

TICAGRELOR

Brilique® 90 mg C/56 comprimidos

PVP: 89,61 €

Laboratorio: Astra Zeneca

Solicitado por: ----- (M. Intensiva)

Fecha solicitud: 18/02/2014

para: Prevención de eventos aterotrombóticos, co-administrado con AAS, en pacientes adultos con síndrome coronario agudo (infarto de miocardio con elevación ST ó sin elevación ST) de alto riesgo (escala GRACE>140) y bajo riesgo de sangrado (escala CRUSADE<35).

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 23/09/2014

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

Comentario: Uso restringido a pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo (escala GRACE>140) y bajo riesgo de sangrado (escala CRUSADE<35). Debido a su mayor coste y pauta posológica desfavorable frente a clopidogrel (administración dos veces al día), se considera importante asegurar previamente con el paciente su disponibilidad económica a pagar el sobrecoste de tratamiento así como su adherencia al tratamiento.

GENERALIDADES¹

Ticagrelor es un antagonista selectivo y reversible de los receptores de adenosín difosfato (ADP) que bloquea la activación y agregación de las plaquetas mediada por ADP. Su mecanismo de acción es el mismo que el de otros antiagregantes como clopidogrel y prasugrel, pero a diferencia de éstos, la unión al receptor es reversible y no necesita metabolizarse para ser activo (clopidogrel y prasugrel son profármacos).

Su uso está indicado, coadministrado junto a ácido acetilsalicílico (AAS), para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

La pauta es una dosis única de carga de 180 mg, seguido de 90 mg cada 12 horas con una duración de tratamiento de hasta 12 meses. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o insuficiencia renal. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, hemorragia, historia de hemorragia intracraneal o junto a inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 (p.e. ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir).

El Servicio de Medicina Intensiva ha solicitado la inclusión de ticagrelor en el hospital para utilizar en pacientes con síndrome coronario agudo (IAMSEST ó IAMCEST) de alto riesgo (escala GRACE>140) y bajo riesgo de sangrado (escala CRUSADE<35). Ticagrelor es el tercer antiagregante en comercializarse para utilizar junto a ácido acetil salicílico para pacientes con SCA. Recientemente se ha introducido en el hospital prasugrel para el subgrupo de pacientes diabéticos menores de 70-75 años, de más de 60 Kg de peso y bajo riesgo hemorrágico (Crusade<40) con IMCEST sometidos a angioplastia primaria, angioplastia postrombolisis con colocación de stent de alto riesgo de trombosis o con IAM anterior extenso o con IMSEST y colocación de stent con alto riesgo de trombosis.

Las guías americana y europea difieren en el posicionamiento de ticagrelor como tratamiento antiagregante para pacientes con SCA, ya que la americana posicionan a ticagrelor, prasugrel y clopidogrel al mismo nivel, mientras que la guía europea relega clopidogrel para aquellos pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel².

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Clopidogrel: Dosis de carga de 300-600 mg, seguido de una dosis de 75 mg al día.

ENSAYOS CLÍNICOS

Eficacia¹

Dentro del desarrollo clínico de ticagrelor hay 5 ensayos comparativos frente a clopidogrel: dos ensayos de farmacocinética/farmacodinamia (ONSET/OFFSET y RESPOND), 2 ensayos de búsqueda de dosis (DISPERSE y DISPERSE2) y un ensayo pivotal que incluye a más de 18.000 pacientes con síndrome coronario agudo (PLATO). Todos son ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego.

En el ensayo ONSET/OFFSET³ se compara en 120 pacientes el porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria (IPA) de las dosis de ticagrelor o clopidogrel utilizadas en el ensayo clínico PLATO y se comprueba que la respuesta es más rápida y se alcanza mayor porcentaje de IPA con ticagrelor que con clopidogrel a cualquier hora tras la dosis de carga (desde las 0,5 horas hasta las 24 horas). A las 2 horas el porcentaje de pacientes con >70%IPA es del 90% con ticagrelor y del 16% con clopidogrel. La cinética de eliminación del efecto de ticagrelor es más rápida que la de clopidogrel (pendiente de -1,04 vs -0,48 %IPA/h) y tras la última dosis se alcanzan niveles de IPA similares a los basales a los 5 días con ticagrelor y 7 con clopidogrel. El ensayo RESPOND⁴ es un ensayo cruzado que evalúa la IPA en pacientes respondedores y no respondedores ($\leq 10\%$ IPA) a clopidogrel. Entre los 41 pacientes no respondedores a clopidogrel, el porcentaje de IPA >10, >30% ó >50% es del 100%, 75% y 13% al cambiar el tratamiento a ticagrelor frente al 75%, 13% o 0% al continuar con clopidogrel (con diferencias del 25%, 62% y 13% respectivamente). La mayor limitación de este ensayo es que hay controversia en la definición de falta de respuesta a clopidogrel.

En el ensayos de búsqueda de dosis DISPERSE se compara en 201 pacientes la farmacocinética y farmacodinamia de varias dosis de ticagrelor (50 mg/12h, 100 mg /12h, 200 mg/12h y 400 mg/24h) frente a clopidogrel 75 mg/24h, coadministrado junto a aspirina. Se comprueba que la dosis de ticagrelor de 50 mg/12h produce una IPA comparable al clopidogrel. Las dosis superiores producen una IPA mayor, con pequeñas diferencias entre ellas, sin embargo si se observa efecto dosis dependiente en el número total de efectos adversos. En el ensayo DISPERSE2 se compara la seguridad y eficacia inicial de dos dosis de ticagrelor (90 y 180 mg/12h) frente a clopidogrel 75 mg/24h en 990 pacientes con SCA sin elevación ST. No se observan diferencias significativas en hemorragias menores con ambas dosis de ticagrelor, aunque numéricamente son superiores con la dosis de 90 mg. El porcentaje de pacientes con disnea fue superior con ticagrelor (8% con 90 mg y 12% con 180 mg) frente al 5% con clopidogrel. En el ECG se observó un mayor porcentaje de pacientes con pausas ventriculares asintomáticas >2,5s entre los tratados con ticagrelor frente a clopidogrel (9,9%, 5,5% y 4,3% con 180 mg, 90 mg de ticagrelor y clopidogrel respectivamente)¹.

El ensayo PLATO^{1,5} es el ensayo pivotal y compara la eficacia y seguridad de ticagrelor frente a clopidogrel, ambos coadministrados con AAS, en 18.624 pacientes con SCA (AI, IMSEST ó IMEST) con tratamiento posterior médico o invasivo (intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC)). Se excluyeron pacientes con riesgo de sangrado, riesgo de bradicardia, terapia fibrinolítica (planeada o en 24 horas previas), tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4, tratamiento con anticoagulantes orales, anemia o trombocitopenia. Los pacientes se aleatorizaron a ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, seguidos de 90 mg cada 12 horas) o a clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguido de 75 mg al día) y se trataron entre 6 meses y 12 meses (mediana de 9,2 meses).

La variable principal se definió como una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. Tras 12 meses, con ticagrelor hay una reducción absoluta del 1,9% en la variable principal (9,8% vs 11,7%). Al separar estas variables, se observa reducción significativa en muerte cardiovascular e infarto de miocardio, pero no en ictus, con un número superior en el grupo de ticagrelor. La mortalidad por cualquier causa es un 1,4% inferior con ticagrelor. En la tabla siguiente se presentan los resultados principales a los 12 meses.

	Ticagrelor	Clopidogrel	Diferencia	HR (IC95%)	NNT
Var. Ppal combinada (muerte CV, IM o ictus)	9,8%	11,7%	-1,9%	0,84 (0,77-0,92)	54
Muerte CV	4,0%	5,1%	-1,1%	0,79 (0,69-0,91)	91
IM	5,8%	6,9%	-1,1%	0,84 (0,75-0,95)	91
Ictus	1,5%	1,3%	0,2% (NS)	1,17 (0,91-1,52)	NS
Muerte por cualquier causa	4,5%	5,9%	-1,4%	0,78 (0,69-0,89)	72
Trombosis de stent	1,3%	1,9%	-0,6%	0,67 (0,50-0,91)	81

Estos resultados son consistentes en la mayor análisis de los distintos subgrupos, excepto para pacientes con menor peso, pacientes sin tratamiento hipolipemiante y al diferenciar por región geográfica, donde se destaca la paradoja del resultado diferente en Estados Unidos, con una tendencia favorable a clopidogrel (HR= 1,27; IC95%: 0,92-1,75). Los autores explican que esta diferencia podría deberse al azar o al hecho de que en Estados Unidos el porcentaje de pacientes con dosis de AAS \geq 300 mg era superior que en el resto del mundo (53,6% vs 1,7% respectivamente)⁶. Sin embargo, esta discrepancia ha generado una importante polémica con la validez del ensayo. Otros autores, basándose en un informe de la FDA, consideran que puede haber importantes deficiencias metodológicas en el ensayo (como posibilidad de desenmascarar el doble ciego), con resultados favorables a ticagrelor en centros monitorizados por el promotor del ensayo (como Polonia y Hungría, con un 46% de los eventos) y sin diferencias de eficacia en los centros monitorizados por una CRO independiente (como en Estados Unidos)⁷.

Seguridad¹

En el ensayo PLATO hubo un mayor porcentaje de efectos adversos en el grupo de ticagrelor (72,7% vs 69,6%), así como una mayor discontinuación del tratamiento por este motivo (7,4% vs 5,4%), principalmente por disnea (0,8% vs 0,1%). Al excluir las hemorragias, el número de efectos adversos continúa siendo más alto en el grupo de ticagrelor (68,6% vs 66,6%), sin embargo el número de efectos graves (17,7% vs 18,4%) y de muertes (2,1% vs 2,9%) fue inferior. Los efectos adversos más frecuentes con ticagrelor que con clopidogrel fueron disnea (13,8% vs 7,8%), dolor de cabeza (6,5% vs 5,8%) y epistaxis (6,0% vs 3,4%).

No hubo diferencias significativas en la variable principal de seguridad de hemorragia mayor (11,6% con ticagrelor vs 11,2% con clopidogrel), sin embargo la incidencia fue superior con ticagrelor al combinar hemorragias mayores y menores (16,1% vs 14,6%) o hemorragias no relacionadas con IDAC (4,5% vs 3,8%). No hubo diferencias en sangrado mortal o potencialmente mortal (5,8% vs 5,8%). Las hemorragias intracraneales fueron numéricamente superiores con ticagrelor (0,3% vs 0,2%), con 11 muertes por esta causa en el grupo de ticagrelor y 1 en el de clopidogrel (0,1% vs 0,01%).

Hemorragias	Ticagrelor	Clopidogrel	Diferencia	HR (IC 95%)	NNH
Hemorragia mayor	11,6%	11,2%	NS	1,04 (0,90-1,16)	--
Hemorragia mortal/potencialmente mortal	5,8%	5,8%	NS	1,03 (0,90-1,16)	--
Hemorragias intracraneales	0,3%	0,2%	NS	1,87 (0,98-3,58)	--
Hemorragia no relacionada con IDAC	4,5%	3,8%	0,7%	1,19 (1,02-1,38)	143
Hemorragia mayor o menor	16,1%	14,6%	1,5%	1,11 (1,03-1,20)	67

El porcentaje de pacientes con elevación de la creatinina sérica fue superior con ticagrelor que con clopidogrel (incremento $>$ 30%: 25,5% vs 21,3%). Los incrementos superiores al 50% fue más frecuentes en pacientes con $>$ 75 años, insuficiencia renal grave al inicio o tratamiento concomitante con ARAII. Se notificaron acontecimientos adversos renales en el 4,9% de los pacientes tratados con ticagrelor frente al 3,8% de los tratados con clopidogrel.

Ticagrelor se metaboliza por el CYP3A4 y su uso está contraindicado junto a inhibidores potentes (p.e. ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir). No se recomienda su uso junto a inductores potentes del CYP3A4 (rifampicina, dexametasona, fenitoina, carbamacepina, fenobarbital) porque podría disminuir la eficacia de ticagrelor ni junto a sustratos del CYP3A4 con índice terapéutico estrecho.

COSTE

Se compara el coste del tratamiento completo (durante un año) de ticagrelor frente a clopidogrel a PVP, ya que es un fármaco de uso ambulatorio.

Principio activo	Dosis	Coste tto	Diferencia		Coste por evento evitado
			Absoluta	Relativa	
Ticagrelor	90 mg c/12h	----- €	---	---	NNT= 54
Clopidogrel	75 mg c/24h	----- €	-----	x 5,3 veces	-----

Se ha estimado que se tratarán a unos --- pacientes al año, lo que supondría un incremento de coste anual de ----- €. Este incremento no repercutiría a nivel hospitalario, ya que es un fármaco de uso ambulatorio.

CONCLUSIONES

- La eficacia de ticagrelor en el ensayo PLATO fue un 1,9% superior a la de clopidogrel en una variable combinada, con una menor incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, pero no de ictus. La mortalidad por cualquier causa fue un 1,4% inferior (NNT=72). Estudios farmacodinámicos muestran un mayor y más rápido nivel de antiagregación.
- La incidencia de efectos adversos con ticagrelor es superior, destacando la disnea como efecto adverso diferencial y que motiva retiradas de tratamiento. La incidencia de hemorragias es un 1,5% superior con ticagrelor, pero no en hemorragias mayores ni mortales. Las hemorragias intracraneales son numéricamente superiores con ticagrelor.
- El coste del tratamiento con ticagrelor es algo más de cinco veces superior (949 €) al del tratamiento con clopidogrel.
- La pauta posológica de ticagrelor de dos veces al día y el perfil de interacciones hacen que la comodidad de uso sea inferior que la de clopidogrel.

REFERENCIAS

- 1- Ficha técnica y EPAR de Brilique®. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human_med_001398.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 2- Serebruany VL, DiNicolantonio JJ. Viewpoint: mismatch between the European and American guidelines on oral antiplatelet P2Y12 inhibitors after acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2013 Jul;110(1):5-10.
- 3- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009 Dec 22;120(25):2577-85.
- 4- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1188-99.
- 5- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- 6- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L; PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011 Aug 2;124(5):544-54.
- 7- DiNicolantonio JJ, Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):4076-80.