

## **BRILIQUE® PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de la Salud.

En este informe se valora la eficacia, la seguridad y el coste de Brilique® en el tratamiento del síndrome coronario agudo, y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento (sin recomendaciones) y con el laboratorio implicado que ha aportado documentación y ha presentado alegaciones a versiones previas del informe definitivo. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores y están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles han sido formuladas tomando en consideración todas las opiniones aportadas por los revisores externos y por los laboratorios.

Fecha de solicitud del informe: 15 de marzo de 2012

Fecha de primer borrador enviado a revisión externa: 27 de agosto de 2012

Fecha de informe definitivo: 26 de noviembre de 2012

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores del informe: Pilar Pinilla Domínguez, Lidia García Pérez, Carmen Mate Redondo, Pedro Serrano Aguilar

Documentalista: Leticia Cuéllar Pompa

### **RESUMEN EJECUTIVO**

Ticagrelor (Brilique®, de AstraZeneca) es un inhibidor de la agregación plaquetaria autorizado en España en febrero de 2011. Está indicado, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronarios agudo (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), 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).

Otros medicamentos con similar indicación actualmente aprobados y comercializados son clopidogrel (EFG) y prasugrel (Efient®, Lilly).

Se identificó un único ensayo, el estudio PLATO (N=18.624), que evaluaba la eficacia y la seguridad de ticagrelor + AAS en comparación con clopidogrel + AAS. El estudio PLATO es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y doble

simulado con datos de seguimiento a 12 meses, y de buena calidad metodológica. Los resultados del estudio PLATO se describen en 14 artículos.

La principal medida de **eficacia** fue tiempo hasta la primera ocurrencia de evento vascular, definiéndose evento como un compuesto de muerte por causa vascular, infarto de miocardio o ictus. Los resultados del estudio PLATO muestran que ticagrelor redujo significativamente el riesgo de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus en comparación con clopidogrel a los 12 meses (9,8% vs 11,7%, HR: 0,84,  $p < 0,001$ ). La combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus también presentó resultados favorables para ticagrelor en comparación con clopidogrel (10,2% vs 12,3%; HR: 0,84;  $p < 0,001$ ).

Un análisis encontró diferencias entre regiones. Los resultados en los pacientes de Norte América no mostraron un beneficio tan claro de ticagrelor. Análisis posteriores indican que no puede descartarse que la falta de beneficio de ticagrelor en Norte América sea debida al azar aunque existe la hipótesis no demostrada de que las diferencias se deban a las mayores dosis de AAS administradas en esos pacientes.

Otros análisis del estudio PLATO realizados en determinados **subgrupos de pacientes** encontraron lo siguiente:

Pacientes que tenían programada una intervención invasiva (IDAC o ICP) antes de la aleatorización: Las medidas de resultado principales en términos de eficacia y seguridad fueron similares a las del estudio PLATO principal.

Pacientes con elevación del segmento ST que tenían planificada una ICP primaria: Los resultados no parecen tan claros ya que para la mayoría de medidas de resultado no existían diferencias significativas entre grupos de tratamiento, o cuando existían los intervalos de confianza de los HR estaban muy próximos o llegaban a 1.

Pacientes que tenían planificada una estrategia terapéutica no invasiva: Los resultados no son tan claros como en el ensayo principal ya que no se encontraron diferencias significativas para la mayoría de las medidas de resultado tanto en eficacia como en seguridad entre grupos de tratamiento, o los intervalos de confianza de los HR rozan la unidad. Por otro lado, al final del estudio un 40% de los pacientes se había sometido a un proceso de revascularización.

Pacientes que se sometieron a cirugía de IDAC: Los resultados fueron similares a las del estudio PLATO principal a partir del momento de la cirugía de IDAC. Sin embargo, en cuanto a la medida de resultado principal (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus), no se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento, mientras que sí se encontró un beneficio superior de ticagrelor en términos de reducción de muerte por todas las causas y muerte cardiovascular.

Pacientes con polimorfismos de un solo nucleótido de CYP2C19 y ABCB1: No se encontró ninguna interacción entre el genotipo del paciente y los resultados de eficacia y seguridad, siendo los resultados obtenidos consistentes con los del análisis principal. Se concluye que, a diferencia de clopidogrel, no es necesario realizar test

genéticos previo al tratamiento.

Pacientes con función renal reducida: De nuevo, ticagrelor presentó mejores resultados que clopidogrel en cuanto a las variables muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus, y muerte por todas las causas.

Pacientes con diabetes preexistente: Aunque ticagrelor reducía en términos absolutos la mayor parte de variables de resultado en comparación con clopidogrel, los intervalos de confianza de los HR rozaban la unidad en todos los casos.

Pacientes en tratamiento con inhibidor de la bomba de protones: Se encontró una asociación entre el uso de un inhibidor de la bomba de protones y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, tanto en el grupo clopidogrel como ticagrelor. Sin embargo, se observó una asociación similar en pacientes que tomaban otro tratamiento gastrointestinal distinto al inhibidor de la bomba de protones. El diseño del estudio no permitió establecer una relación causal. Se sospecha que el uso del inhibidor de la bomba de protones es un factor de confusión o indicador de un mayor riesgo de evento cardiovascular pero no la causa de sufrirlo.

En cuanto a la **seguridad**, la principal medida en el estudio PLATO es el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquier acontecimiento hemorrágico mayor (hemorragias mortales o potencialmente mortales). En general, a pesar del mayor efecto antiagregante plaquetario de ticagrelor, las tasas de hemorragia no presentaron diferencias significativas entre los dos tratamientos. Este resultado general se matiza en algunos casos. Clopidogrel presenta mejores resultados en pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Las hemorragias intracraneales fatales fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con ticagrelor. También se encontraron diferencias significativas entre tratamientos, a favor de clopidogrel, en hemorragias no relacionadas con intervención de IDAC. En cuanto a las hemorragias mayores en relación con cirugía de IDAC no se encontraron diferencias entre los dos tratamientos.

Otros eventos adversos que se dieron significativamente con mayor frecuencia en los pacientes que tomaron ticagrelor fueron la aparición de disnea y el número de pausas ventriculares medida con monitorización en Holter en la primera semana tras el tratamiento.

La **calidad de vida relacionada con la salud** también fue evaluada en el estudio PLATO no observándose diferencias significativas entre tratamientos para ninguna de las dimensiones del EQ-5D.

Sin tener en cuenta el tratamiento concomitante con AAS, el **coste anual por paciente** de Brilique® es de 1038,92 €, mientras que el de clopidogrel es menor, 265,88 €.

El estudio PLATO incluyó un análisis de uso de recursos y costes directos sanitarios que ha sido adaptado con costes españoles por el laboratorio fabricante. Según los recursos consumidos por los pacientes incluidos en el estudio PLATO se encontró que ticagrelor es 341 € más caro que clopidogrel, aunque estos costes no incluyen el

coste de los fármacos puesto que en el momento de su realización el precio de ticagrelor no estaba aprobado en nuestro país.

La **evaluación económica** realizada por el laboratorio ha sido presentada en un congreso en España aunque no ha sido publicada aún. Este análisis es la adaptación para España de la evaluación económica presentada ante el NICE y otros organismos reguladores internacionales. El modelo compara ticagrelor + AAS frente a clopidogrel + ASS, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. La ratio coste-efectividad incremental de ticagrelor + AAS frente a clopidogrel + AAS para todos los pacientes con síndrome coronario agudo y durante toda su vida es igual a 3300 €/AVAC según este estudio. En la evaluación económica presentada ante el NICE, para un horizonte temporal igual a 1 año, la ratio ascendía a 33.764 £/AVAC. Se realizaron análisis de sensibilidad que no supusieron un cambio importante en los resultados.

Suponiendo una incidencia de eventos de 3688 pacientes en Canarias en un año (cifra estimada a partir del CMBD), un 5% de cuota de mercado para ticagrelor en el primer año de introducción y suponiendo 12 meses completos de tratamiento, el **impacto presupuestario** anual del tratamiento con ticagrelor + AAS en Canarias ascendería a 1.186.320,26 € (frente a 1.043.771,61 € de clopidogrel + AAS).

Los **meta-análisis** identificados concluyen que los pacientes tratados con prasugrel o ticagrelor tienen un menor riesgo de sufrir la combinación de muerte, infarto de miocardio o ictus, en comparación con clopidogrel. De la misma manera también reducen significativamente el riesgo de muerte, infarto de miocardio y trombosis del stent. Además, los nuevos agentes antiplaquetarios no presentan diferencias significativas en comparación con clopidogrel en el riesgo de sufrir hemorragia mayor.

Diversos **organismos y grupos de expertos** recomiendan el uso de ticagrelor. El NICE recomienda este fármaco sin reservas al considerarlo coste-efectivo mientras que otras instituciones recuerdan que existen alternativas de tratamiento menos costosas.

### **Recomendaciones**

Se recomienda financiar ticagrelor (Brilique®) para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio PLATO y elaborar un protocolo que guíe la actuación de los cardiólogos del SCS en cuanto a la indicación del tratamiento y la monitorización de la adherencia y resultados.

## Descripción de la tecnología

**Nombre comercial:** Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película

**Composición:** Ticagrelor 90 mg

**Indicación:** Brilique, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (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).

**Posología:** El tratamiento con Brilique debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Los pacientes tratados con Brilique deben tomar también AAS diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. Tras una dosis inicial de AAS, Brilique debe utilizarse con una dosis de mantenimiento de 75-150 mg de AAS.

**Forma de administración:** Vía oral, con o sin alimentos.

**Laboratorio:** AstraZeneca

**Fecha de primera autorización en España:** 9 de febrero de 2011

## ANTECEDENTES

Brilique® (principio activo ticagrelor, de AstraZeneca) es un inhibidor de la agregación plaquetaria autorizado en España en febrero de 2011. Según ficha técnica está indicado, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST), 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). Otras medicamentos con similar indicación actualmente aprobados y comercializados son clopidogrel (EFG) y prasugrel (Efient®, de Lilly). En Canarias el medicamento usado habitualmente es clopidogrel; Efient® no está siendo indicado por los cardiólogos de los servicios públicos sanitarios en Canarias.

## OBJETIVO

En el presente informe se valora, previa solicitud, la eficacia, la seguridad, el impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), el coste y el coste-efectividad de Brilique® en el tratamiento del síndrome coronario agudo. El fin último de este informe es ofrecer recomendaciones fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles sobre la utilización y financiación de este medicamento en el Servicio Canario de la Salud.

## MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, MEDLINE in process (Pubmed), CENTRAL (Cochrane Library) y en las bases de datos del CRD (NHS EED, DARE, HTA) en mayo de 2012 aplicando una estrategia de búsqueda sensible para obtener toda la literatura relevante. La estrategia de búsqueda fue amplia: no se limitó por fechas ni por idiomas y consistió en la búsqueda del término ticagrelor en texto libre. Los resúmenes de las referencias fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión especificados al comienzo del estudio y al objetivo del mismo. Los artículos seleccionados fueron obtenidos, se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y se procedió a la extracción de datos y a la valoración de la calidad metodológica. La calidad de los ensayos clínicos fue valorada haciendo uso de la herramienta del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: ensayos clínicos aleatorizados en fase III y evaluaciones económicas en los que se evaluara Brilique® (ticagrelor) en comparación con clopidogrel, prasugrel o placebo en pacientes con síndrome coronario agudo. También fueron seleccionados meta-análisis, y revisiones sistemáticas con el fin de identificar otros estudios de interés. Se han excluido las evaluaciones económicas en la que se comparaba ticagrelor y prasugrel.

Se omitieron los estudios publicados con anterioridad a 2009, fecha de publicación del ensayo PLATO (Wallentin et al. 2009). Sólo se incluyeron revisiones sistemáticas recientes (publicadas a partir de 2011).

Otras fuentes de información fueron consultadas de forma sistemática: Agencia Europea del Medicamento, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), ClinicalTrial.gov, Grupo Génesis, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), entre otras. Adicionalmente se consultó con expertos para identificar otras posibles publicaciones de interés. Complementariamente se estableció contacto con la industria responsable del desarrollo y comercialización del medicamento en evaluación, al objeto de que pudiera aportar cualquier tipo de información disponible que considerara relevante para la realización de este informe.

Se realizó una estimación bruta del coste directo de los medicamentos por paciente y año, y del impacto presupuestario de su incorporación en el Servicio Canario de la Salud como tratamiento del síndrome coronario agudo a partir de datos del CMBD de Canarias. La cantidad de recursos consumidos del tratamiento farmacológico se ha estimado teniendo en cuenta la ficha técnica y los ensayos clínicos. Los costes unitarios se expresan en euros de 2012 según PVP sin IVA con descuentos incluidos.

Un informe preliminar (sin apartado de recomendaciones) fue sometido a valoración por parte de un grupo de expertos externos. De igual modo el informe preliminar se puso a disposición del laboratorio fabricante de ticagrelor para que presentara las alegaciones que considerara pertinentes. Tras estas consultas se revisó el informe incorporando las mejoras sugeridas sustentadas en pruebas científicas, resultando en el presente informe.

## EFICACIA CLÍNICA

De las 328 referencias identificadas, 277 después de eliminar publicados, se seleccionó para su inclusión en el presente informe un único ensayo clínico, el estudio PLATO, descrito en 14 artículos.

Existe un estudio principal en fase III con diseño de ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y doble simulado con datos de seguimiento a 12 meses, el ensayo PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) (Wallentin et al. 2009; S. James et al. 2009). Su objetivo principal fue contrastar la hipótesis de que ticagrelor + AAS presentaba una menor tasa de ocurrencia de acontecimientos aterotrombóticos comparado con clopidogrel + AAS en pacientes adultos con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST). Los pacientes incluidos (N=18.624) estaban hospitalizados por síndrome coronario agudo y fueron aleatorizados en dos brazos a una razón 1:1. Se programó que el tratamiento durase 12 meses, pero los pacientes abandonaban el estudio si en el mes 6 ó 9 ya se había alcanzado el número de eventos esperados (target) de 1780. Las visitas estaban programadas a 1, 3, 6, 9 y 12 meses después de la aleatorización, con una visita final 1 mes después del final del tratamiento. Los criterios de inclusión y exclusión específicos así como las dosis de administración son indicados en la tabla 1. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con AAS. La principal

medida de resultado fue tiempo hasta la primera ocurrencia de evento vascular, definiéndose evento como un compuesto de muerte por causa vascular, infarto de miocardio o ictus. También se realizó el análisis para el subgrupo de pacientes que tenían programada una intervención invasiva (IDAC o ICP). El método utilizado para el análisis de los datos fue el de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Tabla 1. Principales características del estudio PLATO (Wallentin et al. 2009)

Diseño	Ensayo clínico en fase III con dos brazos, aleatorizado (1:1), controlado con placebo, con doble enmascaramiento, multicéntrico y doble simulado
Intervenciones	<p><b>Grupo Ticagrelor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ticagrelor: 180 mg como dosis de carga, y 90 mg dos veces al día posteriormente.</li> <li>- Medicamento concomitante: Ácido Acetilsalicílico (Aspirina): 325 mg como dosis de carga para pacientes que no habían estado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico previamente, y 75 - 100 mg/día posteriormente, excepto intolerancia</li> </ul> <p><b>Grupo Clopidogrel (grupo control):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clopidogrel: 300 - 600 mg como dosis de carga, y 75 mg/día posteriormente.</li> <li>- Medicamento concomitante: Ácido Acetilsalicílico (Aspirina): 325 mg como dosis de carga para pacientes que no habían estado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico previamente, y 75 - 100 mg/día posteriormente, excepto intolerancia</li> </ul> <p><b>Dosis específicas para subgrupos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes que iban a recibir una ICP tras la aleatorización: Dosis adicional del medicamento según grupo de tratamiento: 300 mg de clopidogrel o 90 mg de ticagrelor.</li> <li>- Pacientes que iban a recibir IDAC: se recomendó que el tratamiento fuera interrumpido: durante 5 días en el grupo clopidogrel y de 24 a 72 horas en el grupo ticagrelor.</li> <li>- Pacientes que habían sido sometidos a una colocación de un stent tenían permitido tomar una dosis diaria de 325 mg de AAS durante 6 meses tras la intervención.</li> </ul>
Pacientes	<p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST, y con aparición de los síntomas durante las 24 horas previas a la aleatorización.</p> <p><b>Criterios de elegibilidad específicos:</b> Los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST debían cumplir dos de los tres criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios en el segmento ST en electrocardiografía que indique isquemia</li> <li>- Resultado positivo en el test de biomarcadores que indique necrosis miocárdica</li> <li>- Uno de los siguientes factores de riesgo: mayor de 60 años; infarto de miocardio previo o IDAC; enfermedad coronaria arterial con estenosis superior o igual al 50% en al menos dos vasos; ictus isquémico previo, accidente isquémico transitorio, estenosis de la carótida de al menos el 50% o revascularización cerebral; diabetes mellitus; enfermedad arterial periférica; o disfunción renal crónica definida como un aclaramiento de</li> </ul>



	<p>la creatinina inferior a 60 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.</p> <p>Los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST debían de cumplir los dos criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevación persistente del segmento ST de al menos 0,1 mV en dos derivaciones contiguas o un nuevo bloqueo en la rama izquierda</li> <li>- Intención de realizar una ICP.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Los pacientes fueron excluidos si tenían contraindicación para tomar clopidogrel, terapia fibrinolítica en las 24 horas previas a la aleatorización, alto riesgo de bradicardia, o terapia concomitante con inhibidor o inductor fuerte de citocromo P-450 3A.</p> <p><b>Características de la muestra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes aleatorizados: N=18624</li> <li>- Grupo Ticagrelor (N=9333): 2655 mujeres (28,4%) y 6678 hombres (71,6%); edad mediana: 62</li> <li>- Grupo Clopidogrel (N=9291): 2633 mujeres (28,3%) y 6658 hombres (71,7%); edad mediana: 62</li> </ul>
<p>Análisis y medidas de resultados</p>	<p><b>Principal medida de resultado:</b> Tiempo hasta evento de muerte vascular definida como muerte por causas cardiovasculares o cerebrovasculares (infarto de miocardio o ictus), o cualquier muerte por causas desconocidas.</p> <p>Las visitas de los pacientes estaban programadas a 1, 3, 6, 9 y 12 meses, con una visita final de seguimiento para medir la seguridad tras un mes de la finalización del tratamiento.</p> <p><b>Medidas de resultado secundarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La principal medida de resultado (muerte vascular, infarto de miocardio o ictus) en el subgrupo de pacientes en los que estaba prevista una intervención invasiva en el momento de la aleatorización</li> <li>- Combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus; combinación de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio, ictus, isquemia cardiaca recurrente severa, isquemia cardiaca recurrente, ataque isquémico transitorio u otros eventos trombóticos arteriales; infarto de miocardio; ictus; y muerte por cualquier causa.</li> </ul> <p><b>Otros objetivos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparación de los dos grupos de tratamiento con respecto a la ocurrencia de trombosis debida al stent</li> </ul> <p><b>Principal medida de la seguridad:</b> Primera ocurrencia de cualquier evento de hemorragia mayor</p> <p><b>Medidas de seguridad adicionales:</b> Ocurrencia de hemorragia menor, disnea, bradiarritmia, cualquier otro evento adverso clínico y resultados de las pruebas de seguridad de laboratorio.</p> <p>La consistencia de los efectos de los tratamientos en el tiempo fue evaluada determinando las ratios de riesgos relativos para los periodos desde la aleatorización hasta el día 30, y desde el día 31 al 360.</p> <p>La consistencia de los efectos en las variables de resultado de eficacia y seguridad se analizó en 25 subgrupos previamente especificados y en 8 subgrupos post hoc.</p>

## Resultados

Los resultados del ensayo PLATO muestran que ticagrelor redujo significativamente el riesgo de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus en comparación con clopidogrel a los 12 meses (9,8% vs 11,7%, HR: 0,84,  $p < 0,001$ ). La combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus también presentó resultados favorables para ticagrelor en comparación con clopidogrel (10,2% vs 12,3%; HR: 0,84;  $p < 0,001$ ). En el análisis del subgrupo de pacientes que tenían planeado recibir una intervención invasiva, el número de muertes vasculares, infarto o ictus fue también inferior en el grupo ticagrelor (8,9% vs 10,6%; HR: 0,84;  $p = 0,003$ ) demostrando su mayor eficacia tanto globalmente como por subgrupos. El resto de medidas de resultado adicionales puede consultarse en la tabla 2 a continuación. La consistencia de estos resultados en el tiempo en términos de mayor eficiencia se corroboró mediante el cálculo de los HR desde el momento de la aleatorización hasta el día 30 (HR: 0,88;  $p = 0,045$  favoreciendo a ticagrelor) y desde el día 31 hasta el 360 (HR: 0,80;  $p < 0,001$ ). Se menciona que es necesario mantener el tratamiento con ticagrelor durante un período de hasta 12 meses para conseguir el máximo beneficio del fármaco.

En apéndices suplementarios se informa de las diferencias entre regiones, donde se pone de manifiesto que ticagrelor no muestra un beneficio tan claro en comparación con clopidogrel en términos de reducción de muerte vascular, infarto de miocardio o ictus, sobretodo en Norte América, donde el análisis favorece a clopidogrel (HR: 1,25, IC-95%: 0,93-1,67). El laboratorio fabricante de ticagrelor justifica esta falta observada de beneficio de ticagrelor por el hecho de una posible interacción negativa entre ticagrelor y altas dosis de mantenimiento con AAS, ya que es posible que más del 50% de los pacientes en Norte América recibieran dosis más altas de mantenimiento. Este hecho se estudió en un subanálisis del estudio PLATO, cuyos resultados muestran que no puede descartarse que la falta de beneficio de ticagrelor en Norte América sea debida al azar. Los autores mencionan que la potencial explicación basada en dosis mayores de AAS debe ser interpretada con cautela ya que los análisis independientes para Norte América han sido realizados post-hoc, no existiendo una aleatorización previa. Además, no hay una evidencia biológica suficientemente fuerte en la que basar esta afirmación, por lo que el azar debería ser considerado como causa subyacente ante estos resultados (Mahaffey et al. 2011). Asimismo se justifica la no realización de un análisis por subgrupos de países mencionando que sería improbable encontrar diferencias significativas entre tratamiento dada la reducción de la potencia estadística.

Tabla 2: Principales resultados de eficacia a 12 meses obtenidos en el estudio PLATO (Wallentin et al. 2009)

	Toda la cohorte			
	Ticagrelor N=9333	Clopidogrel N=9291	HR (IC-95%)	p-value
Medidas de resultado principales				
Número de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus (%)	864 (9,8)	1014 (11,7)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001

Brilique® para el síndrome coronario agudo

	Toda la cohorte			
	Ticagrelor N=9333	Clopidogrel N=9291	HR (IC-95%)	p-value
<b>Medidas de resultado secundarias</b>				
Número de muertes por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus (%)	901 (10,2)	1065 (12,3)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Número de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio, ictus, isquemia recurrente severa, isquemia recurrente, accidente isquémico transitorio o evento trombótico arterial (%)	1290 (14,6)	1456 (16,7)	0,88 (0,81-0,95)	<0,001
Infarto de miocardio (%)	504 (5,8)	593 (6,9)	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Número de muertes por causas vasculares (%)	353 (4,0)	442 (5,1)	0,79 (0,69-0,91)	0,001
Ictus (%)	125 (1,5)	106 (1,3)	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Número de muertes por cualquier causa (%)	399 (4,5)	506 (5,9)	0,78 (0,69-0,89)	<0,001
Número de muertes por causas distintas a las vasculares (%)	46 (0,5)	64 (0,8)	0,71 (0,49-1,04)	0,08
Isquemia recurrente severa (%)	302 (3,5)	345 (4,0)	0,87 (0,74-1,01)	0,08
Isquemia recurrente (%)	500 (5,8)	536 (6,2)	0,93 (0,82-1,05)	0,22
Ataque Isquémico Transitorio (%)	18 (0,2)	23 (0,3)	0,78 (0,42-1,44)	0,42
Otro evento trombótico arterial	19 (0,2)	31 (0,4)	0,61 (0,34-1,08)	0,09
Número de muertes vasculares, infarto de miocardio o ictus en pacientes en los que estaba planeado un tratamiento invasivo (%)	569 (8,9)	668 (10,6)	0,84 (0,75-0,94)	0,003
Tasa de eventos de muerte vascular, infarto de miocardio o ictus desde la aleatorización hasta el día 30	443 (4,8)	502 (5,4)	0,88 (0,77-1,00)	0,045
Tasa de eventos de muerte vascular, infarto de miocardio o ictus desde el día 31 hasta el 360	413 (5,3)	510 (6,6)	0,80 (0,70-0,91)	<0,001
Nº de casos de trombosis debida al stent definitivos (%)	71 (1,3)	106 (1,9)	0,67 (0,50-0,91)	0,009

	Toda la cohorte			
	Ticagrelor N=9333	Clopidogrel N=9291	HR (IC-95%)	p-value
Nº de casos de trombosis debida al stent probables o definitivos (%)	118 (2,2)	158 (2,9)	0,75 (0,59-0,95)	0,02
Nº de casos de trombosis debida al stent posibles, probables o definitivos (%)	155 (2,9)	202 (3,8)	0,77 (0,62-0,95)	0,01
HR: Hazard Ratio para el grupo ticagrelor en comparación con el grupo clopidogrel IC-95%: Intervalo de confianza al 95% Nota: Los porcentajes son resultados de estimaciones por Kaplan-Meier de la tasa de eventos a 12 meses.				

### Calidad metodológica del ensayo clínico

La valoración de la calidad metodológica del ensayo clínico fue realizada con el apoyo del instrumento diseñado para tal fin por el SIGN. La valoración nos permitió concluir que este ensayo es de aceptable calidad metodológica globalmente. La pregunta de investigación está claramente definida, con la elección adecuada del comparador y un tamaño muestral sustancial. Se aleatorizó a los pacientes mediante un método claramente definido con ocultación en la asignación. Además, pacientes e investigadores estaban cegados con respecto al tratamiento. Las características de los pacientes eran similares en ambos grupos al inicio del ensayo y las medidas de resultado analizadas son relevantes con respecto a la pregunta de investigación planteada. Las pérdidas de seguimiento no están claramente indicadas en la publicación principal, pero según datos de la EMA se sigue a un 96,7% y un 97,3% de la población incluida. Sin embargo, no se informa sobre la comparabilidad de los resultados entre centros, lo que podría tener un impacto importante en los resultados teniendo en cuenta que se trata de un estudio multicéntrico que incluye 862 centros en 43 países diferentes. No obstante, sí se informa de las diferencias entre regiones.

Tabla 2. Valoración de la calidad metodológica del estudio PLATO (Wallentin et al. 2009)

	Pregunta (SIGN)	PLATO
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	A
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	A
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	A
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A

Pregunta (SIGN)		PLATO
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A 96,7-97,3% pacientes incluidos
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI
A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente NI: No se informa; NA: No aplicable.		

## SUBANÁLISIS DEL ESTUDIO PLATO

### PACIENTES CON UNA INTERVENCIÓN INVASIVA PLANIFICADA (Cannon et al. 2010)

El estudio PLATO incluyó un subanálisis para el subgrupo de pacientes que tenía planificada una intervención invasiva antes de la aleatorización cuyo objetivo era demostrar la eficacia y seguridad de ticagrelor frente a clopidogrel. Las medidas de resultado principales en términos de eficacia y seguridad fueron similares a las del estudio PLATO principal (Ver tabla 1). En este subanálisis se incluyeron 13408 pacientes (72% del total de pacientes incluidos en PLATO), 6732 en el grupo ticagrelor y 6676 en el grupo clopidogrel. Los pacientes que fueron sometidos a una ICP más allá de las 24 horas tras la aleatorización y estaban en el grupo ticagrelor recibieron una dosis adicional de 90 mg de ticagrelor, y aquellos pacientes en el grupo clopidogrel recibieron una dosis adicional de placebo. Aquellos pacientes que fueron sometidos a ICP en cualquier momento relativo a la aleatorización recibieron, bajo criterio del investigador, una dosis adicional de carga de 300 mg de clopidogrel en los pacientes asignados a este grupo, y placebo en los pacientes aleatorizados al grupo ticagrelor. Todos los pacientes recibieron AAS como tratamiento concomitante. Los resultados de este subanálisis muestran que ticagrelor redujo significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus frente a clopidogrel (9,0% vs 10,7%; HR: 0,84, IC-95%: 0,75-0,94; p=0,0025). También se observaron mejores resultados significativos en el grupo ticagrelor frente a clopidogrel en términos de incidencia de infarto de miocardio (5,3% vs 6,6%; HR: 0,80, IC-95%: 0,69-0,92; p=0,0023); muerte por causas cardiovasculares (3,4% vs 4,3%; HR: 0,82, IC-95%: 0,68-0,98; p=0,0250); muerte por cualquier causa (3,9% vs 5,0%; HR: 0,81; IC-95%: 0,68-0,95; p=0,0103) o trombosis debida al stent (confirmada, probable o posible) (2,8% vs 3,8%; HR: 0,73, IC-95%: 0,59-0,92; p= 0,0068); entre otras medidas de resultado. Sin embargo, no se encontró reducción significativa en el riesgo de incidencia de ictus. Los beneficios de ticagrelor vs clopidogrel fueron independientes de la dosis de carga recibida en el grupo clopidogrel.

Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en términos de seguridad, siendo las tasas de incidencia de hemorragias similares en ambos grupos de tratamiento.

### PACIENTES CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA PRIMARIA PLANIFICADA. (Steg et al. 2010)

El objetivo de este subanálisis fue demostrar la mayor eficacia y seguridad de ticagrelor frente a clopidogrel en pacientes con elevación del segmento ST que tenían planificada una ICP primaria. La elevación del segmento ST fue definida como  $\geq 0,1$  mV en dos derivaciones contiguas o un nuevo bloqueo en la rama izquierda. El número de pacientes incluido en este subanálisis fue igual a 7544, 3752 en el grupo ticagrelor y 3792 en el grupo clopidogrel, y las medidas de resultado consideradas fueron similares a las obtenidas en el estudio principal PLATO. Para este subgrupo de pacientes los resultados no parecen tan claros, ya que para la mayoría de medidas de resultado en términos de eficiencia, no existían diferencias significativas entre grupos de tratamiento, o cuando existían, los IC-95% relativos a los HR estaban muy próximos o llegaban a 1. En la medida de resultado de eficacia principal (criterio compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus) las diferencias entre grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas (9,4% vs 10,8%; HR: 0,87, IC-95%: 0,75-1,01;  $p=0,07$ ). En el caso de la composición de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio o ictus las diferencias sí son significativas mostrando un beneficio superior en el grupo ticagrelor pero el intervalo de confianza del HR roza la unidad (9,8% vs 11,3%; HR: 0,87, IC-95%: 0,75-1,00;  $p=0,05$ ). La incidencia de infarto de miocardio resulta superior en el grupo clopidogrel (4,7% vs 5,8%; HR: 0,80; IC-95%: 0,65-0,98;  $p=0,03$ ) al igual que la mortalidad por todas las causas (5,0% vs 6,1%; HR: 0,82; IC-95%: 0,67-1,00;  $p=0,05$ ). También resultó significativamente mejor ticagrelor frente a clopidogrel en términos de trombosis debida al stent posible, probable o confirmado (3,3% vs 4,4%; HR: 0,75; IC-95%: 0,57-0,99;  $p=0,04$ ). Por el contrario, el riesgo de ictus es significativamente mayor en el grupo ticagrelor en comparación con clopidogrel (1,7% vs 1,0%; HR: 1,63; IC-95%: 1,07-2,48;  $p=0,02$ ).

En cuanto a la seguridad en este subgrupo de pacientes, se muestra que la tasa de incidencia de hemorragias no es significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento independientemente del tipo de hemorragia o definición. Sólo resultaron significativamente mayores las tasas de incidencia de hemorragia menor y mayor no relacionada con procedimientos (5,1% vs 3,7%; HR: 1,31; IC-95%: 1,04-1,66;  $p=0,02$ ), y de hemorragia menor en solitario (4,9% vs 3,8%; HR: 1,26; IC-95%: 1,00-1,59;  $p=0,05$ ).

#### PACIENTES QUE TENÍAN PLANIFICADA UNA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA NO INVASIVA (S. K. James et al. 2011)

Este subanálisis también persigue demostrar la mayor eficacia y seguridad de ticagrelor frente a clopidogrel en el subgrupo de pacientes que en el momento de la aleatorización no tenían planificada (bajo criterio del profesional) una estrategia terapéutica no invasiva. El número de pacientes que cumplían este criterio en el momento de la aleatorización fue igual a 5216, 2601 en el grupo ticagrelor y 2615 en el grupo clopidogrel. Las medidas de resultado de eficacia y seguridad son las mismas que las consideradas en el estudio PLATO principal. A pesar de la intención inicial de tratar al paciente con una estrategia terapéutica no invasiva en el momento de la aleatorización, un 41,9% recibió una angiografía coronaria en el momento del ingreso en el hospital inicial, un 20,4% se sometió a una ICP y un 4% se sometió a un IDAC. Al final del estudio a los 12 meses, un 40% de los pacientes se habían sometido a un proceso de revascularización. Al igual que en el subgrupo anterior, los resultados no

son tan claros como en el ensayo principal ya que no se encontraron diferencias significativas para la mayoría de las medidas de resultado tanto en eficacia como en seguridad entre grupos de tratamiento, o los intervalos de confianza de los HR rozan la unidad.

Para la medida principal de eficacia compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus se observó una mayor eficacia de ticagrelor frente a clopidogrel (12,0% vs 14,3%; HR: 0,85; IC-95%: 0,73-1,00; p=0,045). También se encontró un mayor beneficio de ticagrelor frente a clopidogrel en términos de incidencia de muerte cardiovascular (5,5% vs 7,2%; HR: 0,76; IC-95%: 0,61-0,96; p=0,019) y muerte por todas las causas (6,1% vs 8,2%; HR: 0,75; IC-95%: 0,61-0,93; p=0,010). Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento en términos de infarto de miocardio (7,2% vs 7,8%; HR: 0,94; IC-95%: 0,77-1,15; p=0,555) e ictus (2,1% vs 1,7%; HR: 1,35; IC-95%: 0,89-2,07; p=0,162). En cuanto a la seguridad, no se encontraron diferencias significativas entre ticagrelor y clopidogrel para la mayoría de las medidas de resultado como puede ser hemorragia mayor. Se encontró una mayor tasa de “otras hemorragias mayores” que no eran intracraneales ni potencialmente mortales o fatales en el grupo ticagrelor comparado con clopidogrel (6,8% vs 4,9%; HR: 1,38; IC-95%: 1,09-1,76; p=0,009), al igual que una mayor tasa de hemorragias mayores y menores no relacionadas con procedimientos de IDAC (8,3% vs 6,7%; HR: 1,29; IC-95%: 1,04-1,60; p=0,0182). Se menciona que se debe tener precaución en términos de riesgo de hemorragia menor en pacientes que no tienen planeada una estrategia terapéutica no invasiva ya que los pacientes que tienen menor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos son menos susceptibles de beneficiarse de tratamientos antitrombóticos extensos.

#### PACIENTES QUE SE SOMETIERON A CIRUGÍA DE INJERTO DE DERIVACIÓN DE ARTERIA CORONARIA TRAS LA ALEATORIZACIÓN (Held et al. 2011)

Según ficha técnica de Brilique®, si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento 7 días antes de la intervención. En el estudio PLATO se recomendó, sin embargo, que el tratamiento fuera interrumpido durante 5 días en el grupo clopidogrel y de 24 a 72 horas en el grupo ticagrelor, y que fuese restablecido lo antes posible tras la cirugía y antes del alta del paciente. En este subanálisis, las variables de resultado principales, tanto en eficacia como en seguridad, son similares a las del estudio PLATO principal, pero medidas desde el momento de la cirugía de IDAC. El número de pacientes que se sometió a esta intervención durante la duración del seguimiento fue de 1899, de los que 1261 tomaron el medicamento en los 7 días previos a la cirugía. Dentro de estos 1261, 632 pacientes recibían ticagrelor y 629 tomaban clopidogrel. El tiempo hasta la cirugía tras la aleatorización no difirió entre grupos de tratamiento. Tampoco hubo diferencias entre grupos en el restablecimiento del medicamento tras la intervención.

En cuanto a la medida de resultado principal de eficacia (composición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus), no se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento (10,6% vs 13,1%; HR: 0,84; IC-95%: 0,60-1,16; p= 0,2862). Sin embargo, sí se encontró un beneficio superior de ticagrelor en términos de reducción de muerte por todas las causas (4,7% vs 9,7%; HR: 0,49; IC-

95%: 0,32-0,77;  $p= 0,0018$ ) y muerte cardiovascular (4,1% vs 7,9%; HR: 0,52; IC-95%: 0,32-0,85;  $p=0,0092$ ).

En este subanálisis también se estudió el efecto desde que se interrumpe el tratamiento antes de la cirugía hasta muerte post-intervención. No se encontraron diferencias entre grupos cuando el medicamento se interrumpió 1 día antes o más de 4 días antes de la intervención. Por el contrario, se observó una reducción significativa por parte de ticagrelor comparado con clopidogrel cuando se interrumpió el tratamiento 2, 3 o 4 días antes de la cirugía.

En términos de seguridad, no se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento ya que las tasas de hemorragia mayor no presentaron diferencias, incluso cuando el tratamiento se interrumpió hasta 1 día antes de la cirugía. No obstante, la EMA recomienda interrumpir tanto el tratamiento con ticagrelor como con clopidogrel 7 días antes de la intervención.

#### PACIENTES CON POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DE CYP2C19 Y ABCB1 (Wallentin et al. 2010)

CYP2C19 y ABCB1 son dos genotipos de los que se sabe que tienen influencia en los efectos de clopidogrel, por lo que se quiso evaluar el efecto de estos en la eficacia de ticagrelor. Dentro de este subanálisis se incluyeron 10285 pacientes que fueron sometidos a pruebas genéticas (5137 en el grupo ticagrelor y 5148 en el grupo clopidogrel). No se encontró ninguna interacción entre el genotipo del paciente y los resultados de eficacia y seguridad de las comparaciones entre grupos de tratamiento, siendo los resultados obtenidos consistentes con los del ensayo PLATO principal. Se encontró que la composición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus fue significativamente inferior con ticagrelor que con clopidogrel en aquellos pacientes con un alelo con pérdida de función CYP2C19 (8,6% vs 11,2; HR: 0,77; IC-95%: 0,60-0,99;  $p= 0,0380$ ) y en pacientes con genotipo ABCB1 de alta expresión diagnosticado (8,8% vs 11,9%; HR: 0,71; IC-95%: 0,55-0,92;  $p= 0,0104$ ). Los autores mencionan que el hecho de que ticagrelor presente mayores beneficios en términos de eficacia sin afectar el riesgo relacionado con hemorragia mayor en comparación con clopidogrel en los pacientes con genotipos CYP2C19 y ABCB1, evita la necesidad de realizar test genéticos previo tratamiento como ocurre en el caso de clopidogrel.

#### PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL REDUCIDA (S. James, Budaj, et al. 2010)

Se define a los pacientes con función renal reducida o enfermedad renal crónica como aquellos que presentan un aclaramiento de creatinina  $<60\text{ml/min}$  (3237 pacientes dentro del estudio PLATO). Se decidió estudiar a este subgrupo de pacientes en términos de eficacia y seguridad en relación con la función renal en el momento de la admisión ya que comúnmente una función renal reducida estaba relacionada con un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con síndrome coronario agudo. Ticagrelor presentó una reducción de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus en el subgrupo de pacientes con función renal reducida frente a clopidogrel (17,3% vs 22,0%; HR: 0,77; IC-95%: 0,65-0,90) al igual que muerte por todas las causas (10,0% vs 14,0%; HR: 0,72; IC-95%: 0,58-0,89). No obstante, no se encontró interacción significativa entre el nivel de aclaramiento de creatinina y el



tratamiento para ninguna de las medidas de resultado. En cuanto a seguridad, no se encontraron diferencias en hemorragias entre grupos de tratamiento.

Es importante tener en cuenta que según ficha técnica, ticagrelor no está recomendado para pacientes sometidos a diálisis renal ya que no se conocen datos para este tipo de pacientes.

#### PACIENTES CON DIABETES PREEXISTENTE (S. James, Angiolillo, et al. 2010)

Este subanálisis estudia la eficacia y seguridad de ticagrelor frente a clopidogrel en pacientes con diabetes preexistente dada la alta reactividad plaquetaria y el mayor riesgo de eventos isquémicos y de hemorragia tras síndrome coronario agudo. El estudio PLATO incluía a 4662 pacientes con diabetes mellitus, de los cuales 1036 recibían tratamiento con insulina. El hecho de tener diabetes estaba fuertemente asociado con todas las medidas de resultado principales. Cuando analizamos estos resultados por grupos de tratamiento vemos que aunque ticagrelor reducía en términos absolutos la mayoría de variables de resultado en comparación con clopidogrel en pacientes con diabetes preexistente, los intervalos de confianza de los HR rozaban la unidad en todos los casos (composición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (14,1% vs 16,2%; HR: 0,88; IC-95%: 0,76-1,03), muerte por todas las causas (7,0% vs 8,7%; HR: 0,82; IC-95%: 0,66-1,01), infarto de miocardio (8,4% vs 9,1%; HR: 0,92; IC-95%: 0,75-1,13), trombosis debida al stent definitiva (1,6% vs 2,4%; HR: 0,65; IC-95%: 0,36-1,17). Las diferencias entre grupos en las medidas de resultado en términos de seguridad tampoco fueron significativas (hemorragia mayor total, relacionada o no con IDAC). El beneficio de ticagrelor frente a clopidogrel sí fue significativo en los pacientes no diagnosticados de diabetes en términos de reducción de la composición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus, muerte por todas las causas, infarto de miocardio, y trombosis debida al stent definitiva, no encontrándose diferencias en las medidas de resultado relacionadas con seguridad, excepto en el caso de hemorragia mayor no relacionada con IDAC donde el riesgo en el grupo ticagrelor fue mayor que en el grupo clopidogrel (4,1% vs 3,4%; HR: 1,22; IC-95%: 1,01-1,46). No obstante, es de destacar que la interacción entre diabetes y las diferencias entre grupos de tratamiento con respecto a las medidas de resultado tanto de eficacia como seguridad no fue significativa.

#### ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DEL INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES CON TICAGRELOR Y CLOPIDOGREL (Goodman et al. 2012)

El planteamiento de este subanálisis del estudio PLATO se fundamentó en los indicios de un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en pacientes que se sometían a tratamientos con clopidogrel y que tomaban asimismo algún inhibidor de la bomba de protones. Por ello, se realizaron una serie de análisis dentro del estudio PLATO de manera que pudiera corroborarse este hecho en el grupo clopidogrel, y estudiar la posible asociación con el tratamiento con ticagrelor. Los resultados de estos análisis muestran que el uso de un inhibidor de la bomba de protones está asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, tanto en el grupo clopidogrel como ticagrelor. No obstante, también se observa un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular en ambos grupos de tratamiento cuando el paciente tomaba otro tratamiento gastrointestinal distinto al inhibidor de la bomba de protones. Además, se observa un incremento en el riesgo de sufrir una hemorragia mayor. Por su parte,

el riesgo de evento cardiovascular es mucho menor cuando el paciente no recibe un tratamiento gastrointestinal para ambos grupos de tratamiento (clopidogrel y ticagrelor). La explicación que los autores atribuyen a estos resultados subyace en el hecho de que el uso del inhibidor de la bomba de protones pueda ser un factor de confusión, es decir, un indicador de un mayor riesgo de evento cardiovascular pero no la causa de sufrirlo. De esta manera, el inhibidor de la bomba de protones, o incluso el tratamiento gastrointestinal, identificaría a aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular, por lo que resultaría plausible que estos lo sufran y explicaría a su vez el mayor riesgo de sufrir hemorragias. No obstante, es importante mencionar que no hubo aleatorización de los pacientes ad-hoc entre aquellos que tomaban o no inhibidores de la bomba de protones, por lo que no se podrían establecer claramente relaciones causa - efecto. Aun así, se intentó estimar la propensión de recibir un inhibidor de la bomba de protones en el momento previo a la aleatorización, incluyéndose esta estimación dentro de los análisis.

## SEGURIDAD

Las hemorragias son el problema de seguridad más frecuente y relevante del tratamiento antiagregante plaquetario. La principal variable de seguridad medida en el estudio PLATO es el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquier acontecimiento hemorrágico mayor. Esto comprende hemorragias mortales o potencialmente mortales como hemorragia fatal, hemorragia intracraneal, hemorragia intrapericárdica que cursa con taponamiento cardiaco, hipotensión severa o shock hipovolémico ocasionado por la hemorragia y que requirió vasopresores o intervención quirúrgica, un descenso en la hemoglobina de al menos 5,0 g/dL tras ajuste por transfusiones de glóbulos rojos, o la necesidad de recibir una transfusión de al menos 4 unidades de concentrado de hematíes. Las variables secundarias son hemorragias mayores y menores no relacionadas con un procedimiento de IDAC y no coronario, hemorragias mayores y menores relacionadas con un procedimiento de IDAC y coronario, total de hemorragias menores, hemorragias mayores y menores combinadas para todas las categorías.

Esta clasificación de las hemorragias específica del estudio PLATO difiere en algunos conceptos a otras clasificaciones utilizadas, como por ejemplo los criterios TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). El estudio PLATO informa de los resultados de las variables de seguridad para las distintas clasificaciones. Para que una hemorragia sea considerada como mayor bajo los criterios TIMI, ésta tendrá que ser intracraneal o intrapericárdica con taponamiento cardiaco, o con signos patentes clínicamente significativos de hemorragia asociada a un descenso en la hemoglobina de al menos 5,0 g/dL tras ajuste por transfusiones de glóbulos rojos (o, cuando no se disponga del valor de hemoglobina, una disminución absoluta del hematocrito de más del 15%).

“Otros eventos de hemorragia mayor” se definieron como aquellos que llevaron a una incapacidad clínicamente significativa o hemorragia asociada con una disminución de la hemoglobina de al menos 3,0 g/dL o 5,0 g/dL o que requirió 2-3 unidades de transfusión de hematíes. Por su parte, los criterios TIMI califican como hemorragia menor aquellas que por la clasificación del estudio PLATO son consideradas “otras mayores”. En el estudio PLATO la definición de hemorragia menor se corresponde

con aquellas que requirieron intervención médica pero que no cumplían los requisitos para ser consideradas como hemorragias mayores. Además, las hemorragias no relacionadas con procedimientos (quirúrgicos) fueron clasificadas como espontáneas. Por lo tanto, el estudio PLATO incluye más eventos hemorrágicos como sangrado mayor, mostrándose los diferentes resultados en cuanto a los dos tratamientos evaluados y bajo los dos criterios de valoración (Wallentin et al. 2009) (Tabla 3).

A pesar del mayor efecto antiagregante plaquetario de ticagrelor, las tasas de hemorragia mayor por todas las causas definidas en el estudio no presentan diferencias significativas entre los dos tratamientos (11,6% vs 11,2%; HR: 1,04; IC-95%: 0,95-1,13; p=0,43), ni tampoco al ser valoradas según los criterios TIMI. Estos resultados son consistentes en todos los subgrupos, excepto por la interacción con el índice de masa corporal (IMC), donde clopidogrel presenta mejores resultados en pacientes con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (11,6% vs 10,0%; HR: 1,21, IC-95%: 1,02-1,45).

Dentro de las hemorragias fatales o potencialmente mortales, no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con ticagrelor frente a clopidogrel, pero analizando las intracraneales fatales de forma independiente, fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con ticagrelor.

En el análisis de los criterios secundarios, el estudio presenta los resultados en función de los procedimientos invasivos a los que se somete el paciente. No se encuentran diferencias entre los dos tratamientos en cuanto a las tasas de sangrado mayor en relación con cirugía de IDAC (HR 0,95; IC-95%: 0,85-1,06), aunque sí se observa una tasa más alta en el resto de hemorragias no relacionadas con la cirugía (sangrado espontáneo), que incluye sangrado gastrointestinal o intracraneal (HR 1,19; IC-95%: 1,02-1,38) en los pacientes del grupo ticagrelor. Este efecto se mantiene también cuando se evalúa con los criterios TIMI. En este grupo de hemorragias en las que se encuentra una diferencia significativa entre los dos tratamientos, al igual que ocurre con las hemorragias intracraneales fatales, no se muestra en el estudio sus complicaciones ni su repercusión clínica. Los autores estiman que aunque se produce un aumento de estas complicaciones, no tienen la suficiente entidad como para afectar a la mortalidad por todas las causas, ya que en el grupo tratado con ticagrelor la mortalidad por todas las causas es menor que en el tratado con clopidogrel.

Ante la consideración de otros eventos adversos cabe destacar la aparición de disnea que es significativamente mayor en los pacientes tratados con ticagrelor frente a clopidogrel (13,8% vs 7,8%; HR: 1,84; IC-95%: 1,68-2,20), y aunque pocos pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento con estos fármacos por este motivo (0,9% con ticagrelor frente a 0,1% en el grupo de clopidogrel), la diferencia entre grupos en términos de disnea fue significativa en aquellos que discontinuaron (HR: 6,12; IC-95%: 3,41-11,01; p<0,001).

Otro efecto secundario evaluado es el número de pausas ventriculares medida con monitorización en Holter en la primera semana tras el tratamiento. Este número fue significativamente mayor en el grupo tratado con ticagrelor (5,8% frente al 3,6%; p=0,01), pero no se asoció a síntomas relevantes, ya que la diferencia entre la aparición de síncope o colocación de marcapasos no fue significativa entre los dos grupos de tratamiento.

El estudio muestra un aumento de los niveles plasmáticos de creatinina y ácido úrico durante el periodo de tratamiento, aunque se recupera esta diferencia un mes después de finalizar el tratamiento.

Tabla 3. Principales medidas de resultados de seguridad obtenidas del estudio PLATO (Wallentin et al. 2009)

	Toda la cohorte			
	Ticagrelor N=9235	Clopidogrel N=9186	HR/OR (IC-95%)	p-value
<b>Medidas de resultado principales</b>				
Número de hemorragias mayores (%)	961 (11,6)	929 (11,2)	1,04 (0,95-1,13)	0,43
Número de hemorragias mayores de acuerdo a los criterios TIMI (%)	657 (7,9)	638 (7,7)	1,03 (0,93-1,15)	0,57
Número de hemorragias que requirieron transfusión de células rojas	818 (8,9)	809 (8,9)	1,00 (0,91-1,11)	0,96
Número de hemorragias que supusieron un riesgo para la vida o fueron fatales	491 (5,8)	480 (5,8)	1,03 (0,90-1,16)	0,70
<b>Medidas de resultado adicionales</b>				
Número de hemorragias mayores no relacionadas con IDAC (%)	362 (4,5)	306 (3,8)	1,19 (1,02-1,38)	0,03
Número de hemorragias mayores no relacionadas con IDAC de acuerdo a los criterios TIMI (%)	221 (2,8)	177 (2,2)	1,25 (1,03-1,53)	0,03
Número de hemorragias mayores relacionadas con IDAC (%)	619 (7,4)	654 (7,9)	0,95 (0,85-1,06)	0,32
Número de hemorragias mayores relacionadas con IDAC de acuerdo a los criterios TIMI (%)	446 (5,3)	476 (5,8)	0,94 (0,82-1,07)	0,32
Número de hemorragias mayores o menores (%)	1339 (16,1)	1215 (14,6)	1,11 (1,03-1,20)	0,008
Número de hemorragias mayores o menores de acuerdo a los criterios TIMI (%)	946 (11,4)	906 (10,9)	1,05 (0,96-1,15)	0,33
Disnea (%)	1270 (13,8)	721 (7,8)	1,84 (1,68-2,20)	<0,001
HR: Hazard Ratio para el grupo Ticagrelor en comparación con el grupo Clopidogrel OR: Odds Ratio para el grupo Ticagrelor en comparación con el grupo Clopidogrel TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction Nota: Se presentan los HR para todas las medidas de resultado excepto para el número de hemorragias que requirieron transfusión de hematíes para la que se muestran OR IC-95%: Intervalo de confianza al 95% Nota: Los porcentajes son resultados de estimaciones por Kaplan-Meier de la tasa de eventos a 12 meses.				

## SUBANÁLISIS SOBRE HEMORRAGIAS (Becker et al. 2011)

Con el objetivo de ofrecer un análisis detallado de la seguridad en términos de incidencia de hemorragias en el estudio PLATO, se desarrolló un subanálisis del mismo en el que se investigaron las diferencias entre grupos de tratamiento, severidad, relación con el tiempo desde el inicio del tratamiento, posibles predictivos o resultados asociados. Dentro de las medidas de resultado secundarias, se investigaron las posibles diferencias entre criterios de hemorragia mayor considerando las definiciones TIMI y GUSTO (Global Use of Streptokinase and Tissue plasminogen activator to Open occluded coronary arteries). El criterio GUSTO define hemorragia mayor como hemorragias fatales o intracraneales, hemorragias intrapericárdicas con taponamiento cardiaco, shock hipovolémico o hipotensión severa debida a hemorragia y que requiere de vasopresores o cirugía, y hemorragias que conllevan un compromiso hemodinámico o que requirieron una intervención quirúrgica.

Este subanálisis comprendió el seguimiento de 18421 pacientes, 9235 en el grupo ticagrelor y 9186 en el grupo clopidogrel. Un total de 224 (2,4%) pacientes discontinuaron permanentemente el tratamiento con ticagrelor por hemorragia y un total de 95 (1,0%) pacientes lo hicieron en el grupo que recibió clopidogrel ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a los resultados observados, sólo se encontraron diferencias significativas entre tratamientos en hemorragias no relacionadas con intervención de IDAC (4,5% en el grupo ticagrelor vs 3,8% en el grupo clopidogrel; HR: 1,19; IC-95%: 1,02 - 1,34;  $p = 0,03$ ), hemorragias espontáneas (3,1% vs 2,3%; HR: 1,31; IC-95%: 1,08 - 1,6;  $p = 0,01$ ) y hemorragias mayores y menores (16,1% vs 14,6%; HR: 1,11; IC-95%: 1,03 - 1,2;  $p = 0,01$ ) dentro de los criterios establecidos por el estudio PLATO. En cuanto a los criterios TIMI y GUSTO, sólo se encontraron diferencias significativas entre tratamientos, a favor de clopidogrel, en hemorragia mayor no relacionada con intervención de IDAC según criterio TIMI ( $p = 0,02$ ). Las hemorragias fatales no fueron muy frecuentes y tampoco fueron diferentes entre grupos de tratamiento ( $p = 0,66$ ). No obstante, hubo una tasa superior de eventos intracraneales fatales en el grupo ticagrelor (0,21%) comparado con clopidogrel (0,03%) ( $p = 0,02$ ).

En cuanto al tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta la incidencia de hemorragia, se menciona que los pacientes bajo tratamiento con ticagrelor tenían un mayor riesgo de sufrir una hemorragia mayor no relacionada con una intervención de IDAC o no relacionada con procedimientos quirúrgicos tanto dentro de los 30 primeros días como tras 30 días desde el comienzo del tratamiento. Asimismo, también se menciona un mayor riesgo de hemorragia mayor en aquellos pacientes que se iban a someter a ICP dentro de los primeros 30 días desde el comienzo del tratamiento con ticagrelor. Dosis de AAS superiores a 300 mg/día también estuvieron asociadas con un mayor riesgo de hemorragia mayor no relacionada con cirugía de IDAC en ambos grupos de tratamiento.

Dentro de los factores predictivos de hemorragia mayor no relacionada con procedimientos quirúrgicos cabría destacar la edad, el descenso en aclaramiento de creatinina y hemoglobina, el sexo femenino, y el tratamiento con ticagrelor. Dentro de los factores asociados con un mayor riesgo de hemorragia mayor relacionada con

ICP destacan la edad, el sexo femenino y el peso en términos de incrementos de 5 o más kg en pacientes que pesan 60 kg o más.

Por último, dentro de este subanálisis se concluye que debería evitarse el uso de agentes de inhibición plaquetaria en pacientes que hayan sufrido previamente hemorragia intracraneal o con factores de riesgo de sufrir un evento de este tipo. Según ficha técnica de ticagrelor, el medicamento está contraindicado en pacientes con historial de hemorragia intracraneal.

#### SUBANÁLISIS SOBRE BRADIARRITMIAS (Scirica et al. 2011)

Se realizó un subanálisis del estudio PLATO en el que se monitorizó y siguió mediante Holter a 2908 pacientes durante aproximadamente una semana en el momento de la aleatorización y a los 30 días de la misma. Se consiguió recolectar los datos tanto de la primera semana como del primer mes en 1949 pacientes. Los resultados muestran que se produjeron más pausas ventriculares de más de 3 segundos de duración durante la primera semana de seguimiento en el grupo ticagrelor en comparación con clopidogrel siendo esta diferencia estadísticamente significativa a un nivel de confianza del 95% (5,8% vs 3,6%; RR: 1,61; IC-95%: 1,14-2,26; p=0,006). Sin embargo, aunque también hubo mayores pausas ventriculares de más de 5 segundos de duración durante la primera semana en el grupo ticagrelor en comparación con clopidogrel, las diferencias no fueron significativas entre tratamientos. A los 30 días, las proporciones de pausas ventriculares de más de 3 y 5 segundos de duración fueron similares entre grupos de tratamiento. En general, hubo más pacientes que presentaron al menos un episodio de bradiarritmia (pausa, latido perdido, o episodio de bradicardia) en el grupo ticagrelor en comparación con clopidogrel tanto durante la primera semana (56% vs 52,1%; RR: 1,07; IC-95%: 1,00-1,15; p=0,04) como a los 30 días (57,4% vs 50,3%; RR: 1,14; IC-95%: 1,05-1,24; p=0,002). No se observaron diferencias en las tasas de eventos adversos clínicos relacionados con bradicardia entre tratamientos.

En la ficha técnica de ticagrelor se advierte que el medicamento debe administrarse con precaución en pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia ya que éstos fueron excluidos del ensayo PLATO y se tiene limitada evidencia clínica en ellos. Además, también se advierte de la necesidad de tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma concomitante con otros medicamentos con riesgo de inducir bradicardia.

#### SUBANÁLISIS DE LA FUNCIÓN PULMONAR (Storey et al. 2011)

Como se mencionó en el apartado de seguridad centrado en el estudio PLATO principal, la disnea resultó un efecto adverso más frecuente en el grupo ticagrelor que en el grupo clopidogrel. No obstante, se planteó un subanálisis del estudio PLATO que estudió la relación entre el medicamento y la función pulmonar que incluyó 199 pacientes, 101 bajo tratamiento con ticagrelor y 98 bajo clopidogrel. Se realizaron distintas pruebas de la función pulmonar que incluyeron, oximetría del pulso, espirometría y capacidad de difusión, realizadas una vez que el paciente había tomado durante 30-40 días el medicamento. Estas pruebas se repitieron aproximadamente 10 días antes y tras 30 días de la discontinuación del tratamiento.

Los resultados de este subanálisis demuestran que no existen diferencias entre tratamientos tras los primeros 30 días bajo el medicamento en la función pulmonar. Además, no se encontraron cambios en la función pulmonar al final del periodo de seguimiento en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

## **CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD**

En el artículo publicado del estudio PLATO principal no se incluyen resultados sobre calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Dentro de la documentación proporcionada por el laboratorio fabricante de ticagrelor se hace mención a un subanálisis del ensayo PLATO en el que se analizó esta medida de resultado. Asimismo, fuentes secundarias también hacen mención a este subanálisis (National Institute for Health and Clinical Excellence 2011). El NICE hace referencia a este subanálisis del ensayo PLATO que evaluó la CVRS mediante el cuestionario genérico EQ-5D en una submuestra de la población incluida en el ensayo (N=8840). El cuestionario se administró en el momento del alta del paciente tras síndrome coronario agudo, a los 6 meses y al final del tratamiento. Mediante modelos de regresión se intentó identificar la relación entre las utilidades según estados de salud y la edad del paciente. Como conclusión se menciona que no se observaron diferencias significativas entre tratamientos (ticagrelor + AAS vs clopidogrel + AAS) para ninguna de las dimensiones del EQ-5D (National Institute for Health and Clinical Excellence 2011). Estas utilidades fueron empleadas en el desarrollo de un modelo de evaluación económica (Delgado-Ortega et al. 2012) que se comentará más adelante en el apartado de coste-efectividad de ticagrelor.

## **COSTE**

### **Estimación propia**

Una caja de Brilique® (ticagrelor) 90 mg comprimidos orales contiene 56 comprimidos y un PVP sin IVA de 86,16 €. Para el cálculo total del coste por paciente se ha supuesto una dosis de carga de 180 mg y de 90 mg/día posteriormente durante 365 días y se ha aplicado una reducción del 7,5% del PVP según el artículo 8 del RD 8/20101. De esta manera el coste anual por paciente de Brilique® (sin tener en cuenta el tratamiento concomitante con AAS) ascendería a 1038,92 €. Si a este coste le sumamos el tratamiento concomitante (325 mg de AAS como dosis de carga y 100 mg/día posteriormente) el coste anual por paciente ascendería aproximadamente a 1056,06 €.

Por otra parte, el coste de clopidogrel es sustancialmente menor, ascendiendo una caja de clopidogrel de 75 mg que contiene 28 comprimidos a 20,23 € (PVP sin IVA). Las dosis asumidas son de 300 mg como dosis de carga y 75 mg/día posteriormente durante un año. Así, el coste anual por paciente con clopidogrel es igual a 265,88 € sin tener en cuenta el tratamiento concomitante con AAS y aproximadamente igual a 283,02 € considerando el tratamiento concomitante con AAS.

Para el cálculo de ambos tratamientos el medicamento concomitante (AAS) considerado ha sido Adiro 100 mg.

### Estimación del laboratorio fabricante

El ensayo PLATO incluyó un subanálisis de uso de recursos y costes directos sanitarios asociados al tratamiento con ticagrelor vs tratamiento con clopidogrel (Delgado-Ortega et al. 2011). Además, el laboratorio fabricante ha adaptado este estudio para el caso de España, aplicando al uso de recursos los costes españoles. Este análisis no incluye el coste farmacológico de los tratamientos ya que en el momento de su realización el coste de ticagrelor no estaba aprobado en nuestro país. Se diferenciaron dos periodos relacionados con el uso de recursos: la hospitalización, definido desde el momento de la aleatorización hasta el alta; y la post-hospitalización que conlleva el seguimiento del uso de recursos desde el alta hasta el fin del estudio. Las fuentes de costes unitarios empleadas en el estudio incluyen la base de datos española de costes unitarios e-salud, Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD del Ministerio de Sanidad y Consumo), literatura y el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD 2008), y fueron actualizados a euros de 2010. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que las variables que más afectan a la diferencia en el coste total entre tratamientos son los días de hospitalización (42%) y las intervenciones (55%) ya que son inferiores en el grupo ticagrelor. El coste durante el periodo de hospitalización fue superior en ambos grupos de tratamiento que el coste en el periodo de post-hospitalización. Así, la diferencia total en costes teniendo en cuenta el periodo total del estudio es de 341 €, siendo más barato el tratamiento con ticagrelor según los recursos consumidos por los pacientes incluidos en el estudio PLATO (Tabla 4).

Tabla 4. Costes directos sanitarios derivados del estudio PLATO (€ 2010)

Uso de recursos	Periodo hospitalización		Periodo post-hospitalización		Periodo total del estudio	
	Clopidogrel (N=5339)	Ticagrelor (N=5347)	Clopidogrel (N=5339)	Ticagrelor (N=5347)	Clopidogrel (N=5339)	Ticagrelor (N=5347)
Días de hospitalización	2840	2822	1639	1516	4479	4337
Pruebas diagnósticas	593	584	212	211	805	796
Intervenciones	4332	4239	1518	1423	5850	5662
Intervenciones relacionadas con hemorragias	50	49	36	35	87*	85*
Coste total	7815	7694	3406	3186	11221	10879

Fuente: Datos aportados por el laboratorio fabricante de ticagrelor (Delgado-Ortega et al. 2011)  
 Uso de recursos del ensayo PLATO y costes unitarios españoles obtenidos de la base de datos e-Salud, CMBD 2008 y literatura según laboratorio.  
 \*Nota: Según información aportada por el laboratorio fabricante, el coste de las intervenciones relacionadas con hemorragias fue estimado de manera diferente en el momento de la inclusión del mismo en el modelo coste-efectividad siendo igual a 103 € en el grupo clopidogrel y 102 € en el grupo ticagrelor. Esta modificación no afecta a la diferencia del coste total entre tratamientos.

### COSTE-EFECTIVIDAD DE TICAGRELOR

El laboratorio fabricante presentó una evaluación económica completa ante el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence 2011) y otros organismos reguladores internacionales, la cual ha sido también adaptada para España por el propio laboratorio (Delgado-Ortega et al. 2012). Los pacientes analizados cumplían



con las características de los pacientes del estudio PLATO. Las intervenciones comparadas en el estudio fueron ticagrelor + AAS frente a clopidogrel + ASS, y se tomó como horizonte temporal toda la vida del paciente. También se incluyeron análisis considerando horizontes temporales más cortos. La perspectiva adoptada fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS) por lo que sólo se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios. El modelo constaba de dos partes claramente diferenciadas: la primera consistía en la modelización del primer año de tratamiento del paciente utilizando un árbol de decisión, mientras que la segunda adaptaba toda la vida del paciente a partir del segundo año utilizando un modelo de Markov. Como el tratamiento tiene como duración 12 meses, este sólo se consideró en el árbol de decisión, por lo que los pacientes recibieron AAS en solitario a partir del segundo año. Esta evaluación económica no ha sido publicada, y sólo se ha tenido acceso a la información proporcionada directamente por el laboratorio y a una presentación de la misma en un congreso (Delgado-Ortega et al. 2012). El árbol de decisión incluía cuatro estados mutuamente excluyentes: infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, no evento y muerte; cuyas probabilidades de transición fueron obtenidas del estudio PLATO, y los costes (€ 2010) y calidad de vida del subanálisis económico. El modelo de Markov estaba compuesto de seis estados de salud: infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, post-infarto de miocardio, post-ictus, no evento y muerte; siendo los ciclos de un año de duración. Los estados infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal son estados túnel extrapolados mediante probabilidades obtenidas con distribuciones de Weibull del ensayo PLATO principal. Estas probabilidades extrapoladas mediante modelos de regresión empleando distribuciones Weibull fueron ajustadas por edad y sexo. Las probabilidades de mortalidad son obtenidas de las Estadísticas Nacionales y ajustadas por los HR del ensayo PLATO y de la literatura. Según el laboratorio fabricante, el coste y el detrimento de la calidad de vida asociado a los eventos adversos fueron considerados en el modelo. En el modelo económico presentado ante el NICE con datos para Reino Unido, se menciona específicamente que los eventos adversos no fueron considerados en la estructura del modelo pero sí en términos de incremento en costes y detrimento en la calidad de vida. Se presentaron los resultados tomando tanto el PVL como el PVP-IVA. Teniendo en cuenta la perspectiva para este informe se aportan sólo los resultados tomando el PVP-IVA.

## Resultados

Teniendo en cuenta el PVP-IVA y una reducción del 7,5% para el precio de ticagrelor según establece el RD 8/2010, y un horizonte temporal igual a toda la vida del paciente, los resultados del modelo coste-utilidad de ticagrelor frente a clopidogrel se muestran en la tabla 5.

La Ratio Coste-Efectividad Incremental (RCEI) de ticagrelor + AAS frente a clopidogrel + AAS para todos los pacientes con síndrome coronario agudo es igual a 3300 €/AVAC. En la evaluación económica presentada ante el NICE, también se ofrecen resultados para un horizonte temporal igual a 1 año, en la que la RCEI asciende a 33764 £/AVAC ganado. Se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico que no supusieron un cambio importante en los resultados. El análisis probabilístico y la curva de aceptabilidad muestran que ticagrelor + AAS es una alternativa coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 11500 €/AVAC en un 99% de los casos.

Además, se han presentado resultados del modelo para los subgrupos de tratamiento más relevantes (IMSEST, IMCEST, angina inestable, etc.).

Tabla 5. Resultados del modelo coste-efectividad presentado por el laboratorio

Pacientes	RCEI (€/AV)	RCEI (€/AVAC)
Todos los pacientes	2.842 €/AV	3.300 €/AVAC
Pacientes con angina inestable	3.481 €/AV	4.179 €/AVAC
Pacientes con IMSEST	2.768 €/AV	3.230 €/AVAC
Pacientes con IMCEST	2.940 €/AV	3.373 €/AVAC
IMCEST: Infarto de Miocardio con elevación del segmento ST IMSEST: Infarto de Miocardio sin elevación del segmento ST AV: Año de Vida ganado AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad		

Estos análisis, junto con otras consideraciones, sirvieron para que el NICE recomendara ticagrelor para el tratamiento del síndrome coronario agudo considerando que el beneficio en términos de mortalidad asociado con ticagrelor compensa los riesgos asociados al mismo, siendo un tratamiento clínicamente efectivo y coste-efectivo.

Tabla 6. Calidad metodológica de las evaluaciones económicas

Pregunta	AstraZeneca
¿Hay una pregunta expresada y definida de forma adecuada?	S
¿Se proporciona una descripción exhaustiva de las alternativas?	S
¿Hay pruebas de que se ha demostrado la efectividad de los programas?	S
¿Están identificados claramente todos los costes y beneficios relevantes de cada una de las alternativas?	S
¿Se han medido exactamente los costes y los beneficios en unidades apropiadas?	S
¿Es aceptable la valoración de costes y de beneficios?	P
¿Se ajustaron los costes y beneficios respecto a la distribución temporal?	S
¿Se realizó un análisis incremental de los costes y beneficios de las distintas alternativas?	S
¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	S
¿Incluyen la presentación y la discusión del estudio todos los elementos de interés para los usuarios?	S
S: Sí, N: No, NS: No Sé; P: Parcialmente Nota: La valoración de la calidad metodológica se ha realizado con información limitada facilitada por el laboratorio puesto que el estudio aún no ha sido publicado.	

Como se ha mencionado, la evaluación económica presentada por el laboratorio no ha sido publicada y sólo se ha tenido acceso a la información proporcionada por el propio laboratorio y a una presentación a un congreso (Delgado-Ortega et al. 2012). Por ello, la evaluación de la calidad metodológica ha de realizarse con cautela teniendo en cuenta que puede no tenerse acceso a toda la información necesaria para realizar dicha evaluación.

La pregunta de investigación y los objetivos del estudio están claramente definidos, se justifica la opción a comparar y las medidas de resultado son clínicamente relevantes. Asimismo están contemplados todos los costes y beneficios relevantes incluyendo los costes y detrimento en salud por eventos adversos. Las fuentes bibliográficas utilizadas para los parámetros del modelo se detallan. En el estudio se realiza un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Aunque no se presenta una discusión como tal, se considera que los comentarios realizados por el laboratorio tienen en cuenta los elementos más relevantes para los usuarios.

También se ha identificado una evaluación económica para EE.UU. que compara ticagrelor frente a clopidogrel, previo análisis genético, desde la perspectiva del Medicare (Crespin et al. 2011). De esta manera, se compara el uso de ticagrelor para todos los pacientes frente a la realización de un test genético, de forma que aquellos pacientes que presentasen mutaciones en los genotipos CYP2C19\*2 fueran tratados con ticagrelor, y los que no lo presentasen fuesen tratados con clopidogrel. Es importante mencionar que en el momento en el que esta evaluación económica fue presentada, aún no existía un precio establecido para ticagrelor, y no existía aún medicamento genérico de clopidogrel. No obstante, se asume un precio reducido para clopidogrel bajo el supuesto de la entrada del genérico en el corto plazo, y un precio para ticagrelor igual al establecido para prasugrel. Los costes son presentados en dólares de EE.UU. de 2009, y los datos de eficacia y calidad de vida fueron obtenidos de la literatura disponible y de registros del Medicare. Las conclusiones de esta evaluación económica también desvelan que la estrategia consistente en ticagrelor en todos los pacientes es una alternativa coste-efectiva frente a la estrategia consistente en ticagrelor en pacientes con mutaciones en los genotipos CYP2C19\*2 y clopidogrel en el resto. Tomando un horizonte temporal igual a 5 años, la RCEI asciende a 10509 \$/AVAC quedando por debajo del mencionado umbral de 50000 \$ como disponibilidad máxima a pagar en EE.UU. La RCEI tomando un horizonte temporal igual a 1 año aumenta hasta 42546 \$/AVAC ganado. Se presentan análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico que corroboran que ticagrelor sigue siendo una alternativa coste-efectiva frente a clopidogrel a pesar de las modificaciones en los principales parámetros. Así, se muestra que para una disponibilidad a pagar igual a 30200 \$/AVAC ganado, la probabilidad de que ticagrelor sea una alternativa coste-efectiva es igual al 95%.

## **IMPACTO PRESUPUESTARIO**

Para conocer el número de pacientes susceptible de recibir ticagrelor en Canarias, se ha tomado el número de personas que en un año ha padecido un accidente de cardiopatía isquémica asociado a hospitalización en Canarias. Para ello se ha acudido al CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) para el año 2011, obteniéndose el número registrado de altas hospitalarias relacionadas con cardiopatía isquémica en hospitales de Canarias. Dentro de los eventos de cardiopatía isquémica se ha considerado el infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de cardiopatía isquémica. Una vez eliminados duplicados dentro de las categorías, es decir, asumiendo que los pacientes registrados no han sufrido más de un evento de cardiopatía isquémica de cada tipo, el número de pacientes susceptible de ser tratado con ticagrelor en Canarias en un año asciende a 3688. Esta es una estimación aproximada de la incidencia de eventos que no se aleja de las estimaciones

realizadas por el laboratorio. Sin embargo, estos valores están sobreestimados puesto que la mayoría de estos pacientes ya toma antiagregantes y no necesitan un cambio medicación, aparte de que no todos los pacientes podrían tomar ticagrelor debido a posibles contraindicaciones.

El laboratorio fabricante ha presentado una herramienta para la estimación del impacto presupuestario a la que no se ha tenido acceso directo. En la herramienta presentada el laboratorio fabricante advierte de las diferencias en costes entre tratamientos derivadas no sólo del coste farmacológico sino también de las correspondientes a las hospitalizaciones basándose en los datos obtenidos del estudio PLATO. Sin embargo, para la estimación de este impacto presupuestario solamente se ha tenido en cuenta el coste farmacológico de ambos tratamientos para el SCS (sin considerar copagos).

Teniendo en cuenta que el tratamiento con ticagrelor o clopidogrel debe durar 12 meses, se ha supuesto un escenario considerando una cuota de mercado del 5% de ticagrelor (95% de clopidogrel) frente a tratamiento del 100% de los pacientes con clopidogrel para el primer año. Se asume que todos los pacientes susceptibles de recibir el tratamiento comienzan a recibirlo a la misma vez. Ante este supuesto, el impacto anual del tratamiento con ticagrelor (5% de los pacientes ticagrelor + AAS y 95% de los pacientes clopidogrel + AAS) en Canarias ascendería a 1.186.320,26 €. Por su parte, el tratamiento con clopidogrel + AAS en el 100% de los pacientes sería igual a 1.043.771,61 €. Las estimaciones se muestran en la tabla 7.

Nótese que esta estimación no refleja la práctica real ya que se está asumiendo que todos los pacientes comienzan a recibir el tratamiento en el mismo momento del año y no de manera progresiva a lo largo del tiempo según incidencia de síndrome coronario agudo. Por ello, sólo pretende ser una mera aportación informativa sobre el posible impacto presupuestario de ticagrelor en términos de coste farmacológico y, principalmente, sobre la diferencia entre los dos tratamientos.

Tabla 7. Estimación del impacto presupuestario anual (en términos de coste farmacológico) que supondría la utilización de ticagrelor para el tratamiento del síndrome coronario agudo en Canarias

Escenario	Coste (€)
Coste anual de ticagrelor + AAS por paciente	1056,06
Coste anual de clopidogrel + AAS por paciente	283,02
Coste anual en pacientes con SCA	
Coste anual suponiendo 100% cuota de mercado con clopidogrel + AAS	1.043.777
Coste anual en el primer año en pacientes con SCA suponiendo un 5% de cuota de mercado para ticagrelor (95% cuota de mercado para clopidogrel)	
Coste anual con ticagrelor + AAS en el 5% de los pacientes	194.737,22
Coste anual con clopidogrel + AAS en el 95% de los pacientes	991.583,03
Coste anual total en el primer año	1.186.320,26
Coste anual incremental de ticagrelor frente a clopidogrel	142.548,64
Nota: Para el cálculo del precio de ticagrelor se ha asumido un descuento del 7,5% sobre el PVP el artículo 8 del RD 8/20101 (Véase apartado de Costes)	
Supuesto: El escenario se basa en una cuota de mercado del 5% para ticagrelor para el primer año.	

## ESTUDIOS CLÍNICOS EN MARCHA

En mayo de 2012 se buscó en el registro de ensayos clínicos del US National Institutes of Health (US National Institutes of Health), obteniéndose 33 registros. De estos registros 5 se corresponden con estudios en fase III: 3 de pequeño tamaño patrocinados por universidades y 2 de mayor tamaño patrocinados por el laboratorio fabricante, uno de los cuales compara ticagrelor y prasugrel en población asiática.

## OTRAS CONSIDERACIONES

Se han identificado 2 meta-análisis que enfrentan mediante comparaciones indirectas prasugrel vs ticagrelor. A su vez, comparan independientemente cada medicamento frente a clopidogrel (Biondi-zoccai et al. 2011; Navarese et al. 2011).

El meta-análisis de Biondi-Zoccai et al (Biondi-zoccai et al. 2011) incluyó tres ensayos clínicos (N=32893) y demuestra que tanto prasugrel como ticagrelor tienen un menor riesgo de sufrir la combinación de muerte, infarto de miocardio o ictus frente a clopidogrel. De la misma manera también reducen significativamente el riesgo de muerte, infarto de miocardio y trombosis del stent. Sin embargo, mientras se presentó un mayor riesgo de hemorragia sin llegar a ser significativo, sí hubo un mayor riesgo de hemorragia mayor no relacionada con cirugía de derivación de IDAC, hemorragia mayor o menor según criterios TIMI, y discontinuación del medicamento.

Cuando se procede a comparar prasugrel frente a ticagrelor, sólo se encuentran diferencias significativas en el riesgo de trombosis del stent siendo prasugrel el tratamiento más favorable, aunque presentando éste un mayor riesgo de hemorragia mayor bajo criterios TIMI, hemorragia mayor asociada con cirugía cardíaca, y hemorragia mayor o menor bajo criterio TIMI. Tanto las hemorragias mayores no relacionadas con procedimientos, la hemorragia menor o la discontinuación del tratamiento fueron similares entre los dos medicamentos.

El meta-análisis de Navarese et al (Navarese et al. 2011) incluyó siete ensayos clínicos (N=43807) en los que se estudiaron las diferencias entre los nuevos agentes antiplaquetarios (ticagrelor y prasugrel) frente a clopidogrel. También se analizaron diferencias entre distintas dosis de clopidogrel (300 ó 600 mg como dosis de carga). Los resultados están en línea con los encontrados en el meta-análisis de Biondi-Zoccai et al. Estos medicamentos presentan una disminución significativa del riesgo de muerte, de infarto de miocardio y de trombosis del stent. En términos de seguridad, dosis de 600 mg de clopidogrel presentaron un riesgo de hemorragia mayor superior a dosis de 300 mg. Además, en consonancia con lo observado hasta el momento, los nuevos agentes antiplaquetarios no presentan diferencias significativas en comparación con clopidogrel en el riesgo de sufrir hemorragia mayor. Las menores tasas de hemorragia mayor fueron encontradas en ticagrelor en comparación con prasugrel.

### **Principales recomendaciones sobre agentes antiplaquetarios según la Sociedad Europea de Cardiología (Hamm et al. 2011)**

- Ticagrelor (180 mg como dosis de carga, y 90 mg dos veces al día posteriormente) es recomendado para todos los pacientes con riesgo moderado-alto de eventos isquémicos, independientemente del tratamiento inicial recibido, incluyendo aquellos pacientes pre-tratados con clopidogrel (que deben de interrumpir el tratamiento con clopidogrel cuando se inicie ticagrelor) (Nivel de evidencia: I-B).
- Clopidogrel (300 mg como dosis de carga, y 75 mg/día posteriormente) es recomendado para todos aquellos pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel (Nivel de evidencia: I-A).
- Para aquellos pacientes que tienen planificada una intervención invasiva, se recomienda una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg (o una dosis suplementaria de 300 mg en ICP seguida de una dosis inicial de carga de 300 mg) cuando ticagrelor o prasugrel no está indicado (Nivel de evidencia: IIa-B).
- Debe considerarse una dosis superior de mantenimiento con clopidogrel (150 mg/día) durante 7 días en aquellos pacientes con una ICP y sin mayor riesgo de hemorragia (Nivel de evidencia: IIa-B).
- Debe considerarse en aquellos pacientes que van a someterse a cirugía mayor no urgente (incluida cirugía de IDAC) y que están siendo tratados con inhibidores P2Y<sub>12</sub>, interrumpir el tratamiento con clopidogrel o ticagrelor al menos 5 días antes, y 7 días antes en el caso de prasugrel, siempre que sea clínicamente viable o a menos que el paciente tenga alto riesgo de sufrir eventos isquémicos (Nivel de evidencia: IIa-C).
- Ticagrelor o clopidogrel debe restablecerse tras intervención de IDAC tan pronto así como sea seguro (Nivel de evidencia: IIa-B).

### **Principales recomendaciones sobre ticagrelor según el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence 2011)**

- Se recomienda un tratamiento continuado durante 12 meses con ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo incluyendo pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y con intención de recibir una ICP, pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, y pacientes ingresados en el hospital con angina inestable.

### **Principales recomendaciones sobre ticagrelor según el Scottish Medicines Consortium (Scottish Medicines Consortium 2011)**

- Se recomienda el tratamiento con ticagrelor coadministrado con aspirina para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST, incluyendo tanto pacientes tratados médicamente como aquellos tratados mediante ICP o cirugía de derivación de IDAC).
- Ticagrelor demostró una reducción significativa de eventos isquémicos comparado con otro medicamento antiplaquetario, sin un aumento significativo de hemorragia mayor.
- Se informa de la existencia de alternativas de tratamiento a ticagrelor disponibles a un menor coste de adquisición.

## CONCLUSIONES

- Ticagrelor (Brilique®, de AstraZeneca) es un inhibidor de la agregación plaquetaria para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronarios agudo. Es una alternativa a los medicamentos clopidogrel y prasugrel.
- Existe un único ensayo, el estudio PLATO, que compara la eficacia y seguridad de ticagrelor con clopidogrel (no existen ensayos que comparen directamente ticagrelor con prasugrel).
- El estudio PLATO demostró que ticagrelor reduce significativamente el riesgo de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o ictus en comparación con clopidogrel. La combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus también presentó resultados favorables para ticagrelor en comparación con clopidogrel.
- En pacientes que se sometieron a cirugía de IDAC, no se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento en la medida de resultado principal (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus), mientras que sí se encontró un beneficio superior de ticagrelor en términos de reducción de muerte por todas las causas y muerte cardiovascular.
- En cuanto a la seguridad, en general las tasas de hemorragia no presentaron diferencias significativas entre los dos tratamientos. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre tratamientos, a favor de clopidogrel, en hemorragias no relacionadas con intervención de IDAC. No se encontraron diferencias entre los dos tratamientos en términos de hemorragias mayores en relación con cirugía de IDAC.
- No se observó diferencias significativas entre tratamientos en relación a la calidad de vida relacionada con la salud.
- El coste anual por paciente de ticagrelor es de 1038,92 €, mientras que el de clopidogrel es de 265,88 €.
- Una evaluación económica realizada en España obtuvo una ratio coste-efectividad incremental de ticagrelor + AAS frente a clopidogrel + AAS igual a 3300 €/AVAC.
- Se estima, bajo ciertos supuestos, que el impacto presupuestario anual del tratamiento con ticagrelor + AAS en Canarias ascendería a 1.186.320,26 € (frente a 1.043.771,61 € de clopidogrel + AAS).
- Diversos organismos y grupos de expertos recomiendan el uso de ticagrelor. El NICE recomienda este fármaco sin reservas al considerarlo coste-efectivo mientras que otras instituciones recuerdan que existen alternativas de tratamiento menos costosas.

## RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta que existe un ensayo clínico de calidad en el que se demuestra la eficacia y seguridad de ticagrelor frente a la alternativa más usada en nuestro ámbito sanitario (clopidogrel) y teniendo en cuenta que el análisis coste-efectividad realizado para España encuentra que ticagrelor es coste-efectivo en pacientes que cumplen con los criterios de inclusión de sujetos del estudio PLATO, se recomienda:

- Financiar ticagrelor (Brilique®) para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio PLATO, es decir, adultos hospitalizados por síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST) cuyos síntomas hubieran aparecido en las 24 horas previas. Específicamente:
  - Los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST debían cumplir dos de los tres criterios siguientes:
    - Cambios en el segmento ST en electrocardiografía que indique isquemia.
    - Resultado positivo en el test de biomarcadores que indique necrosis miocárdica.
    - Uno de los siguientes factores de riesgo: mayor de 60 años; infarto de miocardio previo o IDAC; enfermedad coronaria arterial con estenosis superior o igual al 50% en al menos dos vasos; ictus isquémico previo, accidente isquémico transitorio, estenosis de la carótida de al menos el 50% o revascularización cerebral; diabetes mellitus; enfermedad arterial periférica; o disfunción renal crónica definida como un aclaramiento de la creatinina inferior a 60 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.
  - Los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST debían de cumplir los dos criterios siguientes:
    - Elevación persistente del segmento ST de al menos 0,1 mV en dos derivaciones contiguas o un nuevo bloqueo en la rama izquierda.
    - Intención de realizar una ICP.
- Elaborar un protocolo que guíe la actuación de los cardiólogos del SCS en cuanto a la indicación del tratamiento y la monitorización de la adherencia y resultados, así como definir los criterios de indicación de los otros tratamientos, clopidogrel y prasugrel. En su elaboración deberían participar la Dirección General de Programas Asistenciales, la Dirección General de Farmacia, el Servicio de Evaluación de la Dirección del SCS, especialistas en cardiología y en cardiología hemodinámica de los principales hospitales de Canarias, los Servicios de Farmacia de los hospitales y otros expertos y grupos que se consideren relevantes. Sería deseable que en el grupo de trabajo hubiera pacientes expertos.



## BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):  
<http://www.aemps.es> [12/09/2011].

Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com> [12/09/2011].

Becker, Richard C, Jean Pierre Bassand, Andrzej Budaj, Daniel M Wojdyla, Stefan K James, Jan H Cornel, John French, et al. 2011. "Bleeding Complications with the P2Y12 Receptor Antagonists Clopidogrel and Ticagrelor in the PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial." *European Heart Journal* 32 (23) (December): 2933-44. doi:10.1093/eurheartj/ehr422.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22090660>.

Biondi-zoccai, Giuseppe, Marzia Lotrionte, Pierfrancesco Agostoni, Antonio Abbate, Enrico Romagnoli, Giuseppe Sangiorgi, Dominick J Angiolillo, et al. 2011. "Adjusted Indirect Comparison Meta-analysis of Prasugrel Versus Ticagrelor for Patients with Acute Coronary Syndromes." *International Journal of Cardiology* 150 (3): 325-331. doi:10.1016/j.ijcard.2010.08.035.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.035>.

Cannon, Christopher P, Robert a Harrington, Stefan James, Diego Ardissino, Richard C Becker, Håkan Emanuelsson, Steen Husted, et al. 2010. "Comparison of Ticagrelor with Clopidogrel in Patients with a Planned Invasive Strategy for Acute Coronary Syndromes (PLATO): a Randomised Double-blind Study." *Lancet* 375 (9711) (January 23): 283-93. doi:10.1016/S0140-6736(09)62191-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079528>.

Crespin, Daniel J, Jerome J Federspiel, Andrea K Biddle, Daniel E Jonas, and Joseph S Rossi. 2011. "Ticagrelor Versus Genotype-driven Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention After Acute Coronary Syndrome: a Cost-effectiveness Analysis." *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 14 (4) (June): 483-91. doi:10.1016/j.jval.2010.11.012.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21669373>.

Delgado-Ortega, L, JL López-Sendón, M Heras, FJ Carrera-Hueso, C Álvarez-Sanz, JL López-Belmonte, C Crespo, and C Mellström. 2012. "Análisis Coste-Efectividad En El Largo Plazo De Ticagrelor En Pacientes Con Síndrome Coronario Agudo Desde La Perspectiva Del Sistema Nacional De Salud Español." In *XXXII Jornadas De Economía De La Salud*. Bilbao.

Delgado-Ortega, L, JL López-Sendón, M Heras, E Nikolic, C Álvarez-Sanz, C Mellström, and L Wallentin. 2011. "Health Economic Evaluation of Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrom ( ACS ) Based on the PLATO Study from a Spanish Health Care Perspective." In *ISPOR 14th Annual European Congress*. Madrid.

- Goodman, Shaun G, Robert Clare, Karen S Pieper, José C Nicolau, Robert F Storey, Warren J Cantor, Kenneth W Mahaffey, et al. 2012. "Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes With Clopidogrel and Ticagrelor: Insights From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial." *Circulation* 125 (8) (February 28): 978-986. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261200>.
- Hamm, Christian W, Jean-Pierre Bassand, Stefan Agewall, Jeroen Bax, Eric Boersma, Hector Bueno, Pio Caso, et al. 2011. "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)." *European Heart Journal* 32 (23) (December): 2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873419>.
- Held, Claes, Nils Asenblad, Jean Pierre Bassand, Richard C Becker, Christopher P Cannon, Marc J Claeys, Robert a Harrington, et al. 2011. "Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial." *Journal of the American College of Cardiology* 57 (6) (February 8): 672-84. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194870>.
- James, S. K., M. T. Roe, C. P. Cannon, J. H. Cornel, J. Horrow, S. Husted, H. Katus, et al. 2011. "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* 342 (jun17 1) (June 17): d3527-d3527. doi:10.1136/bmj.d3527. <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d3527>.
- James, Stefan, Axel Akerblom, Christopher P Cannon, Håkan Emanuelsson, Steen Husted, Hugo Katus, Allan Skene, et al. 2009. "Comparison of Ticagrelor, the First Reversible Oral P2Y(12) Receptor Antagonist, with Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes: Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial." *American Heart Journal* 157 (4) (April): 599-605. doi:10.1016/j.ahj.2009.01.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332184>.
- James, Stefan, Dominick J Angiolillo, Jan H Cornel, David Erlinge, Steen Husted, Frederic Kontny, Juan Maya, et al. 2010. "Ticagrelor Vs. Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes and Diabetes: a Substudy from the PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial." *European Heart Journal* 31 (24) (December): 3006-16. doi:10.1093/eurheartj/ehq325. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3001588&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>.
- James, Stefan, Andrzej Budaj, Philip Aylward, Kristen K Buck, Christopher P Cannon, Jan H Cornel, Robert a Harrington, et al. 2010. "Ticagrelor Versus Clopidogrel in

Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function: Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial.” *Circulation* 122 (11) (September 14): 1056-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805430>.

Mahaffey, Kenneth W, Daniel M Wojdyla, Kevin Carroll, Richard C Becker, Robert F Storey, Dominick J Angiolillo, Claes Held, et al. 2011. “Ticagrelor Compared with Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial.” *Circulation* 124 (5) (August 2): 544-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709065>.

National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011. *Ticagrelor for the Treatment of Acute Coronary Syndromes: NICE Technology Appraisal Guidance 236*.

Navarese, E P, M Verdoia, A Schaffer, P Suriano, M Kozinski, F Castriota, S De Servi, J Kubica, and G De Luca. 2011. “Ischaemic and Bleeding Complications with New, Compared to Standard, ADP-antagonist Regimens in Acute Coronary Syndromes: a Meta-analysis of Randomized Trials.” *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 104 (7) (July): 561-9. doi:10.1093/qjmed/hcr069. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572108>.

Scirica, Benjamin M, Christopher P Cannon, Håkan Emanuelsson, Eric L Michelson, Robert a Harrington, Steen Husted, Stefan James, et al. 2011. “The Incidence of Bradyarrhythmias and Clinical Bradyarrhythmic Events in Patients with Acute Coronary Syndromes Treated with Ticagrelor or Clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial: Results of the Continuous Electrocardiogr.” *Journal of the American College of Cardiology* 57 (19) (May 10): 1908-16. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.056. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21545948>.

Scottish Medicines Consortium. 2011. *Assessment of Ticagrelor 90mg Film-coated Tablets (Brilique®)*. SMC No. (699/11).

Steg, Philippe Gabriel, Stefan James, Robert a Harrington, Diego Ardissino, Richard C Becker, Christopher P Cannon, Håkan Emanuelsson, et al. 2010. “Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with ST-elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion with Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis.” *Circulation* 122 (21) (November 23): 2131-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060072>.

Storey, Robert F, Richard C Becker, Robert a Harrington, Steen Husted, Stefan K James, Frank Cools, Philippe Gabriel Steg, et al. 2011. “Pulmonary Function in Patients with Acute Coronary Syndrome Treated with Ticagrelor or Clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] Pulmonary Function Substudy).” *The American Journal of Cardiology* 108 (11) (December 1): 1542-6.

doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.015.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890085>.

US National Institutes of Health. "Clinical Trials Database."  
<http://www.clinicaltrials.gov/>.

Wallentin, Lars, Richard C Becker, Andrzej Budaj, Christopher P Cannon, Håkan Emanuelsson, Claes Held, Jay Horrow, et al. 2009. "Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes." *The New England Journal of Medicine* 361 (11) (September 10): 1045-57.  
doi:10.1056/NEJMoa0904327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717846>.

Wallentin, Lars, Stefan James, Robert F Storey, Martin Armstrong, Bryan J Barratt, Jay Horrow, Steen Husted, et al. 2010. "Effect of CYP2C19 and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on Outcomes of Treatment with Ticagrelor Versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes: a Genetic Substudy of the PLATO Trial." *Lancet* 376 (9749) (October 16): 1320-8. doi:10.1016/S0140-6736(10)61274-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801498>.

## **REVISORES EXTERNOS**

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe en la que no se incluían recomendaciones:

- Marcos Rodríguez Esteban, Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Juan José Morales González, Cardiólogo, Subdirector Médico del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe en el que no se incluían recomendaciones. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participan de las mismas.

## **LABORATORIOS CONSULTADOS**

- Luisa Losada, AstraZeneca

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece la colaboración de los revisores externos y representantes de los laboratorios fabricantes mencionados anteriormente, así como a las siguientes personas:

- Balbina Santana Expósito, Servicio de Evaluación de la Calidad Asistencial y Sistemas de Información, Dirección General de Programas Asistenciales