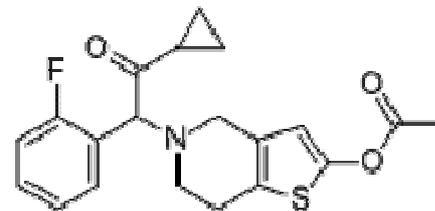


Volumen XI; nº 1. Octubre 2010

HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

# PRASUGREL



Autores: Eduardo Salas Martín.

Revisores: Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Amelia de la Rubia Nieto.

**NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO):** Eflent® (Eli Lilly)

**GRUPO TERAPEUTICO (ATC):** Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina. Código ATC: B01AC22.

**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con Receta Médica, cupón precinto diferenciado (CPD) Requiere Visado de Inspección.

**AUTORIZACIÓN:** Registro EMEA 23 de febrero 2009.

**FECHA DE COMERCIALIZACIÓN:** Abril 2010

## VALORACION B modesta mejora terapéutica.

El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles en el mercado (menos reacciones adversas, menor coste del tratamiento, más cómodo para el paciente, útil en pacientes concretos, etc.)

## Índice:

- |   |   |
|---|---|
| 1. Introducción.                                      | 3. Eficacia.                            |
| 2. Acción farmacológica.                              | 4. Seguridad.                           |
| 2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España. | 4.1. Reacciones adversas.               |
| 2.2. Posología y forma de administración.             | 4.2. Contraindicaciones y precauciones. |
| 2.3. Mecanismo de acción.                             | 4.3. Interacciones.                     |
| 2.4. Farmacocinética.                                 | 5. Análisis económico.                  |
|   | 6. Conclusiones.                        |

## 1. INTRODUCCIÓN.

Es una nueva tienopiridina, clasificada como de tercera generación con una estructura química similar a las tienopiridinas de primera y segunda generación, ticlopidina y clopidogrel, respectivamente.

## 2. ACCIÓN FARMACOLOGICA

### 2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España.

Prasugrel, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) (p.ej. angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [AI/IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST ([IMEST]) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada.

## **2.2. Posología y forma de administración.**

Se inicia el tratamiento con una dosis de carga de 60 mg y se continúa con 10 mg al día. Los pacientes tratados con prasugrel deben tomar AAS (de 75 a 325 mg al día). Se recomienda un tratamiento de hasta 12 meses a menos que esté clínicamente indicada la retirada del tratamiento antiagregante.

En pacientes mayores de 75 años no se recomienda el uso de prasugrel, tienen mayor riesgo de hemorragias y una mayor exposición al metabolito activo. Si tras una valoración individual del beneficio / riesgo se estima la utilización en mayores de 75 años debe usarse la dosis de carga de 60 mg y una dosis diaria reducida de 5 mg.

Los pacientes con peso <60 kg tienen también un aumento en la exposición al metabolito activo y un aumento del riesgo de hemorragia, por lo que debe administrarse una dosis de carga de 60 mg y una dosis diaria reducida de 5 mg.

La seguridad y eficacia de la dosis de 5 mg no se ha evaluado de forma prospectiva.

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal o hepática es limitada. No obstante, según la ficha técnica no es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia renal, ni en insuficiencia hepática leve a moderada. La utilización está contraindicada en insuficiencia hepática grave.

No está recomendado su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

## **2.3. Mecanismo de acción.**

Prasugrel es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y<sub>12</sub> de los receptores ADP de las plaquetas. Debido a que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de complicaciones tromboticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria puede producir una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares tales como la muerte, infarto de miocardio o ictus.

## **2.4. Farmacocinética.**

Prasugrel es un profármaco y es rápidamente metabolizado a un metabolito activo y a metabolitos inactivos. La exposición (AUC) del metabolito activo tiene una variabilidad de moderada a baja interindividual (27 %) e intraindividual (19 %).

La absorción y el metabolismo al compuesto activo son rápidos, alcanzando la concentración máxima (C<sub>max</sub>) del metabolito activo a los 30 minutos aproximadamente. El AUC del metabolito activo no se ve afectado por la ingesta de una comida rica en grasas y altamente calórica, pero la C<sub>max</sub> disminuyó en un 49% y el T<sub>max</sub> se incrementó en 0,5-1,5h. Puede administrarse independientemente de las comidas; sin embargo, la administración de una dosis de carga de prasugrel en situación de ayunas puede producir un comienzo de la acción mucho más rápido.

El metabolito activo presenta una unión a la albúmina sérica: 98 %.

Prasugrel no se detecta en plasma tras su administración oral, es hidrolizado rápidamente en el intestino a una tiolactona, la cual se convierte en el metabolito activo a través del citocromo P450, principalmente por el CYP3A4 y CYP2B6 (y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19). El metabolito activo es metabolizado por S-metilación o conjugación con cisteína a dos componentes inactivos. La variación genética en los CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19 no afectó de manera relevante la farmacocinética de prasugrel ni la inhibición de la agregación plaquetaria.

La eliminación en forma de metabolitos activos es vía renal: 68% y vía fecal: 26%. La semivida de eliminación del metabolito activo es de 7,5 h (2-15 h).

En ancianos el AUC del metabolito activo fue un 19% mayor en pacientes  $\geq 75$  años de edad, comparado con sujetos  $< 75$  años.

En pacientes con peso corporal  $< 60$  kg el AUC del metabolito activo resultó un 30-40% más alto.

En insuficiencia renal la Cmax y la AUC del metabolito activo disminuyeron en un 51% y en un 42%, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal en fase terminal, aunque los efectos farmacológicos no se vieron modificados.

En insuficiencia hepática grave no se ha estudiado la farmacocinética.

### **3. EFICACIA**

El ensayo clínico pivotal del que se derivan las condiciones de autorización de Prasugrel es el ensayo TRITON-TIMI 38 (Wiviott, 2007). Es un ensayo clínico que incluye 13.608 pacientes, de fase III, internacional, multicéntrico (707 hospitales en 30 países), aleatorizado, con asignación estratificada por tipo de síndrome coronario, doble ciego, con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, controlado con clopidogrel en pacientes con SCA (AI/IMSEST con un riesgo en la escala de TIMI  $\geq 3$  o IMEST) y tratados con ICP. Los criterios de exclusión más importantes fueron aumento del riesgo de hemorragia, anemia, trombocitopenia, historia de hallazgos patológicos intracraneales, o el uso de cualquier tienopiridina plazo de 5 días. El análisis se realiza por intención de tratar.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a ser tratados con clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg/día) o prasugrel (60 mg de carga y 10 mg/día de mantenimiento); ambos asociados a AAS a dosis diarias de 75-162 mg. La dosis de carga fue administrada en cualquier momento desde la aleatorización hasta 1 hora después de salir del laboratorio del cateterismo. La duración media del tratamiento fue de 14,5 meses.

El objetivo primario es determinar si prasugrel es superior a clopidogrel (combinados con AAS) en el tratamiento de pacientes con SCA sometidos a ICP, determinado por una reducción en la variable combinada de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio no fatal (IM), o ictus no fatal durante un seguimiento de 15 meses. Como objetivos secundarios:

1) Combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal ó ACV no fatal a 30 y a 90 días. 2) Combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal ó revascularización urgente del vaso tratado (RUVT) a 30 y 90 días. 3) Trombosis de stent 4) Combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal ó reingreso por síndrome coronario agudo. Análisis adicionales pre-especificados incluyeron la tasa de la variable primaria desde la aleatorización hasta el día 3 y desde el día 3 hasta el final del estudio.

**Crterios de valoración principal y componentes en el Análisis Primario del ensayo TRITON**

Eventos tras 15 meses de seguimiento en todos los pacientes (mediana de seguimiento 14,5 meses)

	Prasugrel + AAS	Clopidogrel + AAS	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
<b>Toda la población con SCA</b>	<b>N=6813</b>	<b>N=6795</b>			
Variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal)	9,4%	11,5%	0,812 (0,732; 0,902)	48 (32;93)	<0,001
Muerte causa CV	2,0%	2,2%	0,886 (0,701; 1,118)		0,307
IM no fatal	7,0%	9,1%	0,757 (0,672; 0,853)	48 (33;84)	<0,001
Ictus no fatal	0,9%	0,9%	1,016 (0,712; 1,451)		0,93
<b>AI/IMSEST</b>	<b>N=5044</b>	<b>N=5030</b>			
Variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal)	9,3%	11,2%	0,820 (0,726; 0,927)	53 (32;140)	0,002
Muerte causa CV	1,8%	1,8%	0,979 (0,732; 1,309)		0,885
IM no fatal	7,1%	9,2%	0,761 (0,663; 0,873)	48 (32;97)	<0,001
Ictus no fatal	0,8%	0,8%	0,979 (0,633; 1,513)		0,922
<b>IMEST</b>	<b>N=1769</b>	<b>N=1765</b>			
Variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal)	9,8%	12,2%	0,793 (0,649; 0,968)	42 (22;296)	0,019
Muerte causa CV	2,4%	3,3%	0,738 (0,497; 1,094)		0,129
IM no fatal	6,7%	8,8%	0,746 (0,588; 0,948)	48 (26;296)	0,016
Ictus no fatal	1,2%	1,1%	1,097 (0,590; 2,040)		0,77

Fuente: Ficha técnica de Eficent (1). Calculado NNT a partir de la incidencia de eventos de la tabla.

El estudio TRITON-TIMI 38 ha demostrado una reducción del riesgo de un resultado combinado de muerte por cualquier causa de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal a los 15 meses de tratamiento, de un 11,5% en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel y de hasta un 9,4% en el grupo de pacientes tratados con prasugrel. Esta reducción también se observa tanto en el grupo de pacientes con AI/IMSEST (clopidogrel 11,2%, prasugrel 9,3%), como en el grupo de pacientes con IMEST (clopidogrel 12,2%, prasugrel 9,8%). Los mejores resultados en el resultado combinado de prasugrel frente a clopidogrel son debidos a la menor incidencia de IM no fatal, parte de estos infartos no se han manifestado clínicamente, sino como hallazgos analíticos, elevaciones de la concentración plasmática de enzimas que evidencian daño tisular durante el periodo próximo a la ICP.

En el análisis pre-especificado de tiempo para la valoración de la variable principal se observó mayor eficacia en el primer punto, 3 días (clopidogrel 5,6%, prasugrel 4,7%), y persistió durante el periodo de seguimiento.

**Crterios de valoración secundarios clave en el ensayo TRITON**

Eventos tras 15 meses de seguimiento en todos los pacientes (mediana de seguimiento 14,5 meses)

	Prasugrel + AAS	Clopidogrel + AAS	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
	<b>N=6813</b>	<b>N=6795</b>			
Muerte por cualquier causa	3,0%	3,2%	0,95 (0,78-1,16)		0,64
Muerte de causa CV, IM no mortal o revascularización urgente del vaso diana	10,0%	12,3%	0,81 (0,73-0,89)	46 (31;88)	<0,001
Muerte por cualquier causa, IM no mortal o ictus no mortal	10,7%	12,7%	0,83 (0,75-0,92)	52 (33;113)	<0,001
Revascularización urgente del vaso diana	2,5%	3,7%	0,66 (0,54-0,81)	88 (59;173)	<0,001
Muerte por causa CV, IM no mortal, ictus no mortal o rehospitalización por isquemia	12,3%	14,6%	0,84 (0,76-0,92)	47 (31;101)	<0,001
Trombosis del stent definida o probable	1,1%	2,4%	0,48 (0,36-0,64)	92 (66;148)	<0,001

Fuente: Ensayo TRITON (2). Calculado NNT a partir del número de eventos de la tabla.

El análisis de las variables secundarias mostró un beneficio significativo para prasugrel frente a clopidogrel en trombosis del stent probable o definida al final del ensayo; combinado de muerte cardiovascular, IM no-mortal, o revascularización urgente del vaso diana a los 30 y 90 días; combinado de muerte por cualquier causa, IM no mortal, o ictus no mortal hasta el final del ensayo; combinado de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal o rehospitalización por un evento isquémico cardíaco hasta el final del ensayo. El análisis de los casos de muerte por cualquier causa no mostró ninguna diferencia significativa entre prasugrel y clopidogrel en toda la población con SCA, en la población con AI/IMSEST, ni en la población con IMEST.

**Valoración de la variable principal (muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal) en DM**

Eventos tras 15 meses de seguimiento en todos los pacientes (mediana de seguimiento 14,5 meses)

	Prasugrel + AAS	Clopidogrel + AAS	HR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
Diabéticos (N=3146)	12,2%	17,0%	0,70 (0,58-0,85)	21 (14;43)	<0,001
No diabéticos (N=10462)	9,2%	10,6%	0,86 (0,76-0,98)	71 (39;377)	<0,02

Fuente: Ensayo TRITON (2). Calculado NNT a partir de la incidencia de eventos de la tabla.

En el análisis post-hoc del grupo de pacientes diabéticos del ensayo TRITON-TIMI 38 se observan disminuciones significativas en las variables combinadas primaria y secundarias mayores en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos. No obstante, tal como indican los autores<sup>4</sup> debe considerarse que la aleatorización en el ensayo no estaba estratificada por tipo y estado de los diabéticos, con lo cual estos resultados deben considerarse exploratorios.

Igualmente en el análisis post-hoc se identifican tres grupos de pacientes en los que hay menos eficacia y mayores niveles absolutos de hemorragia que en la cohorte general. Estos grupos incluyen pacientes con edad >75 años, pacientes con peso corporal <60 Kg y pacientes con historial de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previo.

**4. SEGURIDAD.**

**4.1 Reacciones adversas.**

La seguridad en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a una ICP fue evaluada en el ensayo TRITON-TIMI 38. En el estudio se contabilizan 14 pérdidas de seguimiento (0,1%) y el tratamiento fue interrumpido debido a efectos adversos en 490 pacientes (7,2%) del grupo de prasugrel y 435 (6,4%) del grupo de clopidogrel.

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del medicamento en estudio para ambos medicamentos (2,5 % para prasugrel y 1,4 % para clopidogrel). La fibrilación auricular y el rash fueron los eventos no hemorrágicos más frecuentes que causaron abandono del estudio, pero la incidencia entre ambos grupos fue similar.

tabla 4

**Crterios de valoración de la seguridad (hemorragia / neoplasias) en el ensayo TRITON**

Eventos tras 15 meses de seguimiento en todos los pacientes (mediana de seguimiento 14,5 meses)

	Prasugrel + AAS	Clopidogrel + AAS	HR (IC95%)	NNH (IC95%)	p
<b>Toda la población con SCA</b>	<b>6741</b>	<b>6716</b>			
Hemorragia mayor TIMI no relacionada con el IDAC	2,4%	1,8%	1,32 (1,03-1,68)	195 (103;1970)	0,03
Hemorragia mayor TIMI no relacionada con el IDAC amenazante para la vida	1,4%	0,9%	1,52 (1,08-2,13)	234 (130;1201)	0,01
Mortal	0,4%	0,1%	4,19 (1,58-11,11)	422 (260;1125)	0,002
No mortal	1,1%	0,9%	1,25 (0,87-1,81)		0,23
Hemorragia mayor o menor TIMI	5,0%	3,8%	1,31 (1,11-1,56)	95 (58;252)	0,002
Hemorragia con necesidad de transfusión	4,0%	3,0%	1,34 (1,11-1,63)	110 (67;314)	<0,001
Hemorragia mayor TIMI relacionadas con el IDAC (*)	13,4%	3,2%	4,73 (1,90-11,82)	10 (6;21)	<0,001
Neoplasias en el colon	0,2%	0,1%	3,24 (1,06-9,93)	750 (395;7463)	0,03

Fuente: Ensayo TRITON (2). Calculado NNH a partir de la incidencia de eventos de la tabla.

(\*) número total de pacientes fueron los pacientes que han recibido una dosis de prasugrel (n=179) o clopidogrel (n=189) antes del IDAC

La incidencia de hemorragia mayor TIMI no relacionada con Injerto de Derivación de la Arteria Coronaria (IDAC), incluyendo aquellas que pusieron la vida en peligro y las que produjeron la muerte, al igual que la de hemorragia menor TIMI, fue estadística y significativamente mayor en sujetos tratados con prasugrel comparado con clopidogrel en las poblaciones de AI/IMSEST y en la de todos los SCA. No se vio ninguna diferencia significativa en la población con IMEST.

Los pacientes mayores de 75 años, pacientes de peso corporal menor que 60 Kg y pacientes con historia de Accidente Isquémico Transitorio (AIT) o ictus presentan menos niveles de eficacia y mayores niveles de hemorragia que en la cohorte general.

tabla 5

**Tasas de hemorragia TIMI mayor o menor no relacionada con IDAC**

	Prasugrel	Clopidogrel
<b>Edad</b>		
> 75 años (N=1.785)	9,0% (1,0% mortal)	6,9% (0,1% mortal)
< 75 años (N=11.672)	3,8% (0,2% mortal)	2,9% (0,1% mortal)
<b>Peso</b>		
< 60 kg (N=664)	10,1% (0% mortal)	6,5% (0,3% mortal)
> 60 kg (N=12.672)	4,2% (0,3% mortal)	3,3% (0,1% mortal)
<b>Peso y edad</b>		
> 60 kg y < 75 años	3,6% (0,2% mortal)	2,8 % (0,1% mortal)

Fuente: Ficha técnica EfiEnt.

En el grupo de pacientes con historia de AIT o ictus, los pacientes tratados con prasugrel tienen una incidencia mas elevada de hemorragias mayores e ictus, incluyendo hemorragia intracraneal que los pacientes tratados con clopidogrel.

**Pacientes con historial de AIT o ictus**

	<b>Prasugrel</b>	<b>Clopidogrel</b>
<b>Historial de AIT o ictus</b>		
SI (N=518)	6,5 % (2,3 % ICH)	1,2 % (0 % ICH)
NO (N=13.090)	0,9 % (0,2 % ICH)	1,0 % (0,3 % ICH)

Fuente: Ficha técnica Efiect. ICH (Hemorragia intracraneal)

La frecuencia de neoplasias fue mayor en el grupo prasugrel que en el grupo clopidogrel, siendo las colorrectales las que constituyeron la mayor parte de la diferencia entre grupos. Queda pendiente de dilucidar si se trata de un artefacto o si existe relación de causalidad con prasugrel.

#### 4.2 Contraindicaciones y precauciones.

Prasugrel esta contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, hemorragia patológica activa, historia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) e insuficiencia hepática grave (Clase C de la escala Child Pugh).

Los principales criterios de exclusión en el ensayo TRITON incluyeron un incremento del riesgo de hemorragia, anemia, trombocitopenia e historia de hallazgos intracraneales patológicos. Se encuentran dentro de los grupos con un riesgo de hemorragia incrementado, y por tanto debe valorarse el balance beneficio - riesgo:

- Pacientes  $\geq$  75 años.
- Con una propensión a hemorragia (ej. debido a un trauma reciente, cirugía reciente, hemorragias gastrointestinales recientes o recurrentes, o úlcera péptica activa).
- Con un peso corporal <60 kg. En estos pacientes, no se recomienda la dosis de mantenimiento de 10 mg. Se debe emplear una dosis de mantenimiento de 5 mg.
- Con la administración concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, incluyendo anticoagulantes orales, clopidogrel, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y fibrinolíticos.

En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada la experiencia con prasugrel es limitada. Debido a que estos pacientes pueden presentar un riesgo incrementado de hemorragia debe emplearse con precaución.

No hay datos acerca de la seguridad y la efectividad del uso de prasugrel en embarazadas. Se desconoce si prasugrel se excreta en la leche materna, pero los estudios en animales han mostrado que puede eliminarse por esta vía, por lo que no es recomendable el uso de prasugrel durante el periodo de lactancia.

#### 4.3. Interacciones.

La administración conjunta de prasugrel y ketoconazol no afectó a la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel o al AUC y Tmax del metabolito activo de prasugrel, aunque disminuyó la Cmax. Por tanto, no se prevé que los inhibidores del CYP3A tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética de prasugrel. Tampoco inductores

enzimáticos como rifampicina modifican de forma significativa la farmacocinética de prasugrel.

La administración de prasugrel con otros fármacos que afecten a la coagulación debe hacerse con cautela por la posible potenciación de efectos.

En relación a la interacción de clopidogrel y prasugrel con IBP, las últimas alertas hacen referencia únicamente a la interacción entre clopidogrel y omeprazol y esomeprazol. Un análisis de los datos del ensayo TRITON-TIMI 3811 no pudo poner de manifiesto la asociación entre el uso conjunto de IBP y prasugrel con la pérdida de efecto terapéutico, no obstante, el diseño del ensayo no estaba pensado para medir tal resultado y es posible que la muestra fuera pequeña para detectar diferencias, por lo que hay que ser cautos cuando se asocien IBP y prasugrel y esperar a la realización de nuevos trabajos.

## 5.- ANÁLISIS ECONÓMICO

Existen varios estudios publicados de coste utilidad<sup>13,14,15</sup>, coste efectividad<sup>16</sup> e impacto presupuestario<sup>17,18,19</sup>, de los cuales la mayor parte coinciden en señalar la mayor eficiencia de prasugrel comparado con clopidogrel. La mayoría de ellos son comunicaciones a congresos o provienen de análisis de otros sistemas sanitarios que difícilmente pueden extrapolarse a nuestro ámbito.

En el entorno de la evaluación de costes es necesario contemplar la variabilidad de precios de Iscover / Plavix y Clopidogrel EFG.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Prasugrel Efient® 10mg Efient® 5mg	Clopidogrel Plavix® / Iscover®	Clopidogrel EFG Clopidogrel EFG
Precio unitario (PVP+IVA)	Comp 10 mg: 2,26 € Comp 5 mg: 2,06 €	Comp 75 mg: 2,06 €	Comp 75 mg (c/28): 0,98 €
DDD	10 mg	75 mg	75 mg
Coste DDD	2,26 €	2,06 €	0,98 €
Coste tratamiento año	824,90 €	751,90 €	357,70 €

Datos obtenidos de Portalfarma.com/BOT+ (23/08/2010)

Datos de consumo de clopidogrel en la Región de Murcia.

Clopidogrel	Nº pacientes SMS	Nº Envases SMS	Importe real SMS
2009	20.604	186.381	10.748.223€

Comparación de costes del tratamiento estimando la posible sustitución en la prescripción.

	Real Clopidogrel 2009	Estimado Prasugrel	Estimado Clopidogrel EFG	Diferencia máxima
Importe 186.381 envases	10.748.223 €	11.794.189,68 €	5.114.294,64 €	6.679.895,04 €

## 6.- CONCLUSIONES

- Prasugrel asociado a AAS es una alternativa frente a clopidogrel asociado a AAS en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea. Aunque muestra eficacia superior a clopidogrel en algunas variables del estudio, también ha mostrado una menor seguridad por una mayor incidencia de hemorragia o sangrado, por lo que debe ser utilizado con cautela.
- Prasugrel ha demostrado ser más eficaz que clopidogrel en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA sometidos a ICP a lo largo de un seguimiento de 15 meses. Los mejores resultados de la variable principal (muerte de origen CV + IM no fatal + ACV) en beneficio de prasugrel son a costa únicamente de la disminución en la incidencia de IM no fatal.
- Se debe evitar prasugrel en pacientes con historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), hemorragias activas, alteraciones hepáticas graves o hemorragias de alto riesgo que puedan superar los beneficios del fármaco.
- Los pacientes mayores de 75 años y los pacientes con menos de 60 kg presentan un mayor riesgo de hemorragias con prasugrel, por lo que debe evaluarse seriamente la relación riesgo/beneficio. Su uso no está recomendado, pero en caso de utilizar prasugrel en estos pacientes se debería administrar una dosis de 5 mg, aunque no hay datos clínicos que avalen la eficacia del fármaco a esta dosis.
- Prasugrel en combinación con AAS podría considerarse como una opción de tratamiento para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con SCA que van a sufrir una ICP cuando:
  - o Es necesaria una ICP inmediata para pacientes con IMEST (considerando como ventaja potencial que el inicio de la actividad antiplaquetaria fue más rápido y consistente con prasugrel que con clopidogrel) o
  - o ha ocurrido una trombosis del stent en pacientes tratados con clopidogrel (pacientes que no responden adecuadamente a la dosis de clopidogrel) o
  - o en pacientes diabéticos.
- Prasugrel es un fármaco con ventajas potenciales de efectividad en algunos grupos de pacientes, pero también con un perfil de efectos adversos graves desfavorable. La escasa experiencia clínica, junto con las limitaciones establecidas en la selección de pacientes para los ensayos clínicos, hacen que sean necesarios más estudios y estar atentos a la evolución de la seguridad durante la fase de post-comercialización para poder establecer de manera fiable los grupos de pacientes en los cuales la relación riesgo / beneficio pueda ser claramente favorable.

## 7.- BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica prasugrel, EFIENT®. Disponible en [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [acceso: 23/08/2010].
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
3. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
4. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353-63
6. Nuevos Principios Activos: Revisión 2009. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2010; 34 (1): 15-16.
7. Australian National Prescribing Service. Prasugrel (Efient) for acute coronary syndrome in people undergoing percutaneous coronary intervention. Disponible en: <http://www.nps.org.au>.
8. Nuevos productos. Prasugrel. *Panorama Actual Med* 2009; 33 (329): 1189-1196.
9. MTRAC. Verdict & summary. Efient® for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention. March 2010
10. Evaluación riesgo / beneficio: Prasugrel. Información farmacoterapéutica de la Comunitat Valenciana. 2010; 2 (5).
11. Unger EF. Weighing benefits and risks--the FDA's review of prasugrel. *N Engl J Med* 2009(10); 361: 942-5.
12. Prasugrel (Efient®) Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. BORRADOR.. Disponible en <http://genesis.sefh.es/>. Acceso versión 27/07/2010.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. NICE technology appraisal guidance 182. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA182/Guidance/pdf/English>. Version 28 octubre 2009.
14. Davies A, Sculpher M, Schmitt C et al. Prasugrel cost-effective relative to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention from the perspective of the UK national health service. a model based analysis. *Value Health* 2009; 12: A329.
15. Davies A, Sculpher M, Schmitt C et al. Is prasugrel cost-effective relative to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention from the perspective of the German health care system? A model based analysis. *Value Health* 2009; 12: A331.
16. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010; 121: 71-9.
17. Mauskopf J, Graham JB, Bae JP, Gaich C. Impacto of including prasugrel on the formulary for patients who undergo percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Value Health* 2009; 12: A322.
18. Chevreul K, Granados D, Wang K et al. Budget impact model for determining the hospital costs of introducing prasugrel for the long term treatment of acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention in France. *Value Health* 2009; 12: A323.
19. Costi M, Huete T, Dilla T. Impacto presupuestario de prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea. *Gac Sanit*. 2010; 24(Espec Congr 1):71-72.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

La evaluación y clasificación del medicamento estudiado se ha realizado con la información disponible hasta el momento de la edición de este documento.

**Comité editorial:** Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Francisco Valiente Borrego, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

---

Versión extendida de la Hoja de Evaluación de Medicamentos editada por el Servicio Murciano de Salud.

ISSN: 1887-228X

Depósito Legal: D.L. 1818-2006

Diseño y Maquetación: Comité editorial y Publicidad Líquida