





PRASUGREL (EFIENT® / DAIICHI SANKYO ESPAÑA / LILLY S.A.)

Presentación	Grupo terapéutico				
CN 662709 comp recub 5mg E/28 PVL= 55,46 €	B01AC : ANTIAGREGANTES				
CN 662710 comp recub 10mg E/28 PVL= 60,94 €	PLAQUETARIOS (EXCL. HEPARINA)				
Excipientes	Naturaleza del recipiente				
Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, hipromelosa, estearato de magnesio. Cubierta pelicular: Lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, talco.	Blíster de aluminio				
Período de validez	Estabilidad				
2 años	-				
Solicitado por	Dr. Antonio Salvador Sanz (Jefe Servicio Cardiología)				
Fecha solicitud	27/07/2010				
Fecha autorización en España	25/02/2009				
Intercambio terapéutico por/de	CLOPIDOGREL				

Estructura y mecanismo de acción

Prasugrel es una nueva tienopiridina que, al igual que su alternativa terapéutica clopidogrel, inhibe la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y₁₂ de los receptores ADP de las plaquetas^{1,2}.

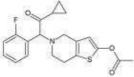


Fig. 1 Estructura de prasugrel

Indicaciones y posología

En la tabla 1 se relacionan las indicaciones y la pauta posológica de prasugrel y de clopidogrel.

Principio activo	Indicación	Dosis
Prasugrel	Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio (IM) sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada (ICP)	D _{carga} = 60mg (día 1) D _{mant.} = 5-10mg/día
Clopidogrel	Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en: - Pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica	D _{carga} = 300mg (día 1) D _{mant.} = 75mg/día

Fecha: Julio 2011 Acta №: 073







Selección de medicamentos

establecida

- Pacientes que presentan un síndrome coronario agudo (SCA):
 - SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una ICP, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS)
 - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS

Tabla 1. Comparativa de indicación y pauta posológica de prasugrel y clopidogrel Datos obtenidos a partir de la ficha técnica de ambas formulaciones

Pacientes ≥ 75 años

No está recomendado el uso en este tipo de pacientes. En el caso de ser necesaria su administración, se comenzará con una dosis de carga de 60mg seguida de la administración de 5mg/día. Estos pacientes presentan una sensibilidad mayor al riesgo de hemorragias y se encuentran más expuestos al metabolito activo prasugrel. La evidencia para la dosis de 5mg se basa en el farmacodinámico/farmacocinética, pero no se dispone de evidencia clínica que lo justifique.

Pacientes con peso <60Kg

No está recomendada la administración de dosis de 10 mg/día, por el mayor riesgo de sangrado de estos pacientes y la mayor exposición al metabolito activo con esta dosis. La dosis de mantenimiento a administrar debe de ser de 5 mg/día. Aún así, no se ha evaluado de forma prospectiva la seguridad y la eficacia esta dosis.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos que presenten una enfermedad renal en fase terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B de la escala Child-Pugh)

Niños y adolescentes

Prasugrel no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la

ausencia de datos sobre seguridad y eficacia².

Farmacocinética

Prasugrel presenta una absorción oral más rápida que clopidogrel, alcanzándose un pico aproximadamente a los 30 minutos frente a los 45 de clopidogrel. Se estima que la dosis absorbida es de alrededor del 78%.

Una vez en intestino, prasugrel es rápidamente metabolizado a una tiolactona inactiva. Este producto será metabolizado a su vez, a nivel hepático, mediante el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2B6 principalmente) para dar lugar a una serie de metabolitos. El único metabolito activo de prasugrel (R138727) se fija en un 98% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y es inactivado vía hepática por S-metilación o por conjugación con cisteína.

Aproximadamente el 68% de la dosis de prasugrel se excreta por la orina y el 27% en las heces, como metabolitos inactivos^{1,2,3,4,5}. El metabolito activo tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 7 y 8 horas (rango: 2-15 horas) y no parece modificarse ni en insuficiencia renal⁶ ni en insuficiencia hepática moderada⁷.

En pacientes ≥ 75 años, el área bajo la curva (AUC) es un 19% mayor que en el resto de pacientes. Esto indica una mayor exposición al metabolito activo y como consecuencia un mayor riesgo de padecer







hemorragias. De manera similar, los pacientes con peso < de 60Kg presentan un AUC un 30-40% superior, generando mayores riesgos de hemorragias que la población con peso superior⁴.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con prasugrel son aquellas relacionadas con su acción farmacológica: hemorragias tanto mayores como menores que en algunas ocasiones pueden comprometer la vida del paciente, epistaxis, anemia, hematomas, hematuria, equimosis, etc^{1,8}.

Análisis de la evidencia disponible

En un estudio abierto y cruzado de fase I (n=68) en el que se comparó la magnitud y consistencia de la inhibición de la agregación plaquetar tras la administración de una dosis de carga de prasugrel (60mg) y clopidogrel (300mg), se evidenció una mayor inhibición de la agregación por parte de prasugrel a concentraciones tanto de 5µmol/L (84,1%±9,56% vs 48,9±27%) como de 20µmol/L (78,8%±9,2% vs 35%±24,5%) (p<0,01) La variabilidad de respuesta frente a la agregación fue mayor en el caso de clopidogrel, presentando prasugrel un efecto más consistente. A su vez, el tiempo para el comienzo de la acción fue significativamente menor para el caso de prasugrel (tiempo medio para alcanzar el 20% de agregación: 30 min. vs 1,5 horas) Ambos tratamientos obtuvieron diferencias en cuanto a los efectos adversos9.

En un análisis post hoc que englobó tres estudios en fase I que habían obtenido resultados similares, se evaluó la rapidez de comienzo de la acción antiagregante en pacientes tratados con prasugrel, clopidogrel ambos fármacos. Los resultados fueron significativamente favorables a prasugrel tanto en la menor variabilidad de la respuesta, el menor tiempo de respuesta la mayor У

consistencia de la misma. En el caso de clopidogrel, hubo una baja presencia de no respondedores, inexistente en el caso de prasugrel¹⁰.

Existen dos ensayos en fase II de prasugrel frente a clopidogrel (JUMBO-TIMI 26 y PRINCIPLE-TIMI 44) en pacientes con ICP programada. En el primero se evaluó la seguridad de dosis crecientes de prasugrel (diferentes regimenes que englobaron dosis bajas (40mg inicio-7,5mg/día), medias (60mg inicio-10mg/día) y altas (60mg inicio-15mg/día)) en 904 pacientes sometidos a ICP electiva y urgente de forma comparativa frente a clopidogrel a las dosis habituales utilizadas en práctica clínica. El resultado de eficacia fue la disminución no significativa en la incidencia de efectos adversos cardiovasculares con prasugrel. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas en la aparición de hemorragia mayor o menor TIMI y en aquellas hemorragias asociadas a cirugía de bypass de la arteria coronaria (CABG) El segundo fue un estudio cruzado que comparó la inhibición de la agregación plaquetaria con prasugrel (60 mg dosis de carga y 10 mg dosis de mantenimiento) frente a dosis altas de clopidogrel (600 mg de dosis de carga y 150 mg de dosis de mantenimiento) en 201 pacientes. La conclusión fue una inhibición de la plaquetar rápida, agregación más consistente y potente por parte de prasugrel, con tolerancia similar al fármaco en ambos grupos^{5,11}.

En el ensayo TRITON-TIMI 38 (fase III) basado en la comparación de dosis habituales de prasugrel frente a clopidogrel, se objetivó una reducción significativa de la variable primaria compuesta (muerte por causa cardiovascular, IM no fatal e ictus no fatal) que favoreció a prasugrel con un HR: 0,81 (IC 95%: 0,73-0,90) Los resultados se pueden consultar en la tabla 2. En el desglose de la variable compuesta, se observa que este resultado sólo beneficia significativamente a la población de pacientes que han sufrido infarto IM no mortal. no así а las cardiovasculares y al ictus no mortal. Por







Selección de medicamentos

otra parte, si parece existir un <u>beneficio</u> <u>mayor por parte de prasugrel en pacientes</u> <u>diabéticos (HR: 0,7 p<0,001)</u> y en aquellos en tratamiento combinado o no con antagonistas de los receptores de glicoproteína Ilb/IIIa (0,79 p<0,001 y 0,84 p<0,03 respectivamente) En cuanto a su seguridad, se observó un <u>incremento</u>

significativo del riesgo de hemorragias en comparación con el tratamiento con clopidogrel, aunque la tasa de eventos graves no relacionados con hemorragia fue similar en ambos grupos. La siguiente tabla muestra los resultados de los principales criterios de valoración de seguridad.

Criterio de valoración	•	Clopidogrel ientes (%)	Coeficiente de riesgo (IC 95%)	Р
Hemorragia mayor TIMI no relacionada con CABG	146 (2,4)	111 (1,8)	1,32 (1,03-1,68)	0,03
 Amenazador para la vida 	85 (1,4)	56 (0,9)	1,52 (1,08-2,13)	0,01
Hemorragia mayor o menor TIMI	303 (5,0)	231 (3,8)	1,31 (1,11-1,56)	0,002

Criterios de valoración de hemorragia según Trombolisis in Myocardical Infarction (TIMI) en la cohorte general a los 15 meses

En el análisis post hoc, los tres grupos que no mostraron beneficio neto al ser tratados con prasugrel (pacientes con ictus previo o accidente isquémico transitorio, pacientes ≥ 75 años y aquellos con peso inferior a 60Kg) presentaron una tasa de sangrado más elevada que el resto de grupos. Otro resultado relevante de este estudio fue la reducción en aproximadamente un 50% del riesgo de trombosis del stent en el grupo de pacientes tratados con prasugrel, así como también una reducción superior al 30% de los casos de revascularización urgente. Sería necesario reseñar las limitaciones del estudio TRITON-TIMI 38, ya que pueden cambiar la interpretación de los resultados. En principio, la dosis de carga de clopidogrel recomendada por la guidelines para el tipo de pacientes incluidos en el estudio, es mayor a la utilizada en este ensayo, de manera que la diferencia de eficacia entre ambos tratamientos a estas altas dosis podría ser menor. Dosis de 600mg de clopidogrel han mostrado reducir significativamente el riesgo de IM durante la ICP sin riesgo adicional de sangrado. Por otra parte, se han excluido los pacientes con elevado riesgo de hemorragia, por lo que la presencia de sangrado con prasugrel podría ser aún más elevada si lo aplicásemos en nuestro medio¹².

Otro estudio similar (n=101), doble ciego, comparó el tratamiento con prasugrel (dosis de carga: 40mg y 60mg; dosis de mantenimiento: 5mg, 7,5mg, 10mg y 15mg) frente a clopidogrel (dosis de carga y mantenimiento: 300 У 75mg respectivamente) en pacientes tratamiento concomitante con aspirina. Aunque con las dosis de carga de prasugrel se evidenció una mayor inhibición de la agregación a las 2, 4 y 6 horas tras la administración, los efectos relativos al tratamiento fueron similares para todos los grupos. En la fase de mantenimiento, las dosis de 10 y 15mg de prasugrel resultaron significativamente mejores inhibición de la agregación tratamiento con clopidogrel en todos los tiempos medidos. Se evidenció, a su vez, una pequeña cantidad de pacientes no respondedores al tratamiento en el caso de clopidogrel. Los eventos adversos fueron similares o no significativos en todos los grupos¹³.

Una reciente revisión sostiene que clopidogrel presenta una variabilidad interpaciente no presente en las personas tratadas con prasugrel, con lo que estos pacientes se podrían beneficiar de un cambio de tratamiento a prasugrel. Esta variabilidad se basa en la existencia de polimorfismos a nivel del gen ABCB1 que codifican para la glicoproteína P, una

Fecha: Julio 2011 Acta Nº: 073







proteína multitransporte de fármacos que, en el caso de clopidogrel, da lugar a una reducción de la biodisponibilidad al limitar su absorción. A su vez, se indica una mayor rapidez y consistencia en la respuesta con prasugrel en pacientes tanto sanos como con enfermedad arterial coronaria estable y con SCA sometidos a ICP, en cualquiera de las dosis estudiadas (tanto carga como mantenimiento)¹¹

Por otro lado, se ha comprobado que el efecto farmacológico de prasugrel no se ve afectado por variaciones en los genes que codifican para el citocromo P (CYP) No ocurre así en el caso de clopidogrel, cuyo farmacológico у, consecuencia, la repuesta al tratamiento, se ven disminuidas por cambios en los genes que codifican para diferentes isoenzimas del CYP, especialmente en el caso de la isoforma CYP2C19 que es la que da lugar al metabolito activo del clopidogrel. Cambios en el fenotipo dan lugar a una menor exposición al metabolito activo traduciéndose en una disminución de respuesta farmacocinética farmacodinámica del fármaco. Esto origina la aparición de eventos cardiovasculares que no se presentarían en el caso de pacientes tratados con prasugrel^{3,4,14,15}

El ensayo más reciente (ACAPULCO, n=51) compara prasugrel (dosis de carga de 60mg y mantenimiento de 10mg) frente a clopidogrel (dosis de carga y mantenimiento: 900 y 75mg) en pacientes con SCA o angina inestable. Este estudio cruzado y doble-ciego concluye que prasugrel presenta una mayor inhibición de la agregación plaquetar que clopidogrel, medidos a los días 14 y 28 de tratamiento

(media de la máxima agregación plaquetar: 26,2% vs 39,1%) con menor tasa de no respondedores (2% vs $26\%)^{16}$

Si hacemos un cálculo del número de pacientes necesarios a tratar (NNT; IC 95%: 33-100) a partir de los resultados, obtenemos que por cada 49 pacientes tratados con prasugrel se evitará un evento (definido por la variable compuesta); mientras que por cada 195 pacientes tratados se producirá un sangrado mayor no relacionado con CABG en un paciente (NNH; IC 95%: 101-1001) Podemos decir que, por cada 1000 pacientes tratados con prasugrel en lugar de clopidogrel se evitarán 21 IM no fatales, pero se producirán 4 sangrados con compromiso vital, de los que 2 fallecerán. No obstante, en el informe de la FDA sobre prasugrel tienen en cuenta que los componentes de la variable combinada principal implican lesiones tisulares irreversibles resolución compensa el riesgo de eventos hemorrágicos¹⁷.

Estudio económico

La aproximación del coste se muestra en la tabla 3 con una comparativa del coste económico de prasugrel frente a su alternativa terapéutica disponible en el hospital, clopidogrel. En la tabla 4 se ha realizado un cálculo del coste del tratamiento de ambos fármacos para una estancia hospitalaria de siete días. Se ha tenido en cuenta también el coste de prasugrel en los grupos de riesgo (pacientes con edad ≥ 75 y con peso <60Kg)

Fecha: Julio 2011 Acta №: 073







Selección de medicamentos

	PVL Envase/Unitario
Clopidogrel comp 75mg E/50 (PLAVIX®)	99,04 € / 1,98 €
	61,03 €* / 1,22 €*
Clopidogrel comp 300mg E/30 (PLAVIX®)	204,3 € / 6,71 €
	158,40 €* / 3,17€*
Prasugrel comp 5mg E/28 (EFIENT®)	55,46 € / 1,98 €
Prasugrel comp 10mg E/28 (EFIENT®)	60,94 € / 2,18 €

Tabla 3.Coste de las presentaciones de clopidogrel (disponible en nuestro hospital) y prasugrel solicitado para inclusión

^{*}PVL al aplicar el descuento ofrecido por el laboratorio fabricante.

_		Coste	Coste total/paciente	Coste incremental	
CI ODIDOCDEI	Dosis inicio	6,71 € 3,17 € ^a	20,68 €		
CLOPIDOGREL	Dosis mantenimiento	13,87 € 8,54 ۻ	11,71 € ª	-	
	Dosis inicio	13,06 €	26,93 €⁵	7.62. <i>E</i>	
PRASUGREL	Dosis mantenimiento	13,87 € ^⁰ 15,23 € ^⁰	28,30 €°	7,62 € 16,59 € ^d	

Tabla 4.Comparativa del coste de ambos tratamientos para un periodo de estancia hospitalaria de una semana. Se incluyen tanto las dosis de carga como las de mantenimiento.

dCoste incremental para la dosis de 10mg/día aplicando el descuento del laboratorio fabricante de clopidogrel.

VARIABLE	Fármaco estudio	Fármaco control	NNT (IC 95%) Coste incremental	CEI
Variable combinada	Prasugrel	Clopidogrel -	49 (33-100)	373,38 € (251,46-762 €) 812,91 € (547,47-1659 €)*
IM no mortal	Flasuglei		47 (33-84)	358,14 € (251,46-640,08 €) 779,73 € (547,47-1393,56 €)*

Tabla 5. Coste eficacia incremental para una semana de tratamiento a la dosis usual de 10mg/día. Datos referentes al ensayo TRITON-TIMI 38.

Según los datos de eficacia del ensayo TRITON-TIMI 38 y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se beneficie del mismo, el coste adicional estimado es de 373,38 €.

El análisis coste efectividad publicado nos muestra una comparativa entre prasugrel y clopidogrel englobando los costes de tratamiento por paciente y día, los de hospitalización y rehospitalización, el pago de los servicios médicos y de los procedimientos realizados y el tratamiento de problemas asociados al uso de los

fármacos (sangrados, reinfarto. ICP,...) reintervención de Las complicaciones hemorrágicas y de los procedimientos relacionados aparición de IM fueron calculados teniendo en cuenta el coste asignado en el ensayo REPLACE-2 (estudio comparativo de bivalirudina frente a heparina e inhibidores de la glicoproteina IIb/IIIa en la reducción de la aparición de eventos cardiovasculares isquémicos en pacientes sometidos a ICP) El resto, sin incluir el coste de los fármacos comparados, se obtuvo de los registros de los pacientes de 8 de los países incluidos

Fecha: Julio 2011 Acta Nº: 073

^aCoste al aplicar el descuento ofrecido por el laboratorio fabricante.

^bPara dosis de 5mg/día (pacientes ≥ 75 y/o <60Kg de peso)

^cDosis de 10mg/día (resto de pacientes)







Selección de medicamentos

en el ensayo TRITON-TIMI 38. Consideraron como variable principal el coste incremental por año de vida ganado. Aunque el coste asociado al tratamiento de hemorragias es superior al de IM, el coste medio de hospitalización resultó similar en ambos grupos. A su vez, prasugrel se asoció a una menor incidencia IM e ICP. En

el análisis coste-efectividad, el tratamiento con prasugrel frente a clopidogrel para una media de seguimiento de 14,7 meses, dio lugar a un disminución del coste en 221 dólares e incrementó la esperanza de vida en 0,102 años. Los resultados de este informe se pueden consultar en la tabla 6¹⁸.

	Prasugrel,	Clopidogrel,	ΔP-C,	
	\$	\$	\$	95% CI
Total index hospitalization costs	19 740	19 752	-12	-174 - 156
Total rehospitalization costs	4465	4982	-517	-1040 - -25
Rehospitalization costs through 30 d	1064	1270	-206	-430 - 8
Total costs through 30 d	20 804	21 022	-218	-508 - 85
Rehospitalization costs, 31 d through end of follow-up	3401	3712	-311	-769 - 131
Total hospitalization costs	24 205	24 734	-530	-10669
Study drug costs	1862	1554	308	269-347
Total costs	26 067	26 288	-221	-759 - 299

Tabla 6. Comparativa de los costes asociados al tratamiento con prasugrel y clopidogrel

En un análisis coste-efectividad similar ajustado a un modelo español, prasugrel resultó ser más coste-efectivo frente a clopidogrel asumiendo el coste de los fármacos, de los tratamientos asociados, del sangrado y de la rehospitalización¹⁹.

Otro análisis simuló una cohorte de 1000 pacientes con SCA sometidos a ICP y calculó los costes asociados al tratamiento prasugrel frente a clopidogrel basándose en el estudio TRITON-TIMI 38 y teniendo en cuenta el coste del fármaco, el coste del IAM no mortal, de la revascularización urgente y el coste del sangrado tanto mayor como menor con el fin de analizar el impacto presupuestario de la introducción de prasugrel en el Sistema Nacional de Salud de España. Los resultado fueron favorables a prasugrel con un ahorro anual de 111,66 €/paciente tratado con prasugrel en lugar de clopidogrel²⁰.

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - o Libre: Prasugrel and clopidogrel
 - o Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Prasugrel es una tienopiridina con actividad antiagregante plaquetaria cuya indicación es la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA sometidos a ICP primaria o aplazada.

Prasugrel presenta un efecto más rápido, potente y estable de la inhibición de la agregación plaquetar que su alternativa terapéutica clopidogrel. Esto se relaciona con una menor variabilidad en la respuesta a la agregación y, como consecuencia, un

Fecha: Julio 2011 Acta Nº: 073







mejor control del fármaco y una mayor respuesta al tratamiento. Si bien, los efectos adversos de tipo hemorrágico observados se manifiestan en mayor medida en el caso de prasugrel, obteniendo un mayor riesgo de sangrado que en algunos casos puede ser mortal.

En el ensayo más representativo, la de resultado variable principal, un combinado de muertes de origen cardiovascular, IM no fatal o ictus no fatal a los 15 meses, mostró un beneficio substancial con prasugrel (NNT = 49) a expensas únicamente de la reducción de IM no fatal, ya que las otras dos variables analizadas por separado no mostraron diferencias. No se encontraron diferencias en la mortalidad global. Un resultado relevante del ensayo fue la reducción del riesgo de trombosis del stent en el grupo de pacientes tratados con prasugrel, así como de los casos de revascularización urgente.

Destacar el mayor beneficio clínico obtenido en los <u>pacientes diabéticos</u> tratados con prasugrel, aunque se deberían realizar más ensayos clínicos específicos en este grupo de pacientes para poder confirmar los resultados. A su vez, también parece haber un beneficio clínico en aquellos pacientes tanto tratados como no tratados con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

A pesar de todo, la mayor eficacia de prasugrel frente a clopidogrel se obtiene a costa de un considerable aumento del riesgo de hemorragia grave, que puede llegar a ser mortal y que afecta principalmente a los pacientes < 60 kg, con edad ≥ 75 años o a aquellos que han sufrido un ictus o episodio isquémico transitorio previo. Se ha sugerido que en estos pacientes debería reducirse la dosis a la mitad, pero se desconoce si a esta dosis se mantendría la misma eficacia va que no existe evidencia clínica que la respalde y, por tanto, serán necesarios nuevos ensayos clínicos que clarifiquen esta circunstancia.

En cuanto al tema económico, el tratamiento farmacológico con prasugrel resulta comparable al de clopidogrel (diferencia de 16,59 € por paciente, en una semana de tratamiento, aplicando el descuento sobre clopidogrel) Si bien, si nos basamos en los análisis de coste-efectividad que incluyeron tanto el coste de los fármacos como el de las complicaciones derivadas del tratamiento, prasugrel se erige como tratamiento más coste-efectivo comparado con clopidogrel.

Por todo ello, al tratarse de un medicamento con una eficacia superior, se recomienda la inclusión de prasugrel en la GFT del Hospital, pero teniendo en cuenta una serie de consideraciones y recomendaciones específicas de uso:

- Especial precaución/contraindicado en pacientes con ictus previo o accidente isquémico transitorio, con edad ≥ 75 años y /o con peso inferior a 60Kg.
- Alternativa a clopidogrel en pacientes no respondedores que cumplan las condiciones de uso y para las indicaciones aprobadas en ficha técnica.
- Importante: el mayor beneficio del tratamiento con prasugrel parece ser evidente sólo en el caso de IM no fatal.

Sería aconsejable disponer de un protocolo claramente definido que incluyese estas variables, antes de iniciar su uso en el Hospital.

Grado Recomendación del CIM: B

Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

- Prasugrel. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. 2010.
- EFIENT®. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: http://www.portalfarma.com (2010)

Fecha: Julio 2011 Acta №: 073Página 8 de 10







Selección de medicamentos

- PLAVIX®. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: http://www.portalfarma.com (2010)
- Duggan ST, Keating GM. Prasugrel: A review of its use in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Drugs 2009; 69: 1707-1726.
- Schilling JM, Kalus JS. Prasugrel: A novel thienopyridine prodrug for the treatment of acute coronary syndrome. Formulary 2008; 43: 402-8.
- Small DS, Wrishko RE, Ernest CS et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. J Clin Pharm Ther 2009; 34: 585-94
- Small DS, Farid NA, Li YG et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in subjects with moderate liver disease. J Clin Pharm Ther 2009:34:575-83.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for STelevtion myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. The Lancet 2009; 373: 723-31.
- Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loding doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. Am Heart J 2007; 153: 66.e9-66.e16.
- Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Farid NA, Payne CD, Zhu J, Warner MR et al. Comparison of speed of onset platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. Am J of cardiol 2007; 100: 331-6.
- Nogard NB, Abu-Fadel M. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. University Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 873-82.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with

- acute coronary syndrome. New Engl J of Med 2007; 357: 2001-15.
- Jernberg T, Payne CD, Winters K, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA et al. Prasugrel achives greater inhibition of platelet aggregation and lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. Europ Heart J 2006; 27: 1166-73.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JY et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the respose of prasugrel. Circulation 2009; 119: 2553-60.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JY et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the respose of clopidogrel. New Engl Jour of Med 2009; 360: 354-62.
- 16. Montalescot G, Sideris G, Cohen R. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomized, double-blind ACAPULCO study. Thromb Haemost 2010; 103: 213-23.
- Unger EF. Weighing benefits and risks. The FDA's review of prasugrel. N Engl J Med 2009; 361: 942-5.
- 18. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes ans plannad percutaneous coronary intervention: results from the trial to asses improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel thrombolysis in myocardial infarction TRITON-TIMI 38. Circulation 2010; 121: 71-9.
- 19. Davies A, Sculpher MJ, Barrett A, Valladares A, Huete T, Dilla T. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a spanish model-based cost-effectiveness analysis. Disponible en: http://ispor.confex.com.
- Costi M, Valladares A, Huete T, Dilla T. Impacto presupuestario de prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea. XXX Jornadas de Economía de Salud; Valencia 2010.

AUTORAS: Dras. María Galiana y Eva Romá

TIEMPO: 30 h Nº REGISTRO: 24/10

Fecha: Julio 2011 Acta Nº: 073Página 9 de 10







ESTUDIO, AUTOR, AÑO	Escala Jadad	Tratamiento		RESULTADOS					
		Pauta tratamiento	Pauta control	Variable principal de resultado	Grupo Tratamiento (IC 95%)	Grupo control (IC 95%)	р	HR (IC 95%)	Complicaciones/ reacciones adversas % PRAS. vs % CLOPID
N (Prasugrel)=6813 N (Clopidogrel)=6795 Pacientes con SCA de riesgo moderado a alto con ICP programada ¹² . Wiviott et al; 2007. A, DC, C, MC	4	Dosis carga= 60mg Dosis mant= 10mg/día	Dosis carga= 300mg Dosis mant= 75mg/día	TOTAL DE PACIENTES Variable principal compuesta Muerte causa CV Image: Idus no fatal lctus no fatal PACIENTES CON Al/IMSEST Variable principal compuesta Muerte causa CV Image: Muerte causa	643 (9,9%) 133 (2,1%) 475 (7,4%) 61 (1%) 9,9% 1,78% 7,08% 0,79% 174 (10%) 43 (2,4%) 119 (6,8%) 1,19% 12,2% 9,2%	781 (12,1%) 150 (2,4%) 620 (9,7%) 60 (1%) 12,1% 1.83% 9,22% 0,82% 216 (12,4%) 58 (3,4%) 157 (9%) 1,08% 17% 10,6%	<0,001 0,31 <0,001 0,93 0,002 0,885 <0,001 0,922 0,129 0,016 0,770 <0,001 0,02	0,81 (0,73- 0,9) 0,89 (0,70- 1,12) 0,76 (0,67- 0.85) 1,02 (0,71-1,45) 0,82 (0,73- 0,93) 0,97 (0,7- 1,3) 0,76 (0,66- 0,87) 0,97 (0,63- 1,51) 0,79 (0,65- 0,97) 0,74 (0,5- 1,9) 0,75 (0,58- 0,95) 1,09 (0,59-2,04) 0,70 (0,58 - 0,86) 0,86 (0,76-0,98) 1,54 (1,02-2,32) 0,99 (0,81-1,21) 1,03 (0,69-1,53)	- Sangrado mayor no relacionado con CABG: 2,4% vs 1,8% p= 0,03 - Sangrado que compromete la vida no relacionado con CABG: 1,4% vs 0,9% p= 0,01 - Hemorragias fatales: 0,4% vs 0,1% p= 0,002 - Sangrado mayor o menor: 5% vs 3,8% p= 0,002 - Sangrado que requiere transfusión: 4% vs 3% p<0,001 NO HEMORRÁGICAS - Neoplasia de colon: 0,2% vs 0,1% p= 0,03 - Trombocitopenia grave,

A: aleatorizado; DC: doble-ciego; C: controlado; MC: multicéntrico; SCA: síndrome coronario agudo; ICP: intervención coronaria percutánea; CABG: cirugía de bypass de la arteria coronaria; IM: infarto de miocardio; AI: angina inestable; IMEST: infarto de miocardio con elevación de la onda ST; IMSEST: infarto de miocardio sin elevación de la onda ST; CV: cardiovascular

Fecha: Julio 2011 Acta No: 073