de l'estudi o segons criteris TIMI) (taula 19).

Taula 19. Resultats de seguretat del ticagrelor en el subgrup dels pacients amb maneig inicial invasiu. Dades als 360 dies¹⁹

Variable de seguretat	Ticagrelor + AAS	Clopidogrel + AAS	Quocient de risc (IC95 %)	Valor p
Pacients (N)	6.651	6.585		
Hemorràgia major definida per l'estudi	689 (11,5%)	691 (11,6%)	0,99 (0,89-1,10)	0,8803
Hemorràgia fatal o amb risc per a la vida	366 (6,0%)	351 (5,9%)	1,04 (0,90-1,20)	0,6095
Hemorràgia intracranial	15 (0,3%)	11 (0,2%)	1,36 (0,63-2,97)	0,4364
Altres hemorràgies	340 (5,9%)	360 (6,2%)	0,94 (0,81-1,09)	0,4030
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	272 (4,7%)	235 (4,0%)	1,16 (0,97-1,38)	0,1040
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	430 (7,1%)	480 (8,0%)	0,89 (0,78-1,01)	0,0745
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	160 (2,8%)	130 (2,2%)	1,23 (0,98-1,55)	0,0814
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	322 (5,3%)	345 (5,9%)	0,90 (0,78-1,05)	0,1914

En canvi, sí que es va trobar una major incidència d'hemorràgies majors o menors no associades a la cirurgia de bypass en els pacients tractats amb ticagrelor enfront del grup del clopidogrel (8,9% vs 7,1%; HR 1,26; IC95% 1,11-1,43; p = 0,0004).

En el cas de l'anàlisi retrospectiva, tal com es recull a la taula 20, que proporciona dades de seguretat del ticagrelor específicament en pacients amb SCASEST candidats a maneig invasiu, tampoc no es van observar diferències en la taxa d'hemorràgies als 10 dies entre el ticagrelor i el clopidogrel, ni tampoc entre els pacients candidats a revascularització enfront dels tractats de manera conservadora (p d'interacció no significativa²⁴).

Taula 20. Resultats de seguretat del ticagrelor en el subgrup dels pacients amb maneig inicial no invasiu. Dades als 12 mesos²⁴

Variable de seguretat	Ticagrelor	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)
Pacients (N)	2.708	2.658	
Hemorràgia major definida per l'estudi	11,83 %	11,43 %	1,05 (0,88-1,26)

Variable de seguretat	Ticagrelor	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)
Hemorràgia fatal o amb risc per a la vida	5,77 %	6,11 %	0,95 (0,75-1,22)
Hemorràgia intracranial	—	—	—
Altres hemorràgies	6,50 %	5,68 %	1,16 (0,91-1,49)
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	2,78 %	2,79 %	1,07 (0,74-1,56)
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	—	—	—
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	2,05 %	1,84 %	1,19(0,76-1,87)
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	—	—	—

b) Estratègia invasiva de revascularització mitjançant CABG

En el subestudi retrospectiu de l'estudi TRITON TIMI 38 sobre pacients sotmesos a cirurgia de bypass, la variable principal de seguretat va ser la quantitat de sang perduda a través del drenatge toràcic a les 12 h de la intervenció. També es van analitzar els requeriments de transfusions posteriors a la intervenció. Tot i que es va observar molta variabilitat entre individus, es va donar una major pèrdua de sang en el grup que va rebre prasugrel, en comparació amb clopidogrel (655 ± 580 ml vs 503 ± 378 ml per a prasugrel i clopidogrel, respectivament; p = 0,050). No es va observar cap relació entre el temps de la retirada del fàrmac d'estudi abans de la cirurgia i l'increment del sagnat. Pel que fa a la necessitat de transfusions, es van necessitar més transfusions de plaquetes en els pacients tractats amb prasugrel, sense diferències en el cas de les transfusions de ²⁰glòbuls vermells.

En el cas del ticagrelor, el percentatge de pacients amb hemorràgies greus relacionades amb la cirurgia observat en el subgrup dels pacients que van ser sotmesos a cirurgia de bypass va ser elevat (al voltant del 81 %), però sense diferències entre grups de tractament²¹. Tampoc no es van trobar diferències en la resta de les variables referents a hemorràgies considerades (taula 21).

Taula 21. Resultats de seguretat del ticagrelor en el subgrup dels pacients sotmesos a CABG. Dades als 12 mesos²¹

Variable de seguretat	Ticagrelor	Clopidogrel	Quocient de risc (IC95 %)	Valor p
Pacients (N)	632	629		
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris de l'estudi	513 (81,2%)	504 (80,1%)	1,07 (0,80-1,43)	0,6691
Hemorràgia fatal o amb risc per a la vida relacionada amb cirurgia de bypass	276 (43,7%)	268 (42,6%)	1,04 (0,83-1,31)	0,7330
Hemorràgia fatal relacionada amb cirurgia de bypass	5 (0,8%)	6 (1,0%)	0,83 (0,20-3,28)	0,7730
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	375 (59,3%)	362 (57,6%)	1,08 (0,85-1,36)	0,5300
Hemorràgia menor relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	133 (21,0%)	136 (21,6 %)	0,97 (0,73-1,28)	0,8367

6.1.4. Moment d'administració de l'inhibidor de l'ADP : pretractament vs administració periprocediment

Actualment, les guies de pràctica clínica europees i americanes recomanen iniciar un doble antiagregant (afegint un inhibidor de l'ADP a AAS) al més aviat possible un cop fet el diagnòstic d'SCASEST^{2,3}. Aquesta pràctica clínica es coneix habitualment com a pretractament i s'oposa a l'estratègia d'esperar la coronariografia i a conèixer l'anatomia coronària per tal d'instaurar el tractament antiagregant més adequat en funció de les troballes d'aquesta prova diagnòstica.

La justificació del pretractament amb inhibidors de l'ADP es basa, d'una banda, en la necessitat d'aconseguir un efecte antiplaquetari potent en pacients amb SCASEST candidats a ICP i, d'altra banda, en el retard en l'inici d'acció d'aquests fàrmacs, en especial, el clopidogrel, que s'associa a un efecte antiagregant feble i lent en molts pacients. Tanmateix, el pretractament abans de la coronariografia pot ser perjudicial en determinats pacients, sobretot en aquells que finalment siguin sotmesos a cirurgia de bypass, atès que s'ha relacionat amb un increment del risc de patir complicacions hemorràgiques.

Avui dia, el paradigma de tractament segueix el principi "com més aviat millor", tot i que, en realitat, no disposem de gaires estudis dissenyats per avaluar específicament el pretractament vs l'administració periprocediment (sobretot, en el cas del clopidogrel i el ticagrelor).

S'ha identificat una revisió sistemàtica amb metanàlisi, recentment publicada pel grup d'estudi ACTION, adreçada a avaluar l'eficàcia i la seguretat del pretractament amb inhibidors de l'ADP en pacients amb SCASEST²⁵. En aquesta metanàlisi, es van incloure set estudis que avaluaven tant variables d'eficàcia (mortalitat) com de seguretat (hemorràgia major). Cap dels estudis seleccionats no es va realitzar amb ticagrelor.

Els resultats d'aquest treball, en el qual es van incloure dades de 32.393 pacients amb SCASEST (dels quals 18.711 provenien d'assajos clínics aleatoritzats), van mostrar que el pretractament amb tienopiridines (clopidogrel o prasugrel) no s'associa a una disminució de la mortalitat (OR 0,90; IC95 % 0,75-1,07; $p = 0,24$). Es va realitzar una subanàlisi en pacients que finalment van ser tractats amb ICP i tampoc no es van trobar diferències. En canvi, aquesta estratègia incrementa notablement el risc d'hemorràgia, entre un 30 % i un 45% (OR 1,32; IC95 % 1,16-1,49; $p > 0,0001$). Per tant, els autors conclouen que els resultats obtinguts no donen suport a l'ús de pretractament en pacients amb SCASEST²⁵.

Adicionalment, en el cas del prasugrel, s'ha identificat un estudi prospectiu (ACCOAST) realitzat específicament amb l'objectiu de determinar l'eficàcia del pretractament amb prasugrel en pacients amb SCASEST²³.

Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat, fase III i multicèntric, que va incloure 4.033 pacients amb SCASEST. Els pacients assignats al grup del pretractament van rebre prasugrel 30 mg en el moment del diagnòstic (abans de la coronariografia) i 30 mg addicionals, si finalment se'ls realitzava una ICP. Els pacients assignats al grup control van rebre la pauta habitual de prasugrel 60 mg en el moment de la ICP. La variable principal d'eficàcia va ser una combinada de mort CV, IM, ictus, revascularització urgent o necessitat de teràpia de rescat amb antagonistes de la glicoproteïna IIb/IIIa en el dia 7 (adicionalment, també es van analitzar els resultats als 30 dies). Com a variable principal de seguretat, es va considerar la incidència d'hemorràgies greus, segons els criteris TIMI²³.

En aquest estudi no es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups de tractament, en termes de reducció dels esdeveniments de la variable combinada d'eficàcia (HR: 1,02; IC95% 0,84-1,25; p = 0,81) (taula 22).

Taula 22. Resultats d'eficàcia del prasugrel administrat com a pretractament vs en el moment de la intervenció en pacients amb SCASEST. Dades als 7 dies

ACCOAST. Eficàcia ²³			
	Prasugrel pretractament	Prasugrel intervenció	HR;IC95 %; p
Pacients (N)	2.037	1.996	
Variable principal (mort CV, IM, ictus, revascularització urgent o rescat amb un agent inhibidor de la gIIb/IIIa)	10,0%	9,8%	1,02 (0,84-1,25); 0,81
Mort per qualsevol causa	0,4%	0,5%	0,78 (0,31-1,98); 0,61
Mort per causa CV	0,3%	0,5%	0,69 (0,26-1,80); 0,44
IM	5,8%	5,5%	1,07 (0,83-1,39); 0,60
Ictus	0,4%	0,5%	0,78 (0,31-1,98); 0,60
Revascularització urgent	1,1%	1,3%	0,83 (0,47-1,46); 0,52
Rescat amb gIIb/IIIa	3,7%	3,9%	0,96 (0,70-1,31); 0,79

CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi.

En termes de seguretat, el pretractament amb prasugrel va incrementar el risc de sagnat, tal com mostren els resultats de la majoria de les variables relacionades amb hemorràgies recollits a la taula 23.

Taula 23. Resultats de seguretat del prasugrel administrat com a pretractament vs en el moment de la intervenció en pacients amb SCASEST. Dades als 7 dies

ACCOAST. Seguretat ²³			
	Prasugrel pretractament	Prasugrel intervenció	HR;IC95 %; p
Pacients (N)	2.037	1.996	
Hemorràgia major, segons criteris TIMI	52 (2,6%)	27 (1,4%)	1,90 (1,19-3,02); 0,006
Hemorràgia major no relacionada amb cirurgia de bypass	27 (1,3%)	9 (0,5%)	2,95 (1,39-6,28); 0,003
Hemorràgia fatal	1 (<0,1%)	0	NA
Hemorràgia amb risc per a la vida	17 (0,8%)	3 (0,2%)	5,56 (1,63-19,0); 0,002
Hemorràgia intracranial	0	0	NA
Hemorràgia major o menor, segons criteris TIMI	61 (3,0%)	21 (1,0%)	3,02 (1,82-5,01); <0,001
Hemorràgia major relacionada amb cirurgia de bypass, segons criteris TIMI	25 (20,7%)	16 (13,7%)	1,59 (0,85-2,98); 0,14

CV: cardiovascular; IM: infart de miocardi.

Davant d'aquests resultats, el comitè de seguiment de l'estudi va determinar que el pretractament amb prasugrel s'associava a un increment del risc d'hemorràgies majors i amb risc per a la vida, sense cap benefici quant a la reducció dels esdeveniments CV, i va aturar prematurament el reclutament de pacients de l'estudi ACCOAST.

No s'ha identificat cap estudi similar que avalui els efectes del pretractament amb clopidogrel o ticagrelor en pacients amb SCA o amb SCASEST.

6.2. REVISIÓ DE L'EFICIÈNCIA DELS INHIBIDORS DE L'ADP

S'ha identificat una revisió sistemàtica sobre els antiagregants de segona generació, realitzada per l'agència d'avaluació de tecnologies sanitàries canadenca (Canadian Agency for Drugs and Health Technologies, CADTH), que inclou una valoració del seu cost -efectivitat. Aquest informe inclou dotze avaluacions de cost-efectivitat²⁶: una amb ticagrelor, comparat amb una estratègia de tractament selectiva en funció dels resultats d'un test genètic en pacients amb SCA; dues amb prasugrel, comparat amb clopidogrel en pacients amb SCA i ICP, i nou de la combinació de clopidogrel i AAS en pacients amb IAMEST, IAMSEST o SCA sotmesos a ICP.

Tots els estudis conclouen, segons l'opinió dels respectius autors, en el cost-efectivitat del prasugrel i el ticagrelor, comparat amb clopidogrel 300 mg, i la combinació de clopidogrel 300 mg i AAS, comparada amb AAS en monoteràpia. Cap dels estudis inclosos en aquesta revisió s'ajusta al model sanitari estatal. A la taula 24 es presenta un resum dels resultats principals (*base case scenario*) dels estudis que avaluen les noves estratègies antiagregants enfront del tractament estàndard amb clopidogrel.

Taula 24. Resultats principals d'avaluacions econòmiques recollides en l'informe de la Canadian Agency for Drugs and Health Technologies (CADTH)²⁶

Referència	Tipus d'estudi	Resultats principals	Comentaris
Prasugrel vs clopidogrel en SCA i ICP			
Mauskopf (2012) ²⁷	ACE	6.643 \$/AVG	País:Estats Units. Perspectiva d'una organització sanitària americana. Costos 2009 . Horitzó temporal: esperança de vida. Finançament: indústria farmacèutica.
Mahoney (2010) ²⁸	ACE	9.727 \$/AVG	País:Estats Units. Perspectiva del sistema sanitari americà. Costos 2005. Horitzó temporal: esperança de vida. Finançament: indústria farmacèutica.

ACE: avaluació cost-efectivitat; ACU: avaluació cost-utilitat; AVAQ: any de vida ajustat per qualitat; AVG: any de vida guanyat; SCA: síndrome coronària aguda.

A banda dels estudis inclosos en la revisió de la CADTH, s'han identificat dotze avaluacions econòmiques del prasugrel o el ticagrelor.³ De manera coincident amb els resultats anteriors, els resultats indiquen el cost-efectivitat d'ambdós tractaments en pacients amb SCA i en les subpoblacions de pacients amb IAMEST i IAMSEST/AI. A la taula 25 es presenten els principals resultats d'aquests estudis.

Taula 25. Resultats principals d'avaluacions econòmiques del tractament antiagregant en pacients amb SCA

Referència	Tipus d'estudi	Resultats principals	Comentaris
Prasugrel vs clopidogrel*			
NICE (2014) ²⁹	ACU	11.660€/AVAQ en pacients amb SCA . 15.452€/AVAQ en pacients amb IAMSEST/AI . 6.987€/AVAQ en pacients amb IAMEST.	País: Regne Unit. Horitzó temporal:40 anys. Model presentat pel laboratori titular.
Davies	ACU	9.489€/AVAQ en pacients amb SCA.	País:Espanya.

^a No s'han cercat estudis que comparin la combinació de clopidogrel i AAS enfront d'AAS en monoteràpia.

Referència	Tipus d'estudi	Resultats principals	Comentaris
(2013) ³⁰		12.414€/AVAQ en pacients amb IAMSEST/AI. 5.913€/AVAQ en pacients amb IAMEST.	Perspectiva SNS. Costos2013. Horitzó temporal: esperança de vida.
NICE (2010) ³¹	ACU	3.435 £/AVAQ en pacients amb SCA. 4.494 £/AVAQ en pacients amb IAMSEST/AI. 2.167 £/AVAQ en pacients amb IAMEST.	País: Regne Unit. Horitzó temporal: 40 anys. Model presentat pel laboratori titular.
SMC (2009) ³²	ACU	3.779 £/AVAQ en pacients amb SCA.	País: Regne Unit. Model presentat pel laboratori titular.
Ticagrelor vs clopidogrel			
Grima (2014) ³³	ACU	9.745 \$ canadencs/AVAQ en pacients amb SCA.	País:Canadà. Perspectiva del sistema de salut públic. Costos2011. Horitzó temporal: esperança de vida. Finançament: indústria farmacèutica.
Henriksson (2014) ³⁴	ACU	SNS 25.011 SEK/AVAQ en pacients amb SCA (Suècia). 26.892 DKK/AVAQ en pacients amb SCA (Dinamarca). Perspectiva social 24.290 SEK/AVAQ en pacients amb SCA (Suècia). 25.051 DKK/AVAQ en pacients amb SCA (Dinamarca).	País:Suècia i Dinamarca. Perspectiva SNS i perspectiva social. Costos 2010. Horitzó temporal:esperança de vida. Finançament: indústria farmacèutica.
Chin (2013) ³⁵	ACU	10.136 SGD/AVAQ en pacients amb SCA.	País: Singapur. Perspectiva SNS. Finançament: indústria farmacèutica.
Gasche (2013) ³⁶	ACU	1.536 francs suïssos/AVAQ en pacients amb SCA.	País: Suïssa. Perspectiva del pagador. Costos 2011. Horitzó temporal:esperança de vida. Finançament: indústria farmacèutica.
Theidel (2013) ³⁷	ACE	2.385€/AVG en pacients amb SCA.	Perspectiva del sistema sanitari alemany.
Nikolic (2013) ³⁸	ACU	2.753 €/AVAQ en pacients amb SCA.	País: Suècia. PerspectivaSNS. Costos 2010. Horitzó temporal: esperança de vida. Finançament: indústria farmacèutica.
NICE (2011) ³⁹	ACU	3.521 £/AVAQ en pacients amb SCA. 2.551 £/AVAQ en pacients amb IAMEST. 5.217 £/AVAQ en pacients amb IAMSEST. 5.310 £/AVAQ en pacients amb AI.	Model presentat pel laboratori titular. Horitzó temporal: 40 anys.
SMC (2011) ⁴⁰	ACU	3.966 £/AVAQ en pacients amb SCA.	Model presentat pel laboratori titular. Horitzó temporal: esperança de vida.

ACU: avaluació cost-utilitat; AI: angina inestable; AVAQ: anys de vida ajustats per qualitat; AVG: any de vida guanyat; DKK: corona danesa; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; IAMSEST: infart agut de miocardi sense elevació del segment ST; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SCA: síndrome coronària aguda; SEK: corones sueques; SGD: dòlar de Singapur; SMC: Scottish Medicines Consortium; SNS: sistema nacional de salut.

* En els estudis relatius al prasugrel, l'anàlisi ha estat realitzada considerant la població diana segons la indicació autoritzada (pacients amb SCA candidats a ICP).

Entre els estudis identificats, s'inclou una avaluació econòmica del prasugrel enfront del clopidogrel basada en els resultats de l'estudi TRITON i realitzada des de la perspectiva del ³⁰ sistema nacional de salut espanyol. Els resultats d'aquesta modelització econòmica mostren que, a llarg termini, el prasugrel seria una opció cost-efectiva en pacients amb SCA sotmesos a ICP amb un cost incremental

de 9.489€/AVAQ. En el subgrup dels pacients amb SCASEST, aquest valor era de 12.414€/AVAQ. D'acord amb els autors, tot i que el cost del tractament amb prasugrel supera el del tractament amb clopidogrel (+538€), aquest increment es veu compensat per l'estalvi associat a la disminució de les hospitalitzacions durant el primer any.

Així mateix, en el cas del prasugrel, també destaquen els resultats d'una actualització del NICE publicada el juliol de 2014²⁹. En aquesta nova avaluació, disposem tant dels resultats obtinguts en el model presentat per la companyia farmacèutica com dels resultats d'una anàlisi addicional utilitzant un model desenvolupat pel grup avaluador (*assessment group's model*) (taula 26). En aquesta anàlisi, el grup avaluador va considerar necessari calcular de manera independent la ràtio cost -efectivitat incremental en quatre poblacions diferenciades en funció del tipus d'SCA i de si els pacients eren o no diabètics.

Taula 26. Comparativa dels resultats de les avaluacions econòmiques del prasugrel realitzades pel NICE el 2011 i el 2014

Població*	Cost -efectivitat incremental (cost/AVAQ)	
	Avaluació prèvia ³¹	Nova avaluació ²⁹
IAMEST + diabetis	1.805€	1.640€
IAMEST sense diabetis	6.616€	6.626€
IAMSEST/AI + diabetis	3.005€	Dominant
IAMSEST/AI sense diabetis	136,888€	4.667€

AI: angina inestable; IAMEST: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; IAMSEST: infart agut de miocardi sense elevació del segment ST.

* En tots els casos, la població d'anàlisi va excloure pacients amb antecedents d'ictus o accident isquèmic transitori, més grans de 75 anys i pacients amb un pes inferior a 60 kg.

Pel que fa al ticagrelor, no s'ha identificat cap estudi realitzat des de la perspectiva del sistema nacional de salut espanyol, tot i que disposem de diferents avaluacions econòmiques realitzades en l'àmbit internacional (Canadà, Suècia, Dinamarca, Singapur, etc.), on els autors conclouen que, considerant el llindar habitual de 30.000€/AVAQ, el ticagrelor seria una opció cost -efectiva, en comparació amb el tractament estàndard amb clopidogrel.

6.3 ESTIMACIÓ DEL COST-EFECTIVITAT DELS INHIBIDORS DE L'ADP

A continuació es presenten estimacions del cost-efectivitat incremental del tractament de les noves estratègies antiagregants, comparat amb el del clopidogrel 300 mg de càrrega més 75 mg/dia de manteniment, sobre la base de càlculs propis.

Les dades es presenten per a cada fàrmac i per a cada una de les estratègies de maneig en les quals se'n preveu l'ús (taules 27 i 28). En el cas del prasugrel, no es presenten dades de cost-efectivitat incremental en pacients amb SCASEST i maneig no invasiu, atès que el prasugrel no va aconseguir demostrar un benefici en cap de les variables d'eficàcia estudiades i, en conseqüència, no està indicat en cas que s'opti per un maneig no invasiu.

Taula 27. Cost-efectivitat incremental del prasugrel, comparat amb el clopidogrel (300 mg més 75 mg/dia de manteniment) (15 mesos)

	SCA	SCASEST i ICP
--	-----	---------------

Variable avaluada	NNT (IC95 %)	CEI (IC95%)	NNT (IC95 %)	CEI (IC95%)
Mort per causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal	46 (32 a 88)	27.837 € (19.488€ a 53.199 €)	52 (33 a 135)	31.500€ (20.161€ a 81.662€)
Mort per causa CV†	—	NA	—	NA
IM no fatal	46 (33 a 73)	27.663 € (20.028€ a 44.461 €)	46 (32 a 85)	27.773€ (19.508€ a 51.559€)
Ictus no fatal	—	NA	—	NA
Mort per qualsevol causa	—	NA	—	NA

CEI: cost-efectivitat incremental; CV: cardiovascular; IC95%: interval de confiança del 95%; ICP: intervenció coronària percutània; IM: infart agut de miocardi; NA: no aplica; NNT: *number needed to treat*; SCA: síndrome coronària aguda; SCASEST: síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST.

Taula 28. Cost -efectivitat incremental del ticagrelor, comparat amb el clopidogrel (300 mg més 75 mg/dia de manteniment)† (12 mesos)

Variable avaluada	SCA		SCASEST i maneig no invasiu*		SCASEST i maneig invasiu†	
	NNT (IC95 %)	CEI (IC95%)	NNT (IC95 %)	CEI (IC95%)	NNT (IC95 %)	CEI (IC95%)
Mort per causa CV, IM o ictus	56 (39 a 113)	53.448 € (37.019 € a 107.430€)	50 (27 a 75)	47.287€ (26.027 € a 71.206€)	61 (38 a 164)	58.161 € (35.589 € a 155.977€)
Mort per causa CV	95 (64 a 223)	90.470 € (61.125€ a 211.761€)	60 (36 a 360)	56.513 € (34.582 € a 341.627€)	132 (74 a 1188)	124.849 € (70.011€ a 1.127.602€)
IAM	93 (60 a 300)	88.599 € (56.521 € a 284.635€)	—	NA	78 (50 a 195)	73.898 € (47.497€ a 185.505€)
Ictus	—	NA	—	NA	--	NA
Mort per qualsevol causa	79 (56 a 158)	74.878 € (52.994 € a 150.259€)	50 (32 a 181)	47.816 € (30.467 € a 171.093€)	107 (64 a 410)	70.389 € (49.896€ a 140.778€)

CEI: cost-efectivitat incremental; CV: cardiovascular; IC95%: interval de confiança del 95%; ICP: intervenció coronària percutània; IAM: infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; NA: no aplica; NNT: *number needed to treat*; SCA: síndrome coronària aguda.

*Resultats d'eficàcia obtinguts a partir del subestudi preespecificat PLATO-no invasiu (91,3% amb SCASEST).

†Resultats d'eficàcia obtinguts a partir del subestudi preespecificat PLATO-maneig invasiu (50% amb SCASEST).

6.4. IMPACTE PRESSUPOSTARI DELS INHIBIDORS DE L'ADP

6.4.1. Cost incremental dels nous antiagregants, comparats amb el clopidogrel

El cost incremental del tractament amb prasugrel i ticagrelor durant dotze mesos, comparat amb el del clopidogrel, és 607 € i 949 € superior, respectivament (taula 29). El cost incremental del tractament amb ticagrelor, comparat amb el del prasugrel, és de 342 €.

Taula 29. Cost incremental del tractament amb els nous antagonistes de l'ADP

	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR
PVP IVA*	Clopidogrel 75 mg, 28 comp.: 16,81 € (preu de referència).	Efient® 10 mg, 28 comp.: 63,38 €. Efient® 5 mg, 28 comp.: 57,68 €.	Brilique 90 mg, 56 comp.: 89,61€.
Posologia	Càrrega 300 mg† i manteniment 75 mg/dia.	Càrrega 60 mg† i manteniment 10 mg/dia .	Càrrega 180 mg† i manteniment 90 mg c/12 h.
Cost tractament anual	219 €	826 €	1.168 €
Cost incremental anual respecte del tractament de referència (clopidogrel 300 mg)	—	+ 607 €	+ 949 €

* Preus catàleg novembre 2014.

† Els càlculs no inclouen el cost de la dosi de càrrega.

6.4.2. Impacte pressupostari en pacients amb SCASEST

A la taula 30 es presenta l'impacte pressupostari estimat de la introducció dels antiagregants d'inhibidors de l'ADP de segona generació a Catalunya en diversos escenaris hipotètics.

Taula 30. Estimació de l'impacte pressupostari en pacients amb SCASEST

	% d'ús del clopidogrel	% d'ús del prasugrel	% d'ús del ticagrelor	Cost total	Impacte
Escenari 1	100	0	0	1.418.325,84€	Referència
Escenari 2	0	100	0	4.946.548,47€	+ 3.528.222,63€
Escenari 3	0	0	100	6.993.692,15€	+ 5.575.366,31€
Escenari 4	82,8	5,2	7,4	1.949.127,53€	+ 530.801,70€
Escenari 5	75	25	0	2.300.381,50€	+ 882.055,66€
Escenari 6	75	0	25	2.812.167,42€	+ 1.393.841,58€
Escenari 7	50	25	25	3.694.223,07€	+ 2.275.897,23€
Escenari 8	25	50	25	4.576.278,73€	+ 3.157.952,89€
Escenari 9	25	25	50	5.088.064,65€	+ 3.669.738,81€
Escenari 10	33	33	33	4.408.326,93€	+ 2.990.001,09€

‡ El càlcul es basa en dosis de prasugrel 10 mg/dia per a tota la població tractada.

L'escenari 4 s'ha calculat a partir de les dades provinents del [registre ARIAM 2013](#). Aquestes han estat les úniques dades publicades identificades en què es recull el percentatge d'ús de cada un dels antiagregants plaquetaris en el nostre entorn.

7. DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

L'SCASEST és una entitat que es caracteritza per agrupar un conjunt de pacients amb una marcada heterogeneïtat. Aquesta diversitat inclou aspectes relatius a les característiques clíniques dels pacients i també a les diferents opcions terapèutiques, que condicionen un pronòstic variable. En el maneig d'un SCASEST, cal realitzar, en primer lloc, una correcta estratificació del risc individual de cada pacient (considerant tant factors de risc isquèmic com de risc hemorràgic), que determinarà l'estratègia de maneig més adient en cada cas.

D'aquesta manera, l'abordatge de l'SCASEST inclou múltiples escenaris de tractament, que van des d'una intervenció invasiva (mitjançant ICP o CABG), per a pacients de més risc, fins al maneig mèdic conservador, en pacients de baix risc o amb unes característiques clíniques que impedeixen una aproximació més agressiva. En última instància, el tractament final també vindrà condicionat per aspectes relatius a la disponibilitat de recursos i infraestructures necessaris per realitzar cadascun d'aquests abordatges.

En el tractament farmacològic emprat amb l'SCASEST, la doble teràpia antiagregant (basada en la combinació d'AAS i un inhibidor de l'ADP) està recomanada en tots els escenaris de maneig per les principals guies de pràctica clínica. Fins fa uns anys, el clopidogrel era l'única opció de tractament recomanada, atès que era l'inhibidor de l'ADP disponible que ofería un perfil de seguretat més acceptable. Amb la recent comercialització del prasugrel i el ticagrelor, dos nous inhibidors de l'ADP amb més potència antiagregant i un inici d'acció més ràpid que el clopidogrel, es fa necessària una revisió de l'eficàcia, la seguretat i el cost d'aquests tractaments per tal de determinar quina és l'opció més adequada en el nostre entorn.

La revisió de l'evidència científica disponible ha permès identificar dos grans estudis, de bona qualitat, adreçats a avaluar l'eficàcia i la seguretat del prasugrel i el ticagrelor (l'estudi TRITON TIMI 38¹⁵ i el PLATO¹⁶, respectivament). En aquests estudis, tant el prasugrel com el ticagrelor van demostrar que reduïen el risc de patir un dels esdeveniments cardiovasculars considerats (mort CV, IM o ictus) en pacients amb SCA. Tot i això, com és habitual en els estudis d'aquest camp, ambdós assaigs estan realitzats sobre una població molt heterogènia que agrupa pacients que presenten diferents entitats clíniques (IAMEST, IAMSEST i AI) i amb diferents perfils de risc.

Només en el cas del prasugrel s'han pogut identificar altres estudis prospectius realitzats exclusivament en pacients amb SCASEST (estudis TRILOGY¹⁴ i ACCOAST²³), tot i que l'aplicabilitat dels resultats obtinguts és molt limitada, ja que avaluen l'eficàcia i la seguretat del prasugrel en condicions d'ús diferents de la seva indicació autoritzada. Per a la resta de les situacions, l'extracció de conclusions quant a la població concreta de pacients amb SCASEST no és possible a partir dels estudis pivot, la qual cosa obliga a recórrer a la utilització d'estudis de subgrups, amb les limitacions que això implica.

S'han identificat subanàlisis publicades tant per al prasugrel com per al ticagrelor en pacients amb SCASEST. Tot i això, la qualitat de l'evidència científica que proporcionen no és la mateixa en ambdós casos. Com que, en el cas de l'estudi PLATO, els pacients podien ser inclosos independentment de

l'estratègia de maneig, a l'heterogeneïtat dels diferents diagnòstics se li de sumar la del maneig, i, per tal de disposar de dades en funció del tractament (conservador vs invasiu), únicament es pot fer a partir dels resultats d'anàlisis posthoc de menor qualitat.

En el subgrup dels pacients amb SCASEST, els resultats del ticagrelor van ser coincidents amb els de l'anàlisi principal, i també es va observar una reducció dels esdeveniments de la variable principal. Aquest efecte va ser independent de l'estratègia de maneig. El prasugrel també va ser més eficaç que el clopidogrel en pacients amb SCASEST candidats a ICP, però aquests resultats no es van replicar en pacients amb SCASEST i maneig conservador. Per aquesta raó, el prasugrel únicament es pot emprar en pacients amb SCASEST un cop se'n coneix l'anatomia coronària i si es realitza una ICP.

Les limitacions dels estudis de subgrups són ben conegudes. Es recomana que el nombre d'anàlisis clíniques importants sigui reduït i que estiguin acuradament predefinides i justificades. Les observacions posthoc haurien de ser tractades sempre amb precaució, independentment de la seva significació estadística. En general, qualsevol resultat obtingut en aquest tipus d'anàlisi ha de considerar-se exploratori i generador de noves hipòtesis que caldrà contrastar en estudis prospectius dissenyats amb aquesta finalitat.

A més, des d'un punt de vista clínic, en la valoració dels resultats provinents de l'anàlisi de subgrups en una població tan diversa com són els pacients amb SCASEST, cal prestar una especial atenció, d'una banda, a les característiques clíniques i al perfil de risc dels pacients inclosos i, de l'altra, als procediments realitzats en cada estratègia de maneig. Cal determinar si aquests són coincidents amb la realitat clínica del nostre entorn i si, per tant, permeten extrapolar els resultats a la pràctica clínica habitual.

A banda d'aquestes limitacions, també cal destacar que no disposem de cap estudi comparatiu directe que avalui l'eficàcia i la seguretat del prasugrel enfront del ticagrelor. Tal com es va discutir extensament en el document Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST candidats a intervenció coronària percutània, no és possible realitzar comparacions indirectes entre el prasugrel i el ticagrelor, atès que els seus respectius estudis pivot presenten diferències importants quant a disseny i també perquè les poblacions incloses no són comparables.

Després de la revisió i l'avaluació crítica de l'evidència científica identificada, i considerant les mancances i limitacions en la informació disponible per a pacients amb SCASEST (tant en general com considerant les diferents estratègies de maneig), s'ha determinat que no és possible traslladar de manera directa l'evidència a recomanacions per a la pràctica clínica. Així, de manera anàloga a com es va procedir en el cas de les recomanacions d'ús d'antiagregants per a pacients amb IAMEST¹, s'ha recorregut a l'opinió i al consens d'un grup d'experts.

Davant de l'escassa informació disponible, les incerteses amb relació a la seguretat i l'elevat impacte pressupostari dels nous principis actius, s'ha establert que la millor aproximació consisteix a realitzar una acurada estratificació del risc dels pacients amb SCASEST i reservar la utilització d'aquests fàrmacs més potents per a aquells pacients amb un major risc trombòtic i un menor risc hemorràgic.

La correcta determinació d'aquests perfils de risc requereix una valoració acurada del pacient, de manera que la selecció i l'inici del tractament amb inhibidors de l'ADP s'haurà de realitzar en l'entorn hospitalari.

Com a eines de suport per a la caracterització del risc isquèmic, s'ha acordat emprar tant l'escala GRACE com els criteris d'alt risc amb indicació de maneig invasiu recollits a la darrera actualització de les guies de revascularització miocardiàica de la Societat Europea de Cardiologia i l'Associació Europea de Cirurgia ⁴Cardiotoràcica. D'acord amb aquestes guies, es consideren criteris primaris d'alt risc els casos següents: augment o davallada rellevant en les troponines, canvis dinàmics en el segment ST o en l'ona T (simptomàtics o silencis), criteris d'instabilitat o una puntuació GRACE > 140. Pel que fa als canvis (augment o davallada) en les troponines, és important destacar que fins ara no hi ha un consens sobre com s'han de valorar aquests canvis ni respecte a què es pot considerar un canvi rellevant. Així mateix, cal destacar que pot haver-hi diferències importants, segons la tècnica de detecció emprada. Es recomana realitzar una valoració acurada i individualitzada de cada cas.

Per a la valoració del risc hemorràgic, s'ha seleccionat l'escala CRUSADE, juntament amb altres criteris addicionals de risc hemorràgic rellevants, com és l'ús d'anticoagulants. S'ha considerat com a punt de tall d'alt risc hemorràgic una puntuació superior a 40.

Així, un cop valorat el risc isquèmic i hemorràgic individual de cada pacient, es recomana utilitzar el clopidogrel, en combinació amb AAS, en els casos següents:

- Tots els pacients amb SCASEST i alt risc hemorràgic (CRUSADE >40 o tractament anticoagulant concomitant), independentment del seu risc isquèmic.
- Tots els pacients amb SCASEST i baix risc isquèmic (GRACE < 108), independentment del seu risc de sagnat.

En aquests casos, cal administrar una dosi de càrrega de clopidogrel de 300 mg, seguida d'una dosi de manteniment de 75 mg/dia durant 12 mesos. El tractament amb AAS es mantindrà indefinidament.

El prasugrel, el ticagrelor i el clopidogrel, en combinació amb AAS, són opcions de tractament en pacients amb un risc isquèmic moderat (GRACE 108-140), després de l'administració d'una dosi de càrrega de clopidogrel de 300 mg i dosis de manteniment de 75 mg/dia. La selecció del principi actiu per al tractament de manteniment es realitzarà un cop coneguda l'anatomia coronària i de manera individualitzada. En cas que es consideri necessari instaurar tractament amb un antiagregant de segona generació, cal valorar la necessitat d'administrar una dosi de càrrega (prasugrel 60 mg, ticagrelor 180 mg). Les dosis de manteniment a emprar en cada cas són les següents: clopidogrel 75 mg/dia, prasugrel 10 mg/dia, ticagrelor 90 mg c/12 h. Cal mantenir la doble antiagregació durant 12 mesos, mentre que el tractament amb AAS es mantindrà indefinidament.

El ticagrelor, en combinació amb AAS, és el tractament d'elecció en pacients amb un risc isquèmic alt o molt alt (un dels criteris d'alt risc següents: GRACE > 140, canvis rellevants [augment o davallada] en els nivells de troponines, canvis en el segment ST o en l'ona T, criteris d'instabilitat o, en cas de GRACE 108-140, més ≥ 2 criteris de risc addicional) que no presentin un alt risc hemorràgic. Cal

administrar una dosi de càrrega de ticagrelor de 180 mg, seguida d'una dosi de manteniment de 90 mg c/12 h durant 12 mesos. El tractament amb AAS es mantindrà indefinidament.

Aquesta proposta d'ús del prasugrel i el ticagrelor (restringida a aquells pacients que presentin un balanç benefici-risc més favorable) difereix sensiblement de les recomanacions recollides en les darreres guies de pràctica clínica europees i americanes disponibles per al maneig de l'SCASEST, així com de les recomanacions de la guia europea de revascularització ²⁻⁴miocardiàca. En aquests casos, totes tres guies coincideixen a recomanar de manera preferent la utilització dels antiagregants inhibidors de l'ADP de segona generació (prasugrel i ticagrelor) i administrar el clopidogrel únicament en aquelles situacions en les quals els nous fàrmacs no estiguin disponibles o bé estiguin contraindicats.

En el nostre entorn, s'ha optat per restringir l'ús d'aquests fàrmacs a aquells pacients que més se'n podrien beneficiar. Aquesta decisió prové de les incerteses associades a l'ús dels antiagregants de segona generació (sobretot, en termes de seguretat) i en el context actual de restricció pressupostària. En qualsevol cas, aquestes recomanacions queden subjectes a revisió, amb l'objectiu d'avaluar els resultats obtinguts i incorporar noves evidències, si escau.

8. REFERÈNCIES

1. Inhibidors de l'adenosina difosfat en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST candidats a intervenció coronària percutània. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2013.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma 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 syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 1. Eur Heart J. 2011;32(23):2999-3054.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;64(24):e139-e228.
4. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(4):517-92.
5. Fitxa tècnica Clopidogrel (Plavix®) [pàgina a Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [citad abril 2013]. Disponible a <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=abrirFichaEMEA&especialidad=PLAVIX+300+mg+COMPRIMIDOS+RECUBIERTOS+CON+PELICULA&estado=1>.
6. Fitxa tècnica Prasugrel (Efient®) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad abril 2013]. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf.
7. Fitxa tècnica Ticagrelor (Brilique®) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2010 [citad abril 2013]. Disponible a http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf.
8. Programa MADRE-2012 (AVANCE VERSIÓN 4.0) [monografia a Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Genesis); 2012 [citad maig 2013]. Disponible a: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/>. 2013.
9. Bot Plus 2.0 [pàgina a Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Farmacéuticos; 2013 [citad maig 2013]. Disponible a: <https://botplusweb.portalfarma.com/>. 2013.
10. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(6):472-81.
11. Barrabes JA, Bardaji A, Jimenez-Candil J, Del Nogal SF, Bodi V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68(2):98-106.
12. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm. 126, de 24/05/2010. Sec. 1. p. 45070. 2013.

13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
14. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1297-309.
15. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
16. 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;361(11):1045-57.
17. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, 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.
18. De SS, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(4):363-72.
19. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375(9711):283-93.
20. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):388-96.
21. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, 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.
22. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42.
23. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369(11):999-1010.
24. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014;35(31):2083-93.
25. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g6269.
26. Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines [monografia a Internet]. Ottawa, On: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2012 [citad maig 2013]. Disponible a: www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2012/RC0360%20Antiplatelets%20for%20ACS%20Final.pdf. 2013.
27. Mauskopf JA, Graham JB, Bae JP, Ramaswamy K, Zagar AJ, Magnuson EA, et al. Cost-effectiveness of prasugrel in a US managed care population. *J Med Econ.* 2012;15(1):166-74.

28. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation*. 2010;121(1):71-9.
29. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of technology appraisal guidance 182). *Nice technology appraisal guidance 317*. London (United Kingdom): National Institute for Health and care Excellence; 2014.
30. Davies A, Sculpher M, Barrett A, Huete T, Sacristan JA, Dilla T. Prasugrel compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a Spanish model-based cost effectiveness analysis. *Farm Hosp*. 2013;37(4):307-16.
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
32. Scottish Medicines Consortium. Prasugrel 5 and 10mg tablets (Efient). Scotland: Scottish Medicine Consortium; 2009. No. (562/09).
33. Grima DT, Brown ST, Kamboj L, Bainey KR, Goeree R, Oh P, et al. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Canada. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:49-62.
34. Henriksson M, Nikolic E, Ohna A, Wallentin L, Janzon M. Ticagrelor treatment in patients with acute coronary syndrome is cost-effective in Sweden and Denmark. *Scand Cardiovasc J*. 2014;48(3):138-47.
35. Chin CT, Mellstrom C, Chua TS, Matchar DB. Lifetime cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes based on the PLATO trial: a Singapore healthcare perspective. *Singapore Med J*. 2013;54(3):169-75.
36. Gasche D, Ulle T, Meier B, Greiner RA. Cost-effectiveness of ticagrelor and generic clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13851.
37. Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2013.
38. Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2013;34(3):220-8.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
40. Scottish Medicines Consortium (NHS). Ticagrelor 90 mg film-coated tablets (brilique). SMC No. (699/11). Scotland: Scottish Medicines Consortium (NHS); 2011.