

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 03/2016**

**Brilinta® (ticagrelor) para
prevenção de síndrome coronariana
aguda**

**Belo Horizonte
Junho - 2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Brilinta® (ticagrelor)

Indicação na bula: para a prevenção de eventos trombóticos (morte cardiovascular [CV], infarto do miocárdio [IM] e acidente vascular cerebral [AVC]) em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda ([SCA] angina instável, infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST [IAMSST] ou infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST [IAMCST]), incluindo pacientes tratados clinicamente, e aqueles que são tratados com intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (RM).

Pergunta: Ticagrelor é mais eficaz do que o AAS e o Clopidogrel para a prevenção de eventos trombóticos em pacientes com SCA ou com infarto prévio?

Evidências: A terapia combinada de inibidores da P2Y12 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) com o AAS é superior ao uso de monoterapia com AAS. Prasugrel é provavelmente mais eficaz na prevenção de eventos isquêmicos após ICP, no entanto sem diferença estatística para alta dose (AD) de clopidogrel. Ticagrelor e clopidogrel (AD) parecem encontrar um melhor equilíbrio entre eficácia e segurança. Clopidogrel (AD) é uma alternativa ao prasugrel e ticagrelor. Ticagrelor e clopidogrel (AD) apresentaram melhor eficácia do que dose padrão (DP) de clopidogrel sem diferenças estatísticas nos desfechos de segurança.

Conclusões: Não houve diferenças estatisticamente significantes entre o uso de clopidogrel (AD) e ticagrelor para os desfechos de eficácia e segurança. Clopidogrel (AD) pode ser considerada como uma alternativa ao prasugrel e ticagrelor.

CONTEXTO

As doenças cardiovasculares (DCV) se caracterizam por distúrbios do coração e dos vasos sanguíneos e possuem como principais causas o consumo de tabaco, inatividade física, dieta pouco saudável e uso nocivo do álcool⁽¹⁾. São consideradas a principal causa de incapacidade e morte prematura em todo o mundo⁽²⁾, sendo uma das principais a doença arterial coronariana (DAC)⁽³⁾. A DAC se caracteriza pela presença da aterosclerose, um complexo processo inflamatório multifatorial com acúmulo de lipoproteínas¹ no lúmen dos vasos sanguíneos de médio e grande porte^(3,4) e pode ser identificada clinicamente nas suas formas crônica, como a angina estável, e aguda, nas síndromes coronarianas agudas (SCA). A SCA resulta, portanto, de um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco, evoluindo para isquemia miocárdica aguda⁽⁵⁾.

1-População acometida: Pacientes em prevenção de eventos trombóticos com SCA tratados clinicamente ou revascularizados.

2-Prevalência/Incidência: As DCV são predominantes em pessoas com idade acima de 50 anos⁽³⁾ e representam a primeira causa de morte no mundo. Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares no mundo em 2012, representando 31% de todas as mortes. Mais de três quartos das mortes de DCV ocorrem em países de baixa e média renda⁽¹⁾. No Brasil, as DCV foram responsáveis por 28% das 1.210.474 mortes ocorridas no país em 2013. As doenças isquêmicas do coração (DIC) (CID 10 I20-I25) responderam por 31,4% das mortes por DCV⁽⁶⁾. Entre indivíduos com 60-79 anos, aproximadamente 25% dos homens e 16% das mulheres apresentam DIC, chegando a 37% e 23%, respectivamente, em indivíduos com idade superior a 80 anos⁽⁷⁾.

3-Curso da doença: As manifestações clínicas das DCV incluem angina, infarto do miocárdio, ataques isquêmicos cerebrais transitórios e derrames⁽³⁾. Os sinais e

¹ As lipoproteínas permitem a solubilização e o transporte dos lipídeos (colesterol) no sangue e são classificadas como de muito baixa densidade (VLDL), de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL).

sintomas associados às manifestações cardíacas são dor ou desconforto no centro do peito, dor ou desconforto nos braços, no ombro esquerdo, nos cotovelos, na mandíbula ou nas costas. Além disso, podem ocorrer dificuldades em respirar, sensação de enjoos ou vômitos, desmaios ou tonturas, palidez e suor frio⁽¹⁾. A representação clínica da DAC pode ser identificada em suas formas crônica, como a angina estável, e aguda, nas síndromes coronarianas agudas (SCA). A SCA compreende três condições clínicas: angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) e com elevação do segmento ST² (IAMCST) (BRASIL, 2011), caracterizadas por pior prognóstico, com maior chance de sequelas e risco aumentado de óbito⁽⁸⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Brilinta®

2-Princípio ativo: Ticagrelor

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Citar número e validade: Registro 116180238. Validade: 12/2020.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

² O seguimento ST é um dos cinco elementos do traçado do eletrocardiograma e representa o tempo entre o fim da despolarização e o início da repolarização dos ventrículos. A elevação ST pode indicar isquemia miocárdica.

Indicação: Redução da taxa de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em pacientes com SCA ou uma história de infarto do miocárdio (IM).

b) EMA

Sim Não

Indicação: Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda ou pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio que apresentem alto risco de desenvolver eventos aterotrombóticos, em associação com o ácido acetilsalicílico.

c) Não encontrado

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia, as opções de medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da SCA no Brasil são⁽⁴⁾:

- Ácido acetilsalicílico (AAS)
- Clopidogrel
- Prasugrel
- Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

O AAS é o antiplaquetário de eleição nas SCA, sendo utilizado também para terapia de manutenção (Brasil, 2011). O seu uso está embasado em evidências sólidas, sendo considerado imprescindível⁽⁴⁾.

O clopidogrel é indicado nas SCA com ou sem supra ST em associação com o AAS (terapia antiagregante dupla) ou em caso de contraindicação ao uso de AAS. A

dose de manutenção é de 75 mg, idealmente por nove a doze meses. Usado em pacientes com e sem intervenção coronária percutânea primária (ICCP) ^(4,5).

O prasugrel é indicado nas SCA com ou sem supra ST com ICCP prévia ⁽⁴⁾.

O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, abciximab e tirofiban, em adição a terapia antiagregante dupla ainda é controverso devido ao aumento do risco de sangramento e redução do benefício a ser obtido ^(4,5).

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o ticagrelor é de 180 mg/dia ⁽⁹⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de [14 de abril de 2016](#), para os ICMS de 18%³ e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

Tabela 1. Preço estimado para o tratamento mensal e anual com Brilinta® (ticagrelor)

Dose diária		Valor Mensal	Valor Anual
ICMS	solicitada		
0%	180 mg	R\$ 150,10	R\$ 1.801,20
18%	180 mg	R\$ 183,05	R\$ 2.196,60

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

³ ICMS 18% - AM, AP, BA, MA, MG, PB, PE, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ.

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros _____

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 22/04/16

Pergunta estruturada/base pesquisada (2): PUBMED

Ticagrelor é mais eficaz do que o AAS e o Clopidogrel para a prevenção de eventos trombóticos em pacientes com SCA ou com infarto prévio?

Data da busca (2): 22/04/16

Pergunta estruturada/base pesquisada (2): Cochrane

Ticagrelor é mais eficaz do que o AAS e o Clopidogrel para a prevenção de eventos trombóticos em pacientes com SCA ou com infarto prévio?

RESULTADOS COMPILADOS

Duas revisões sistemáticas (RS) publicadas em 2016 foram consideradas. Uma avaliou o AAS contra terapia combinada, constituída de AAS mais clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, e a outra ticagrelor e prasugrel contra o clopidogrel.

Udell *et al* (2016) avaliaram 33.435 pacientes que foram acompanhados por um tempo médio de 31 meses. Um estudo avaliou os pacientes com prévio infarto do miocárdio e outros cinco estudos avaliaram um subgrupo de pacientes que apresentaram ou tinham histórico de IM. A terapia combinada antiplaquetária reduziu significativamente o risco dos eventos cardiovasculares, a mortalidade por causas cardiovasculares e não aumentou a morte por demais causas não cardiovasculares em comparação com o AAS. A terapia combinada também reduziu o risco de IM, de acidente vascular cerebral e de trombose de stent. Houve um aumento significativo do risco de hemorragia grave, embora não fatal. O estudo concluiu que em comparação com a aspirina sozinha, a terapia combinada além de um ano entre os pacientes de alto risco com IM prévio diminuiu os eventos isquêmicos, incluindo reduções significativas nos desfechos individuais de morte cardiovascular, IM recorrente e derrame⁽¹⁰⁾.

Singh *et al.* (2016) avaliaram trinta ensaios clínicos randomizados com 34.563 pacientes em um ano, que passaram por ICP na SCA. Foram avaliados o prasugrel, o ticagrelor e o clopidogrel em dose padrão, de 75 mg (DP), e em alta dose, de 150 mg ou mais (AD). Os resultados demonstram que prasugrel foi melhor para prevenir provável ou definida trombose de stent, seguido de clopidogrel (AD), por ticagrelor e clopidogrel em dose padrão com pior resultado. Para a prevenção de IM, clopidogrel (DP) se mostrou pior em relação as demais drogas que apresentaram resultados com poucas diferenças entre elas. Clopidogrel (DP) foi menos eficaz na prevenção da mortalidade por causas cardiovasculares após a ICP. Prasugrel foi mais eficaz na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares, contudo apresentou pequena vantagem sobre ticagrelor e clopidogrel (AD). Ticagrelor reduziu a mortalidade global por uma margem pequena em comparação com os outros tratamentos. Clopidogrel (DP), seguido de ticagrelor resultou em significativa redução de hemorragias graves em trombólise do IM em comparação com prasugrel. Análise dos sangramentos revelou tendência semelhante entre as drogas. Clopidogrel (AD) mostrou melhor resultado em termos de sangramento do que prasugrel. Os autores concluem que o prasugrel é provavelmente mais eficaz na prevenção de eventos isquêmicos após ICP, mas à custa de maior hemorragia. Ticagrelor,

seguido por clopidogrel (AD), parece encontrar um melhor equilíbrio entre eficácia e segurança. Clopidogrel (AD) pode ser considerada como uma alternativa ao prasugrel e ticagrelor⁽¹¹⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

As alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde são:

1. Ácido Acetilsalicílico 100 mg, no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.
2. Clopidogrel 75 mg, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e no Procedimento Hospitalar.

O uso de clopidogrel é regulamentado pelo [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Síndromes Coronarianas Agudas](#) do Ministério da Saúde, de 2011⁽⁵⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

NICE.

CADTH. [Efetividade Comparativa e Custo Efetividade de Clopidogrel, Ticagrelor e Prasugrel](#)⁽¹²⁾

Enquanto a terapia de combinação com clopidogrel e AAS continua a ser a base da terapia antiplaquetária em pacientes com SCA, a terapia combinada de inibidores de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) e AAS pode ser considerada para alguns grupos, dependendo da apresentação clínica e subsequente tratamento para pacientes com SCA.

PBAC

Não encontrado

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados das RS avaliadas demonstram que a terapia combinada de inibidores da P2Y12 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) com o AAS é superior ao uso de monoterapia com AAS. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre o uso de clopidogrel (AD) e ticagrelor para os desfechos de eficácia e segurança. Ticagrelor apresentou melhor eficácia do que clopidogrel (DP), sem diferenças estatísticas nos desfechos de segurança.

Ressalta-se que o ticagrelor já foi objeto de solicitação de incorporação no SUS junto à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) em 2013 e foi negada, conforme Relatório 41 ([Nº 08/2013](#)).

REFERÊNCIAS:

1. WHO. Cardiovascular Diseases. World Health Organization. Fact sheet N°317 Updated January 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>. Acesso em: 22 abr 2016.
2. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. 1. Cardiovascular diseases - prevention and control. 2. Arteriosclerosis - prevention and control. 3. Risk factors. 4. Risk assessment. 5. Guidelines. I. WHO, 2007.
3. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline Published: 18 July 2014. Last modified January 2015. nice.org.uk/guidance/cg181. ISBN: 978-1-4731-0638-3
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). V Diretriz Brasileira de Prevenção da Dislipidemia e Aterosclerose. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. ISSN-0066-782X • Volume 101, N° 4, Supl. 1, Outubro 2013.
5. Brasil. Ministério da Saúde. PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico de Síndromes Coronarianas Agudas. 2011. Disponível em: <portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/14/pcdt-sindromes-coronarianas-agudas-2011.pdf> Acesso em: 22 abr 2016.
6. DATASUS. Informações em Saúde. Estatísticas Gerais. Mortalidade - 1996 a 2013, pela CID-10. Mortalidade Geral. 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>>. Acesso em: 22 abr 2016.
7. American College of Cardiology / American Heart Association. ACC/AHA. Guidelines Pocketcard: Stable Ischemic Heart Diseases. 2014. 43 p. Disponível em: <<http://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/Guideline>>

- sPocketcards/UCM_475319_Guidelines-Pocketcards.jsp>. Acesso em: 22 abr 2016
8. Hospital Sírio Libanes. Protocolo de síndrome coronariana aguda (SCA) - Última atualização - novembro, 2013. Disponível em: <<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/institucional/gestao-da-qualidade/Documents/protocolo-sca.pdf>> Acesso em: 22 abr 2016.
 9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Ticagrelor. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L03AX16>. Acesso em: 31 mai 2016.
 10. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016 Jan 21;37(4):390-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443.
 11. Singh S, Singh M, Grewal N, Khosla S. Comparative Efficacy and Safety of Prasugrel, Ticagrelor, and Standard-Dose and High-Dose Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis. *Am J Ther*. 2016 Jan-Feb;23(1):e52-62. doi: 10.1097/MJT.0000000000000350.
 12. CADTAH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines. Rapid Response Report. 6 Jun 2012. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/june-2012/RC0360%20Antiplatelets%20for%20ACS%20Final.pdf>>. Acesso em: 22 abr 2016
 13. AstraZeneca do Brasil Ltda. Brilinta®. Bula do profissional. AstraZeneca, 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13307892016&pIdAnexo=3144180>. Acesso em: 21 abr 2016.