

**EFFIENT<sup>®</sup> (cloridrato de prasugrel) para  
redução de eventos aterotrombóticos em  
pacientes diabéticos com síndrome  
coronariana aguda que realizaram  
angioplastia coronariana primária: Parecer  
técnico-científico e Impacto Orçamentário**

**Relatório para Submissão de Incorporação à CONITEC  
Preponente: Daiichi Sankyo do Brasil**

São Paulo, janeiro de 2020.

## Resumo executivo

**Pergunta científica:** EFFIENT® (cloridrato de prasugrel) é mais eficaz e seguro do que clopidogrel e ticagrelor para a redução de eventos aterotrombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e diabetes mellitus (DM) que realizaram angioplastia?

**Justificativa para a recomendação:** como orientam as diretrizes metodológicas para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos”, fazemos aqui a recomendação ou o pedido para a recomendação favorável do EFFIENT® para a redução de eventos aterotrombóticos em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda e que realizaram angioplastia. Esse pedido é motivado pela existência de dados de eficácia e segurança a longo prazo publicados e pela demanda social pelo tratamento.

**População-alvo:** pacientes com diabetes mellitus e angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST submetidos a uma intervenção coronariana percutânea ou pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária ou de resgate.

**Tecnologia:** EFFIENT® (cloridrato de prasugrel).

**Comparador:** clopidogrel e ticagrelor.

**Local de utilização da tecnologia em análise:** assistência farmacêutica (uso domiciliar).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, LILACS e Cochrane Library, em 07 de junho de 2019. Foram incluídos os estudos randomizados controlados, revisões sistemáticas e metanálises que comparam EFFIENT® a clopidogrel ou ticagrelor em pacientes com SCA e DM submetidos a angioplastia e que relatam morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, trombose por *stent* e/ou sangramento maior. Não foram incluídos estudos observacionais, resumos de congresso, cartas, editoriais, revisões narrativas e/ou

estudos em animais. Dito isso, foram obtidas 262 referências utilizando-se a estratégia de busca descrita; destas, 3 publicações foram incluídas na análise.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** não foi encontrado estudo que compara o EFFIENT® ao ticagrelor. O estudo pivotal TRITON-TIMI 38 é um estudo randomizado controlado duplo-cego que avaliou a eficácia de EFFIENT® em comparação a clopidogrel em pacientes com SCA de risco moderado a alto e com o procedimento de angioplastia coronária agendado. Da coorte geral, um total de 781 pacientes (12,1%) no grupo de clopidogrel teve o desfecho primário, em comparação com 643 pacientes (9,9%) no grupo de EFFIENT® (HR: 0,81; IC95%: 0,73 a 0,90;  $p < 0,001$ ), sugerindo uma eficácia superior de EFFIENT® em relação ao Clopidogrel.<sup>1</sup> Entretanto, a eficácia de EFFIENT® foi mais evidente nos 3.166 pacientes diabéticos, pois 17% dos pacientes diabéticos com clopidogrel tiveram o desfecho primário em comparação à 12,2% no grupo de EFFIENT® (HR: 0,70; IC 95%: 0,58 a 0,85;  $p < 0,001$ ) do que entre os 10.462 pacientes sem diabetes, dos quais 10,6% no grupo clopidogrel tiveram o desfecho primário em relação à 9,2% no grupo EFFIENT® (HR: 0,86; IC 95%, 0,76 a 0,98,  $p = 0,02$ ).<sup>1</sup> Não houve interação significativa entre o efeito do tratamento e o status de diabetes ( $p = 0,09$ ) ou o momento da administração do medicamento em estudo ( $p = 0,40$ ).<sup>1</sup> Houve uma redução de 30% no desfecho primário nos pacientes diabéticos com EFFIENT® ( $p < 0,001$ ;  $P_{\text{interação}} = 0,09$ ).<sup>2</sup> O número necessário para tratar (NNT) com EFFIENT® a fim de evitar uma morte por eventos cardiovasculares entre os indivíduos diabéticos foi de 21 comparado com 71 indivíduos sem diabetes.<sup>2</sup> A redução substancial de trombose por *stent* com EFFIENT® foi similar independentemente da diabetes, sendo 55% entre aqueles sem diabetes (2,0% versus 0,9%;  $p = 0,001$ ) e 48% entre os indivíduos diabéticos (3,6% versus 2,0%;  $p = 0,007$ ;  $P_{\text{interação}} = 0,63$ ).<sup>2</sup> Em relação à trombose por *stent* houve redução semelhante entre pacientes diabéticos com *stent* farmacológico tratados com EFFIENT® (2,0% com EFFIENT® versus 3,5% com clopidogrel; HR: 0,53; IC 95%: 0,28 a 1,02;  $p = 0,054$ ) e pacientes diabéticos com *stents* não farmacológico (1,9% com EFFIENT® versus 3,8% com clopidogrel; HR, 0,52; IC95%, 0,26 a 1,04;  $p = 0,06$ ,  $P_{\text{interação}} = 0,95$ ).<sup>2</sup> O tratamento com EFFIENT® resultou em reduções significativas em ambos os pacientes diabéticos e não diabéticos para o desfecho primário (diabéticos: 9,7% vs. 14,0% HR=0,67,  $p < 0,01$ ; não diabéticos: 7,3% vs. 9,5%, HR=0,76,  $p < 0,001$ ), infarto do miocárdio não fatal (diabético: 7,0% vs. 11,6%  $p < 0,001$ ; não diabético: 6,2% vs. 8,1%  $p < 0,001$ ), infarto do miocárdio total

(diabético: 7,2% vs. 11,8%  $p<0,001$ ; não diabético: 6,2% vs. 8,2%  $p<0,001$ ), e trombose por *stent* definitiva ou provável (diabético: 1,3% vs. 3,0%  $p<0,05$ ; não diabético: 0,8% vs. 1,9%  $p<0,001$ ) em comparação com o tratamento com clopidogrel, respectivamente.<sup>3</sup>

**Síntese da análise de impacto orçamentário:** Para o resultado esperado de redução de 40% de IAM em comparação ao clopidogrel, estima-se um impacto orçamentário de R\$ 441.463,39, R\$ 632.047,92, R\$ 881.710,79, R\$ 1.019.005,99 e R\$ 1.021.531,74, para os anos 2020, 2021, 2022, 2023 e 2024, respectivamente. Quando todos cenários propostos para o compartilhamento de risco são avaliados, o impacto orçamentário em 5 anos pode variar de R\$ 4.193,97 a R\$ 3.995.759,83. E quando avaliada a população que irá receber o EFFIENT® nos centros da SBC o impacto orçamentário poderá variar de R\$ 1.203,67 a R\$ 1.146.783,07.

## Sumário

Resumo executivo .....	I
Lista de tabelas.....	VI
Lista de figuras .....	VII
Acrônimos .....	1
1. Contexto .....	1
1.2. Objetivo.....	1
1.3. Motivação .....	1
2. Introdução .....	2
2.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença .....	2
2.2. Aspectos epidemiológicos da doença.....	4
2.3. Prevenção e diagnóstico.....	5
2.4. Profilaxia e tratamentos recomendados.....	6
2.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS.....	8
2.5. Descrição da tecnologia.....	8
2.5.1. Indicação aprovada .....	8
2.5.2. Apresentação farmacêutica .....	8
2.5.3. Composição .....	9
2.5.4. Mecanismo de ação.....	9
2.5.5. Contraindicações.....	9
2.5.6. Posologia e modo de usar .....	10
3. Parecer técnico científico.....	12
3.1. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca.....	12
3.2. Seleção dos estudos .....	14
3.3. Caracterização dos estudos selecionados.....	15
3.4. Avaliação crítica dos estudos selecionados.....	19
3.5. Síntese dos resultados .....	20
3.6. Qualidade da evidência .....	24
3.7. Recomendação/pedido.....	24
3.8. Considerações finais .....	24
4. Impacto orçamentário .....	26
4.1. Métodos.....	26
4.1.1. Definição da população .....	26

4.1.2.	Tecnologias consideradas .....	27
4.1.3.	Descrição do cenário atual .....	27
4.1.4.	Descrição do cenário proposto .....	27
4.1.5.	Perspectiva da análise.....	29
4.1.6.	Horizonte temporal da análise .....	29
4.1.7.	Custos .....	29
4.1.8.	Análise de sensibilidade .....	32
4.2.	Resultados .....	34
4.2.1.	Cenário base - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 40% .....	34
4.2.2.	Cenário 1 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 35% .....	34
4.2.3.	Cenário 2 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 30% .....	35
4.2.4.	Cenário 3 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 25% .....	35
4.2.5.	Cenário 4 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 20% .....	36
4.2.6.	Cenário 5 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 15% .....	36
4.2.7.	Cenário 6 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 10% .....	37
4.2.8.	Cenário 7- Redução IAM em relação ao clopidogrel de 5% .....	37
4.2.9.	Cenário 8 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 0% .....	38
4.3.	Limitações da análise e considerações finais .....	39
5.	Avaliações de agências internacionais .....	40
6.	Referência .....	43

## Lista de tabelas

Tabela 1: Estratégia de busca .....	13
Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos .....	16
Tabela 3. Estimativa populacional.....	27
Tabela 4. <i>Market share</i> do EFFIENT®.....	28
Tabela 5. Centro especializado para a apuração dos dados de ocorrência de IAM. ....	29
Tabela 6. Proposta de compartilhamento de risco .....	30
Tabela 7. Custo do tratamento do clopidogrel.....	30
Tabela 8. Custo do tratamento do EFFIENT® .....	31
Tabela 9. Custo do tratamento da AAS.....	32
Tabela 10. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	34
Tabela 11. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	34
Tabela 12. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	35
Tabela 13. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	35
Tabela 14. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	36
Tabela 15. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	36
Tabela 16. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	37
Tabela 17. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	37
Tabela 18. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	38
Tabela 19. Recomendação das agências internacionais de ATS.....	41

## Lista de figuras

Figura 1. Ilustração da patogênese da SCA.....	2
Figura 2. Fluxograma PRISMA .....	15
Figura 3. Risco de viés dos estudos incluídos de acordo com <i>Cochrane Collaboration tool</i> . .....	19
Figura 4. Risco de viés por estudo incluído de acordo com os critérios da <i>Cochrane Collaboration tool</i> .....	19

## **Acrônimos**

ASS - ácido acetilsalicílico

CRM - cirurgia de revascularização não-coronariana

DM - Diabetes mellitus

ERC - estudos randomizados controlados

IAM - infarto agudo do miocárdio

SCA - síndrome coronariana aguda

SUS - Sistema Único de Saúde

## 1. Contexto

### 1.2. Objetivo

Localizar evidências sobre a eficácia e segurança do EFFIENT® para a redução de eventos aterotrombóticos na síndrome coronariana aguda (SCA) em pacientes diabéticos após angioplastia, segundo a pergunta de pesquisa a seguir, baseada no acrônimo PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome):

P - Pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda, que realizaram angioplastia

I - EFFIENT®

C - Clopidogrel ou Ticagrelor

O - Morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, trombose por *stent* e sangramento maior

Pergunta clínica: EFFIENT® é mais eficaz e seguro do que Clopidogrel e Ticagrelor para a redução de eventos aterotrombóticos em pacientes com SCA e DM que realizaram angioplastia?

Na sequência, realizar análise de impacto orçamentário do EFFIENT® em comparação ao Clopidogrel.

### 1.3. Motivação

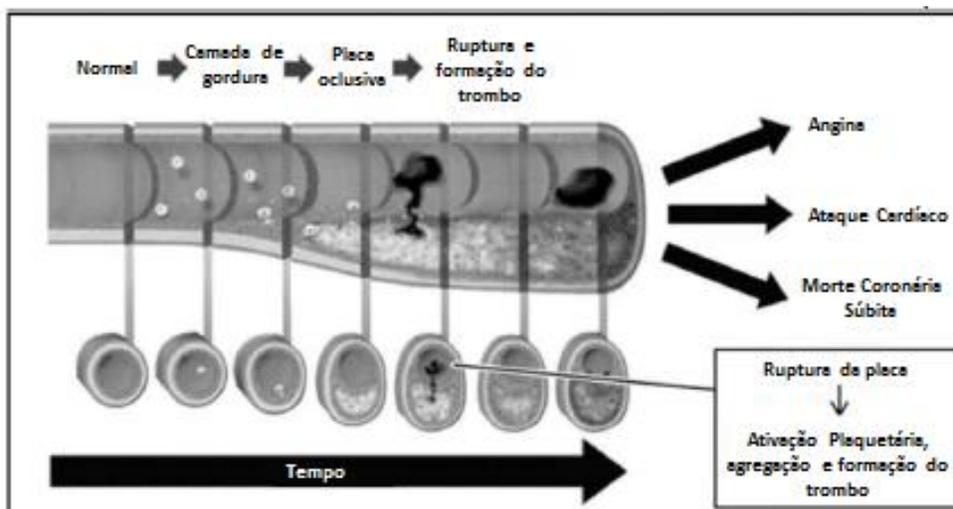
A motivação é a incorporação de EFFIENT® (cloridrato de prasugrel) para o tratamento de eventos aterotrombóticos na síndrome coronariana aguda (SCA) em pacientes diabéticos após angioplastia no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. Introdução

### 2.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

Síndrome coronariana aguda (SCA) é um termo abrangente que é utilizado para algumas manifestações clínicas relacionadas a doenças cardiovasculares. Tal síndrome ocorre principalmente quando uma placa coronariana aterosclerótica vulnerável se inflama e ocorre a sua ruptura, o que pode acontecer naturalmente ou quando uma artéria é manuseada diretamente durante algum procedimento endovascular, como a angioplastia coronária, ou intervenção coronariana percutânea, podendo resultar em trombose (Figura 1).<sup>4,5</sup> A ruptura da placa coronariana aterosclerótica vulnerável resulta em uma exposição dos componentes subendoteliais, ativação plaquetária e das vias de coagulação promovendo uma série de reações que levam à geração de um trombo estável.<sup>4-6</sup>

Figura 1. Ilustração da patogênese da SCA.



Fonte: Libby, 2001<sup>4</sup>

A formação de um trombo oclusivo e o acúmulo crescente de colágeno pode resultar em placa fibrosa, que normalmente se calcifica, e pode causar estenose e sintomas de angina estável.<sup>4-6</sup>

Existem três principais tipos de SCA, diagnosticados por meio do histórico clínico, eletrocardiograma e nível das enzimas cardíacas: (1) infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST, (2) IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e (3) angina instável. O diagnóstico do infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST indica que a artéria afetada está completamente obstruída, resultando em uma necrose progressiva na área do músculo do coração que era suprido por tal artéria. A causa mais comum de infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST é a obstrução completa e persistente de uma artéria coronariana por um trombo. Já o diagnóstico de infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST indica uma obstrução parcial ou temporária da artéria, com dano limitado ao tecido. No caso de angina instável, o histórico clínico indica uma isquemia cardíaca, mas sem necrose tecidual.

Pacientes com diabetes mellitus (DM) e que apresentam SCA e/ou que realizaram a intervenção coronariana percutânea apresentam hiperatividade plaquetária, adesão, ativação e agregação intensificadas, e, portanto, um potencial pró-trombótico<sup>7</sup>. DM é também um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose coronariana, pois trata-se do principal preditor de risco para IAM e morte cardiovascular em adultos com mais de 40 anos sem doença cardiovascular prévia.<sup>8-12</sup> Entre os pacientes que apresentam SCA, pacientes diabéticos têm maior tendência de apresentar doenças multiarteriais do que os não diabéticos.<sup>13</sup>

A hiperglicemia, estado comum em pacientes diabéticos, potencializa a agregação plaquetária por meio de efeitos osmóticos. Além disso, a resistência à insulina está associada à deficiência na resposta de moléculas. Outros mecanismos relacionados à insulina desencadeiam um aumento na degranulação das plaquetas. Outras condições metabólicas associadas ao diabetes mellitus, tais como obesidade, dislipidemia e inflamação sistêmica, também potencializam tal processo. Por último, a supra regulação da expressividade de glicoproteínas IIb/IIIa no sangue, a indicação da presença da enzima P2Y<sub>12</sub>, o aumento de um *turn-over* das plaquetas e estresse oxidativo podem contribuir mais ainda para a disfunção plaquetária nesses pacientes.<sup>13</sup>

Além disso, foram registrados diferentes níveis de hiper-reatividade plaquetária em eventos adversos pós intervenção coronariana percutânea em pacientes diabéticos em comparação

com a população como um todo.<sup>14,15</sup> Isso significa que pacientes com diabetes necessitam de uma estratégia otimizada quando se fala de terapia antiplaquetária, para prevenir de uma maneira mais eficaz eventos isquêmicos aterotrombóticos decorrentes de plaquetas hiperreativas.<sup>16</sup>

Pacientes diabéticos possuem um risco aproximadamente de 300% maior de ter uma doença arterial coronariana, 500% maior de ter uma doença cardiovascular e 300% maior de óbito por qualquer outra causa, quando comparados com pacientes não diabéticos.<sup>16</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde, a DM é um problema pandêmico de saúde pública, com uma prevalência de mais de 422 milhões de pacientes no mundo (2016).

## **2.2. Aspectos epidemiológicos da doença**

Diversos estudos sobre a epidemiologia de SCA mostraram que existe uma incidência muito variável entre diferentes países e regiões do mundo.<sup>6,17-19</sup> De acordo com a Organização Mundial da Saúde, doenças isquêmicas do coração foram responsáveis por 12% das mortes observadas em países de média e baixa renda, e aproximadamente 16% das mortes em países da alta renda em 2008.<sup>20</sup> Geralmente, as taxas de incidência de angina instável são maiores que as de IAM na Europa, porém o oposto ocorre em países como os Estados Unidos e a Austrália. A incidência de infartos agudos do miocárdio varia de 1 caso a cada mil pessoas na França e 1,9 caso a cada mil pessoas na Alemanha a 5,05 casos a cada mil pessoas nos Estados Unidos e 5,97 casos a cada mil pessoas na Austrália.<sup>21-23</sup>

Nos Estados Unidos, aproximadamente 1,4 milhão de pessoas são hospitalizadas anualmente decorrente da síndrome coronariana aguda. Destas, dois terços têm angina instável ou IAM sem supradesnivelamento do segmento ST - a doença causou aproximadamente 1 em cada 6 mortes em 2006 (total de 425.425 mortes). A cada 25 segundos, aproximadamente, uma pessoa tem um evento coronariano e, a cada minuto, uma pessoa morre em decorrência da síndrome coronariana aguda (que é mais comum em indivíduos com um ou mais fatores de risco para aterosclerose, doença vascular periférica ou doença inflamatória crônica como artrite reumatoide, psoríase ou infecção).<sup>24</sup>

Já no Brasil, em 2010, das 1.136.947 das mortes, 99.995 ocorreram por doenças cardiovasculares, o que corresponde a uma parcela de 7,3% do total.<sup>25</sup> No ano de 2016, esta parcela aumentou, representando 8,8% do total de óbitos, das 1.309.774 mortes, 116.133 foram em decorrências das doenças do coração. A doença circulatória representa o maior número de óbitos na população brasileira.<sup>26</sup>

Apesar disso, não existem dados precisos e de qualidade sobre a incidência da SCA no Brasil. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) estima que os casos anuais de infartos agudos do miocárdio variem entre 300 e 400 mil, o que significa uma incidência próxima da faixa entre 1,5 e 2 casos a cada mil pessoas, o que é próximo dos valores de incidência encontrados na Europa.<sup>21</sup> No entanto, de acordo com dados históricos do DATASUS, em 2018 ocorreram 74.022 hospitalizações devido a infartos agudos do miocárdio.<sup>26</sup>

### **2.3. Prevenção e diagnóstico**

A manifestação típica da SCA, é a dor torácica. É usualmente prolongada (acima de 20 minutos ), podendo ser desencadeada por esforço físico, estresse ou ocorrer em repouso, usualmente de forte intensidade e com característica opressiva, em aperto, queimação ou peso, e pode estar associada à náuseas, vômitos, sudorese e dispneia. Pode ser aliviada parcialmente com repouso ou uso de nitratos. Idosos, diabéticos e mulheres podem apresentar angina com características atípicas, por isto recomenda-se um aumento do grau de suspeição nestes casos<sup>27</sup>.

Sinais de Gravidade que devem ser observados:

- Crepitações pulmonares;
- Hipotensão arterial (PAS < 85mmHg);
- Taquicardia (FC > 100 bpm).

No diagnóstico da SCA se faz uso também do eletrocardiograma de 12 derivações e a interpretação do mesmo deve ocorrer em até 10 minutos após a avaliação do paciente. O eletrocardiograma com supradesnivelamento do segmento ST, ou bloqueio de ramo esquerdo novo (ou presumivelmente novo) demanda reperfusão miocárdica. Assim, a

avaliação clínica inicial somada à interpretação do eletrocardiograma de 12 derivações baliza a conduta clínica a ser tomada neste paciente<sup>27</sup>.

Ressalta-se que o diagnóstico da SCA sem supradesnivelamento do segmento ST é sempre clínico e não há sentido em se basear primeiramente ou apenas no eletrocardiograma e/ou enzimas para tanto <sup>28-30</sup>.

O paciente com dor precordial e eletrocardiograma sem supradesnivelamento do segmento ST impõe ao médico o desafio de avaliar em que grau a sua dor se deve à doença coronariana.<sup>28-30</sup> Não é raro que muitos casos com dor típica passem por cateterismos normais, bem como pacientes que evoluem para infarto do miocárdio tenham se apresentado com precordialgia inicialmente atípica. Esta avaliação se baseia na presença de fatores de risco maiores.

A dosagem de enzimas cardíacas deve ser feita em pelo menos duas ocasiões, separadas por intervalo de 6 a 9 horas. Recomenda-se o uso de Troponina T ou I, considerando o diagnóstico de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST aumentado acima do percentil 99 em pelo menos uma ocasião nas primeiras 24 horas de evolução.<sup>28-30</sup> Como alternativa, também é possível usar a dosagem da enzima *Creatine Kinase, Myocardial Bound* (CK-MB), que deve se apresentar maior do que o limite superior da normalidade em duas amostras sucessivas, sempre separadas por 6-9 horas de intervalo.

#### **2.4. Profilaxia e tratamentos recomendados**

A abordagem do paciente com suspeita de síndrome coronariana aguda em ambiente hospitalar deve ser orientada pelos seguintes tratamentos<sup>27</sup>:

- Nitratos

Recomendação: inicialmente usar nitrato sublingual (dinitrato de isossorbida 5 mg). Repetir até três vezes, a cada 5 minutos, se houver persistência da dor torácica. Administrar por via endovenosa por até 48h, e após esse período por via oral (em especial naqueles com hipertensão arterial, ou congestão pulmonar).

- Ácido Acetilsalicílico (AAS)

Recomendação: o antiplaquetário de eleição na SCA é indicado para o uso antes mesmo da realização do eletrocardiograma. Recomenda-se dose de 160 a 325 mg. O comprimido deve ser mastigado para facilitar a absorção.

- Clopidogrel

Recomendação: indicado na SCA com supradesnivelamento e sem supradesnivelamento do segmento ST em associação ao AAS. Fazer uso de dose de ataque em pacientes adultos (até 75 anos de idade) de um comprimido de 75 mg. Depois, uso de dose de manutenção de 75 mg/dia, idealmente por 9 meses com tempo mínimo de uso de um mês em pacientes com *stent* convencional.

- Inibidores da Glicoproteína IIB/IIIA (iGP)

Recomendação: o uso dos iGPs (*abciximab* e *tirofiban*) em adição à terapia antiagregante dupla (clopidogrel em associação ao ácido acetilsalicílico) ainda é controverso, pelo aumento do risco de sangramento e redução do benefício a ser obtido.

- Anticoagulante: Heparinas

Recomendação: pode-se utilizar tanto a heparina não fracionada (HNF) como a heparina de baixo peso molecular (HBPM), que apresenta vantagens terapêuticas por não necessitar de monitorização da anticoagulação e ter esquema posológico mais simples.

Os pacientes com síndrome coronariana aguda que foram submetidos à angioplastia devem receber heparina (HNF ou HBPM) por no mínimo 48h, idealmente por 8 dias ou até a alta hospitalar.

- Anticoagulante: Fondaparinux sódico

Recomendação: este inibidor indireto do fator Xa tem menor probabilidade de produzir trombocitopenia e é comparável às heparinas, principalmente quando se opta pela terapêutica conservadora. O paciente deve receber o fondaparinux sódico por via subcutânea a cada 24h durante a internação hospitalar por até 8 dias.

- Betabloqueadores

Recomendação: o uso de betabloqueador oral está indicado nas primeiras 24 horas da síndrome coronariana aguda em pacientes com baixo risco de desenvolver choque cardiogênico e na ausência de contraindicações. O uso de betabloqueador por via endovenosa deve ser realizado em pacientes com hipertensão ou taquiarritmia na ausência de disfunção ventricular esquerda sistólica.

#### **2.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS**

O único medicamento que possui a mesma classe terapêutica do EFFIENT® e está disponível no SUS é o clopidogrel.

### **2.5. Descrição da tecnologia**

A tecnologia avaliada foi registro na ANVISA na data 08 de abril de 2013.<sup>31</sup>

#### **2.5.1. Indicação aprovada**

EFFIENT® (associado com ácido acetilsalicílico, salvo contraindicações) é indicado para a redução de eventos aterotrombóticos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) na SCA, conforme segue:

- Pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST submetidos a uma intervenção coronariana percutânea.
- Pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária ou de resgate.

#### **2.5.2. Apresentação farmacêutica**

##### **Forma farmacêutica:**

EFFIENT® é apresentado na forma de comprimidos revestidos.

**Via de administração:**

EFFIENT® é administrado por via oral.

**Apresentações comercializadas:**

EFFIENT® possui duas apresentações, sendo estas de 5 mg em embalagem contendo 14 comprimidos, e de 10 mg em embalagens contendo 14 e 30 comprimidos.

**2.5.3. Composição**

Cada comprimido revestido contém:

EFFIENT® 5 mg: cloridrato de prasugrel 5,49 mg, equivalente a 5 mg de prasugrel.  
Excipientes: celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, lactose monoidratada, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro amarelo.

EFFIENT® 10 mg: cloridrato de prasugrel 10,98 mg, equivalente a 10 mg de prasugrel.  
Excipientes: celulose microcristalina, manitol, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, lactose monoidratada, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

**2.5.4. Mecanismo de ação**

EFFIENT® é um antagonista do receptor ADP das plaquetas e, portanto, inibe a ativação e a agregação plaquetária através da ligação irreversível de seu metabólito ativo aos receptores plaquetários ADP da classe P2Y.

**2.5.5. Contraindicações**

EFFIENT® é contraindicado em pacientes com:

- Sangramento patológico ativo;
- História conhecida de ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral;
- Insuficiência hepática grave (Child Pugh Classe C);
- Conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de prasugrel ou a qualquer componente do comprimido.

### 2.5.6. Posologia e modo de usar

EFFIENT® deve ser administrado por via oral, independente das refeições.

- Administração em Adultos:

EFFIENT® deve ser iniciado com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose de 10 mg, administrada uma vez por dia. EFFIENT® pode ser administrado com ou sem alimentos. Pacientes que estejam sob tratamento com EFFIENT® também devem tomar ácido acetilsalicílico diariamente (75 mg a 325 mg), salvo contraindicações. A interrupção precoce de qualquer medicamento antiplaquetário em pacientes com SCA submetidos à intervenção coronariana percutânea, incluindo EFFIENT®, pode resultar em um aumento do risco de trombose, infarto do miocárdio ou morte devido à doença subjacente do paciente. Recomenda-se prosseguir o tratamento por 12 meses, a menos que a interrupção de EFFIENT® seja clinicamente indicada.

- Administração em pacientes idosos ( $\geq 75$  anos):

Geralmente, EFFIENT® não é recomendado para pacientes com idade igual ou superior a 75 anos devido ao maior risco de sangramento fatal e intracraniano, e seu benefício incerto, exceto em situações específicas de alto risco em que seu benefício pareça ser maior que seu risco, assim seu uso possa ser considerado, como em pacientes com histórico de IAM ou pacientes portadores de diabetes. EFFIENT® deve ser iniciado com dose de ataque de 60 mg e, em seguida, considerar a administração de uma dose diária de 5 mg como alternativa à dose de 10 mg. O aumento da exposição ao metabólito ativo do cloridrato de prasugrel na dose de 10 mg diária e, possivelmente, uma maior sensibilidade ao sangramento em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos, indicam a consideração por uma dose de 5 mg ao dia.

- Administração em pacientes com peso < 60 kg:

EFFIENT® deve ser iniciado com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose diária de 5 mg, uma vez que indivíduos com peso corporal inferior a 60 kg têm risco aumentado de sangramento e a um aumento da AUC do metabólito ativo de cloridrato de prasugrel, comparado aos pacientes peso igual ou superior á 60 kg, quando administrada uma dose de 10 mg, uma vez por dia.

- Utilização na insuficiência renal:

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes com doença renal em fase terminal.

- Utilização na insuficiência hepática:

Não é necessário ajuste de dose em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (*Child Pugh* Classes A e B). A experiência terapêutica é limitada nestes grupos de pacientes.

- Crianças e adolescentes:

Devido à falta de dados sobre segurança e eficácia, o uso de EFFIENT® não é recomendado em pacientes com idade inferior a 18 anos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

### **3. Parecer técnico científico**

#### **3.1. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca**

Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, LILACS e Cochrane Library em 07 de junho de 2019, utilizando as palavras-chave e os filtros apresentados na tabela abaixo.

Tabela 1: Estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	((((((("Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR acute coronary syndrome)) AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabetes mellitus OR diabetes))) AND ("Prasugrel Hydrochloride"[Mesh] OR effient OR prasugrel OR Prasugrel Hydrochloride))) AND (((("Clopidogrel"[Mesh] OR Clopidogrel)) OR ("Ticagrelor"[Mesh] OR Ticagrelor)))) AND (((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis OR metaanalysis OR systematic review))	77
EMBASE	('acute coronary syndrome'/exp OR 'acute coronary syndrome' OR 'acute coronary syndromes') AND ('diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes' OR 'diabetes mellitus' OR 'diabetic') AND ('prasugrel'/exp OR '5 [2 cyclopropyl 1 (2 fluorophenyl) 2 oxoethyl] 4, 5, 6, 7 tetrahydrothieno [3, 2 c] pyridin 2 yl acetate' OR 'cs 747' OR 'cs747' OR 'effient' OR 'efient' OR 'ly 640315' OR 'ly640315' OR 'prasugrel' OR 'prasugrel hcl' OR 'prasugrel hydrochloride') AND ('clopidogrel'/exp OR '2 (2 chlorophenyl) 2 (4, 5, 6, 7 tetrahydrothieno [3, 2 c] pyridin 5 yl) acetic acid methyl ester' OR 'clopidogrel' OR 'clopidogrel besilate' OR 'clopidogrel besylate' OR 'clopidogrel bisulfate' OR 'clopidogrel bisulphate' OR 'clopidogrel bms' OR 'clopidogrel hcs' OR 'clopidogrel hydrobromide' OR 'clopidogrel hydrochloride' OR 'clopidogrel hydrogen sulfate' OR 'clopidogrel hydrogen sulphate' OR 'clopidogrel winthrop' OR 'clopilet' OR 'grepid' OR 'iscover' OR 'pcr 4099' OR 'pcr4099' OR 'plavix' OR 'sr 25989' OR 'sr 25990c' OR 'sr25989' OR 'sr25990c' OR 'zopya' OR 'zylagren' OR 'zylt' OR 'ticagrelor'/exp OR '3 [7 [ [2 (3, 4 difluorophenyl) cyclopropyl] amino] 5 (propylsulfanyl) 3h 1, 2, 3 triazolo [4, 5 d] pyrimidin 3 yl] 5 (2 hydroxyethoxy) cyclopentane 1, 2 diol' OR '3 [7 [2 (3, 4 difluorophenyl) cyclopropylamino] 5 propylthio 1, 2, 3 triazolo [4, 5 d] pyrimidin 3 yl] 5 (2 hydroxyethoxy) 1, 2 cyclopentanediol' OR '3 [7 [2 (3, 4 difluorophenyl) cyclopropylamino] 5 propylthio 1, 2, 3 triazolo [4, 5 d] pyrimidin 3 yl] 5 hydroxymethoxy 1, 2 cyclopentanediol' OR 'azd 6140' OR 'azd6140' OR 'brilinta' OR 'brilique' OR 'possia' OR 'ticagrelor') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')	134
LILACS	(acute coronary syndrome AND diabetes mellitus) AND (effient OR prasugrel OR Prasugrel Hydrochloride) AND (Clopidogrel OR Ticagrelor)	0
Cochrane Library	(acute coronary syndrome AND diabetes mellitus) AND (effient OR prasugrel OR Prasugrel Hydrochloride) AND (Clopidogrel OR Ticagrelor)	51
<b>TOTAL</b>		<b>262</b>

### 3.2. Seleção dos estudos

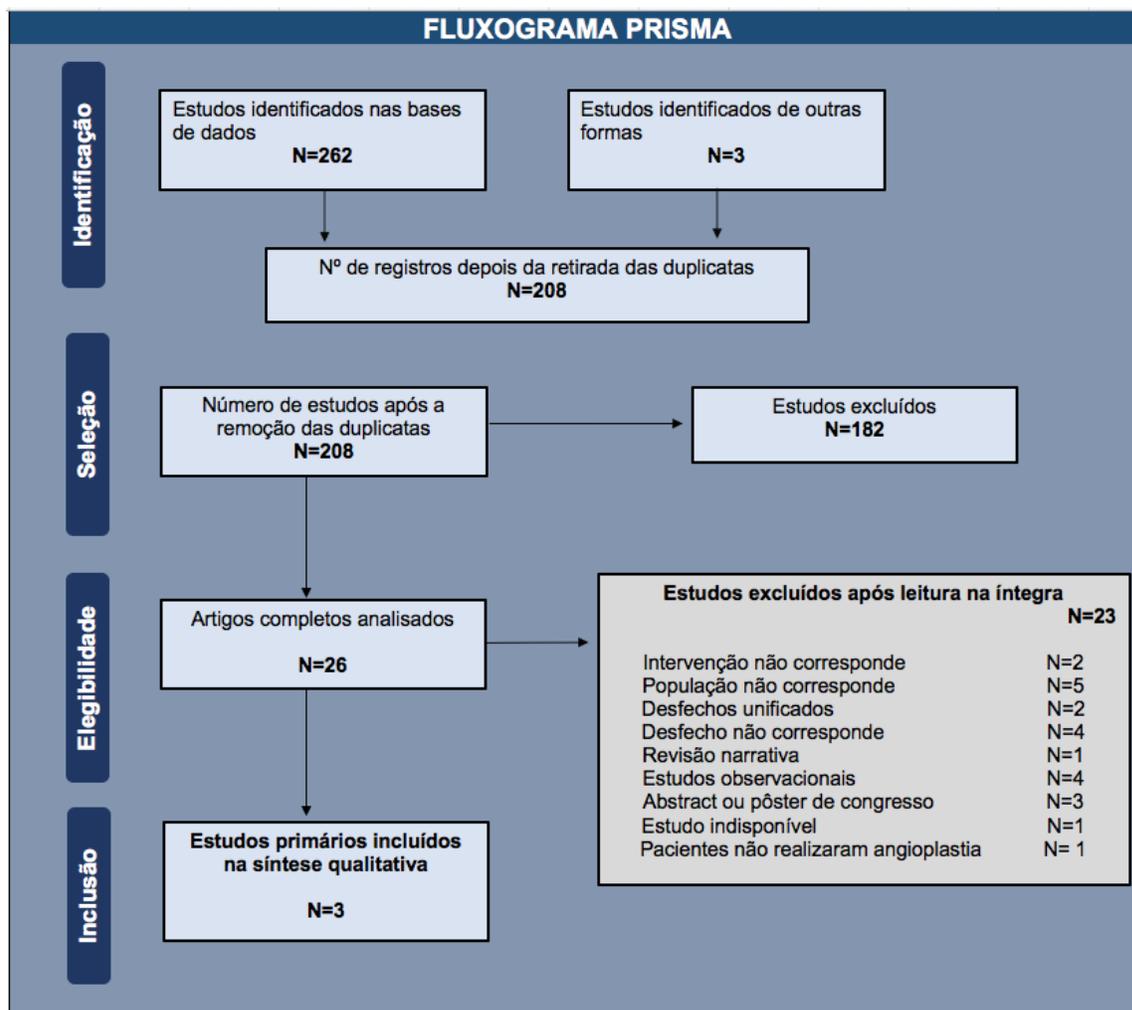
Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e de não-inclusão, conforme descrito abaixo.

- Critérios de inclusão:
  - Estudos randomizados controlados (ERC), revisões sistemáticas e metanálises;
  - Pacientes com SCA e DM;
  - Pacientes que realizaram angioplastia;
  - Estudos comparativos usando os medicamentos clopidogrel ou ticagrelor;
  - Pacientes tratados com EFFIENT®;
  - Estudos que relatam morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, trombose por *stent* e/ou sangramento maior.
  
- Critérios de não-inclusão:
  - Pacientes que não realizaram angioplastia;
  - Estudos observacionais;
  - Resumos de congresso, cartas, editoriais, revisões narrativas e/ou estudos em animais.

Foram analisados os estudos incluídos nas revisões sistemáticas e narrativas encontradas, a fim de evitar perda de estudos não encontrados em nossas buscas.

Dito isso, foram obtidas 262 referências utilizando-se a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, analisou-se o título e resumo de 208 referências e, posteriormente, texto completo de 26 referências (Figura 2). Destas, 3 publicações foram incluídas na análise, e os estudos serão descritos nas próximas seções.<sup>1-3</sup>

Figura 2. Fluxograma PRISMA



### 3.3. Caracterização dos estudos selecionados

Os resultados dos estudos selecionados estão apresentados na tabela 3 a seguir.

Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos

Estudo	Delineamento	População	Resultados
Wiviott, SD. et al., 2007 <sup>1</sup>  TRITON-TIMI 38  Multicentrico	<p><b>Tipo de estudo:</b> ECR</p> <p><b>Tempo de tratamento:</b> 6 a 15 meses.</p> <p><b>Dose:</b> Pacientes alocados para receber:            - EFFIENT® (60 mg de dose de ataque, e 10 mg/dia de dose de manutenção)            - Clopidogrel (300 mg de dose de ataque, e 75 mg/dia de dose de manutenção).            ** As doses de manutenção são associadas à 75-325 mg de aspirina (ASS)/dia.</p> <p><b>Desfechos de eficácia:</b> composição de eventos (taxa de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal).</p>	<p>Pacientes com SCA com o procedimento angioplastia agendado. Os pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST foram incluídos com sintomas isquêmicos com duração de 10 minutos ou mais e ocorrendo dentro de 72 horas antes da randomização, escore de risco TIMI de 3 ou mais e desvio do segmento ST de 1 mm ou mais, ou níveis elevados de um biomarcador de necrose cardíaco. Pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST foram incluídos se dentro de 12 horas após o início dos sintomas a angioplastia primária foi agendada, ou dentro de 14 dias após o tratamento médico para IAM com supradesnivelamento do segmento ST.</p>	<p><b>Composição de eventos (taxa de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) - Análise dos 3146 pacientes diabéticos.</b></p> <p>17,0% no grupo clopidogrel vs. 12,2% no grupo EFFIENT® (HR=0,70; IC 95%: 0,58 - 0,85; p&lt;0,001).</p>
Wiviott, SD. et al., 2008 <sup>2</sup>  TRITON-TIMI 38  Multicêntrico	<p><b>Tipo de estudo:</b> Sub-análise do TRITON-TIMI 38</p> <p><b>Tempo de tratamento:</b> 6 a 15 meses.</p> <p><b>Dose:</b> Pacientes alocados para receber:            - EFFIENT® (60 mg de dose de ataque, e 10 mg/dia de dose de manutenção)            - Clopidogrel (300 mg de dose de ataque, e 75 mg/dia de dose de manutenção).            ** As doses de manutenção são associadas à 75-325 mg de ASS/dia.</p>	<p>Pacientes do estudo TRITON-TIMI 38 estratificado para a doença diabetes mellitus.</p>	<p><b>Composição de eventos (taxa de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal)</b></p> <p>17,0% no grupo clopidogrel vs. 12,2% no grupo EFFIENT® (HR=0,70; IC 95: 0,58 - 0,85; p&lt;0,001).</p> <p><b>Morte por causas cardiovasculares</b></p> <p>4,2% no grupo clopidogrel vs. 3,4% no grupo EFFIENT® (HR=0,85; IC 95: 0,58 - 1,24; p=0,40).</p> <p><b>IAM não fatal</b></p>

	<p><b>Desfechos de eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Composição de eventos (taxa de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal);</li> <li>- Morte por causas cardiovasculares;</li> <li>- IAM não fatal;</li> <li>- Trombose de <i>stent</i> (de acordo com a definição do <i>Academic Research Consortium</i>).</li> </ul> <p><b>Desfecho de segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangramento maior/hemorragia grave (TIMI) não relacionado à revascularização do miocárdio;</li> <li>- Sangramento maior ou menor (TIMI) não relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica.</li> </ul>		<p>13,2% no grupo clopidogrel vs. 8,2% no grupo EFFIENT® (HR=0,60; IC 95: 0,48 - 0,76; p&lt;0,001).</p> <p><b>Trombose de <i>stent</i> (de acordo com a definição do Academic Research Consortium).</b></p> <p>3,6% no grupo Clopidogrel vs. 2,0% no grupo EFFIENT® (HR=0,52; IC 95: 0,33 - 0,84; p=0,007).</p> <p><b>Sangramento maior/hemorragia grave (TIMI) não relacionado à revascularização do miocárdio</b></p> <p>2,6% no grupo clopidogrel vs. 2,5% no grupo EFFIENT® (HR=1,06; IC 95: 0,66 - 1,69; p=0,81).</p> <p><b>Sangramento maior ou menor (TIMI) não relacionada à cirurgia de revascularização miocárdica.</b></p> <p>4,3% no grupo clopidogrel vs. 5,3% no grupo EFFIENT® (HR=1,30; IC 95: 0,92 - 1,82; p=0,13).</p>
<p>Wilcox, et al., 2014<sup>3</sup></p> <p>TRITON-TIMI 38</p> <p>Multicêntrico</p>	<p>Tipo de estudo: Sub-análise do TRITON-TIMI 38</p> <p>Tempo de tratamento: 6 a 15 meses.</p> <p>Dose: Pacientes alocados para receber:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EFFIENT® (60 mg de dose de ataque, e 10 mg/dia de dose de manutenção)</li> <li>- Clopidogrel (300 mg de dose de ataque, e 75 mg/dia de dose de manutenção).</li> </ul> <p>** As doses de manutenção são associadas à 75-325 mg de ASS/dia.</p>	<p>Pacientes do estudo TRITON-TIMI 38, com os pacientes sem AVC prévio ou ataque isquêmico transitório, idade inferior à 75 anos e peso maior que 60 kg para inclusão na coorte de 10 mg do prasugrel.</p>	<p><b>Composição de eventos (taxa de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal)</b></p> <p>14,0% no grupo clopidogrel vs. 9,7% no grupo EFFIENT® (HR=0,67; IC 95%: 0,53 - 0,85; p&lt;0,01).</p> <p><b>Morte por causas cardiovasculares</b></p> <p>1,8% no grupo clopidogrel vs. 2,1% no grupo EFFIENT® (HR=1,22; IC 95%: 0,67 - 2,20).</p> <p><b>Infarto do miocárdio não fatal</b></p> <p>11,6% no grupo clopidogrel vs. 7,0% no grupo EFFIENT® (HR=0,58; IC 95%: 0,53 - 0,85; p&lt;0,01).</p>

	<p><b>Desfechos de eficácia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Composição de eventos (taxa de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal);</li> <li>- Morte por causas cardiovasculares;</li> <li>- Infarto do miocárdio não fatal;</li> <li>- Infarto do miocárdio fatal;</li> <li>- Acidente vascular cerebral não fatal;</li> <li>- Acidente vascular cerebral fatal;</li> <li>- Trombose de <i>stent</i> definitiva ou provável.</li> </ul> <p><b>Desfecho de segurança:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangramento maior (TIMI) não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio;</li> <li>- Sangramento maior ou menor (TIMI) não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio.</li> </ul>		<p><b>Infarto do miocárdio fatal</b> 0,2% no grupo clopidogrel vs.0,3% no grupo EFFIENT® (não especificado).</p> <p><b>Acidente vascular cerebral não fatal</b> 1,3% no grupo clopidogrel vs.1,0% no grupo EFFIENT® (HR=0,74; IC 95%: 0,34 - 1,62).</p> <p><b>Acidente vascular cerebral fatal</b> 0,2% no grupo clopidogrel vs.0,3% no grupo EFFIENT® (não especificado).</p> <p><b>Trombose de stent definitiva ou provável</b> 3,0% no grupo clopidogrel vs.1,3% no grupo EFFIENT® (HR=0,44; IC 95%: 0,23 - 0,82; p&lt;0,05).</p> <p><b>Sangramento maior (TIMI) não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio</b> 2,3% no grupo clopidogrel vs.1,8% no grupo EFFIENT® (HR=0,78; IC 95%: 0,43 - 1,42).</p> <p><b>Sangramento maior ou menor (TIMI) não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio</b> 3,6% no grupo clopidogrel vs.3,7% no grupo EFFIENT® (HR=1,05; IC 95%: 0,68 - 1,63).</p>
--	--	--	---

### 3.4. Avaliação crítica dos estudos selecionados

Os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados controlados, portanto realizamos a avaliação dos estudos de acordo com o risco de viés da Cochrane.

Figura 3. Risco de viés dos estudos incluídos de acordo com *Cochrane Collaboration tool*.

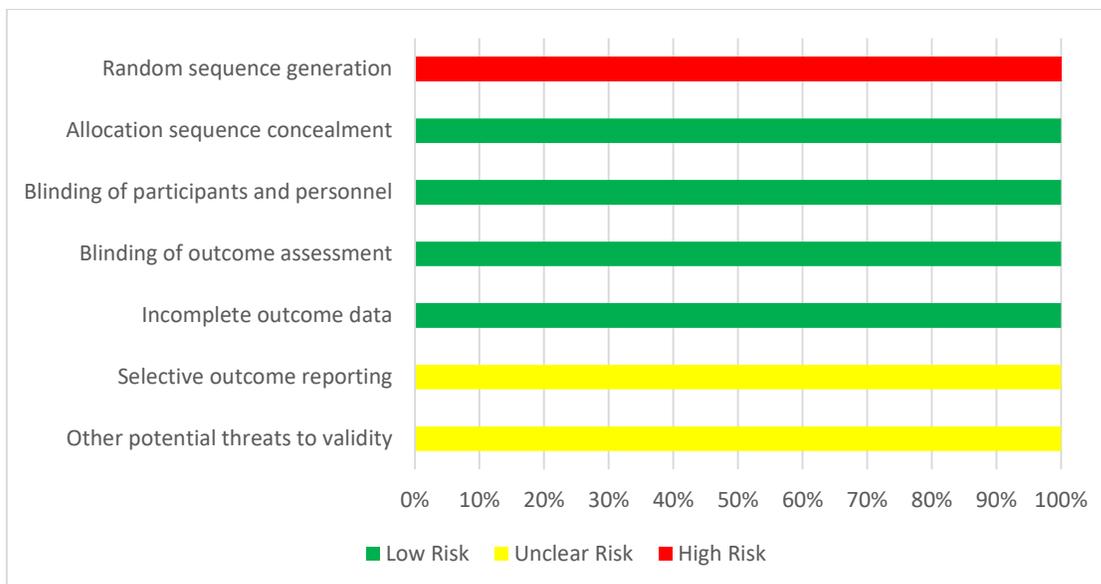


Figura 4. Risco de viés por estudo incluído de acordo com os critérios da *Cochrane Collaboration tool*.

	Wilcox 2014	Wiviott 2007	Wiviott 2008
<b>Geração de sequência aleatória</b>	?	?	?
<b>Encobrimento da sequência de alocação</b>	?	?	?
<b>Ofuscamento de participantes e pessoal</b>	+	+	+
<b>Cegamento da avaliação de resultados</b>	+	+	+
<b>Dados de resultados incompletos</b>	+	+	+
<b>Relatório de resultado seletivo</b>	+	+	+
<b>Outras ameaças potenciais à validade</b>	-	-	-

Baixo risco	-
Risco indeterminado	?
Alto risco	+

### 3.5. Síntese dos resultados

- **Wiviott SD. et al., 2007<sup>1</sup> (TRITON-TIMI 38)**

O estudo pivotal TRITON-TIMI 38 (*TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction-NCT00097591*) é um estudo randomizado controlado duplo-cego com o EFFIENT® em comparação a Clopidogrel que avaliou a eficácia em pacientes SCAs de risco moderado a alto e com o procedimento de angioplastia coronária agendado. Os critérios de elegibilidade estabelecidos para pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST foram sintomas isquêmicos com duração de 10 minutos ou mais e ocorrendo dentro de 72 horas antes da randomização, escore de risco TIMI de 3 ou mais e desvio do segmento ST de 1 mm ou mais, ou níveis elevados de um biomarcador cardíaco de necrose. Pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST poderiam ser incluídos dentro de 12 horas após o início dos sintomas, caso o procedimento de angioplastia estivesse planejado ou até 14 dias após o tratamento medicamentoso para IAM com elevação do segmento ST.

Os pacientes receberam, a qualquer momento entre a randomização e 1 hora após a angioplastia, uma dose de ataque de 60 mg de EFFIENT® no grupo intervenção e 300 mg de clopidogrel no grupo comparador. Após a angioplastia, os pacientes receberam uma dose de manutenção diária de 10 mg de EFFIENT® ou 75 mg de clopidogrel, concomitantemente com uma dose diária de 75 a 162 mg de ASS. O acompanhamento dos pacientes foi realizado na alta hospitalar, aos 30 dias, aos 90 dias e aos três meses seguintes, por um total de 6 a 15 meses.

O desfecho primário de eficácia foi composto pela taxa de mortalidade por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal durante o período de acompanhamento.

Neste estudo foram randomizados 13.608 pacientes, divididos em 6.813 pacientes no grupo EFFIENT® e 6.795 no grupo clopidogrel. Do total da coorte, 99% dos pacientes passaram

por angioplastia no momento da randomização e 94% colocaram no mínimo um *stent* intracoronário. Apenas 23% dos pacientes incluídos nesse estudo apresentavam diabetes mellitus, isso corresponde à 1.567 pacientes no grupo EFFIENT® e 1.563 pacientes no grupo clopidogrel.

Da coorte geral, um total de 781 pacientes (12,1%) no grupo clopidogrel teve o desfecho primário, em comparação com 643 pacientes (9,9%) no grupo EFFIENT® (HR: 0,81; IC95%: 0,73 a 0,90;  $p < 0,001$ ), sugerindo uma eficácia superior do EFFIENT® em relação ao clopidogrel.

A eficácia do EFFIENT® foi mais evidente nos 3.166 pacientes diabéticos, pois 17% dos pacientes diabéticos tratados com clopidogrel tiveram o desfecho primário em comparação à 12,2% no grupo EFFIENT® (HR: 0,70; IC 95%: 0,58 a 0,85;  $p < 0,001$ ) do que entre os 10.462 pacientes sem diabetes, dos quais 10,6% no grupo clopidogrel tiveram o desfecho primário em relação à 9,2% no grupo EFFIENT® (HR: 0,86; IC 95%, 0,76 a 0,98,  $p = 0,02$ ). Não houve interação significativa entre o efeito do tratamento e o status de diabetes ( $p = 0,09$ ) ou o momento da administração do medicamento em estudo ( $p = 0,40$ ).

- **Wiviott SD. *et al.*, 2008<sup>2</sup> (Sub-análise do TRITON-TIMI 38)**

Sub-análise do estudo TRITON-TIMI 38 com ênfase apenas em pacientes diabéticos. Foram randomizados 13.608 pacientes estratificados para diabetes. O desfecho primário foi taxa de mortalidade por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O desfecho secundário de eficácia incluiu a avaliação individual de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou trombose por *stent*. O principal desfecho de segurança foi risco de sangramento por trombólise no infarto do miocárdio (TIMI) relacionado à cirurgia de revascularização não-coronariana (CRM).

Apenas 23% dos pacientes eram diabéticos (3146 pacientes), e 6% deles eram insulino-dependentes (776 pacientes). Assim, foram alocados 1576 pacientes no grupo EFFIENT® e 1570 pacientes no grupo clopidogrel.

Houve uma redução de 30% no desfecho primário nos pacientes diabéticos com EFFIENT® ( $p < 0,001$ ;  $P_{\text{interação}} = 0,09$ ). O número necessário para tratar (NNT) com EFFIENT® a fim de evitar uma morte por eventos cardiovasculares entre os indivíduos diabéticos foi de 21 comparado com 71 indivíduos sem diabetes. A redução substancial de trombose por *stent* com EFFIENT® foi similar independentemente da diabetes, sendo 55% entre aqueles sem diabetes (2,0% versus 0,9%;  $p = 0,001$ ) e 48% entre os indivíduos diabéticos (3,6% versus 2,0%;  $p = 0,007$ ;  $P_{\text{interação}} = 0,63$ ). Em relação à trombose por *stent* houve redução semelhante entre pacientes diabéticos com *stent* farmacológico tratados com EFFIENT® (2,0% com EFFIENT® versus 3,5% com clopidogrel; HR: 0,53; IC 95%: 0,28 a 1,02;  $p = 0,054$ ) e pacientes diabéticos com *stent* não farmacológico (1,9% com EFFIENT® versus 3,8% com clopidogrel; HR: 0,52; IC 95%: 0,26 a 1,04;  $p = 0,06$ ;  $P_{\text{interação}} = 0,95$ ).

Sangramento devido à TIMI foi observado em 5,3% dos pacientes diabéticos tratados com EFFIENT® e em 4,3% pacientes diabéticos com clopidogrel (HR: 1,30; IC 95%: 0,92 a 1,82;  $p = 0,13$ ,  $P_{\text{interação}} = 0,93$ ). Assim, a combinação de uma redução relativamente maior nos desfechos isquêmicos e nenhum aumento no sangramento maior entre os indivíduos diabéticos levou a um benefício clínico estatisticamente maior para o EFFIENT® para pacientes diabéticos.

Os autores concluíram que em comparação com a terapia padrão com clopidogrel, a inibição plaquetária intensiva via oral com EFFIENT® resultou em maior benefício na redução de eventos isquêmicos e na melhora dos resultados entre indivíduos diabéticos. Os dados demonstraram que a terapia antiplaquetária intensiva via oral é particularmente benéfica para pacientes diabéticos com a SCA e angioplastia planejada, e o status de diabetes deve ser considerado quando as opções terapêuticas são avaliadas.

- **Wilcox R. et al., 2014<sup>3</sup> (Sub-análise do TRITON-TIMI 38)**

Sub-análise do TRITON-TIMI 38 a fim de avaliar a segurança e eficácia ao longo de 12 meses da dose de manutenção de 10 mg em pacientes adultos sem AVC prévio ou ataque isquêmico transitório, com no mínimo 60 kg e idade inferior a 75 anos em conformidade com a bula da União Europeia. O desfecho primário de eficácia foi morte cardiovascular,

infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. O desfecho primário de segurança foi risco de sangramento por TIMI relacionado à CRM.

Esta análise incluiu 10.804 pacientes, sendo 22,3% destes diabéticos. A coorte de diabéticos tendeu a ser de pacientes mais velhos, com maior peso corporal e mais indivíduos do sexo feminino em comparação com o grupo não diabético. Esses pacientes também tinham mais fatores de risco cardiovascular e com mais farmacoterapia cardiovascular profilática no momento da randomização.

Em geral, os pacientes diabéticos apresentaram maior taxa de novos eventos cardiovasculares em relação aos pacientes não diabéticos. No entanto, o tratamento com EFFIENT® resultou em reduções significativas em ambos os pacientes diabéticos e não diabéticos para o desfecho primário (diabéticos: 9,7% vs. 14,0% HR=0,67,  $p<0,01$ ; não diabéticos: 7,3% vs. 9,5%, HR=0,76,  $p<0,001$ ), infarto do miocárdio não fatal (diabético: 7,0% vs. 11,6%  $p<0,001$ ; não diabético: 6,2% vs. 8,1%  $p<0,001$ ), infarto do miocárdio total (diabético: 7,2% vs. 11,8%  $p<0,001$ ; não diabético: 6,2% vs. 8,2%  $p<0,001$ ), e trombose definitiva ou provável do *stent* (diabético: 1,3% vs. 3,0%  $p<0,05$ ; não diabético: 0,8% vs. 1,9%  $p<0,001$ ) em comparação com o tratamento com clopidogrel, respectivamente.

Eventos hemorrágicos foram pouco frequentes, independentemente da diabetes ou do grupo de alocação de tratamento. No subgrupo diabético, o risco de sangramento maior por TIMI relacionado à CRM (1,8% vs. 2,3% HR = 0,78) e o risco de vida (1,1% vs. 1,2% HR=0,87) foi numericamente inferior com EFFIENT® em comparação com clopidogrel respectivamente, porém com resultado comparável ao sangramento maior ou menor (3,7% vs. 3,6% HR=1,05). Nenhum destes foi estatisticamente significativo.

Os autores observaram que o subgrupo de diabéticos apresentou maior benefício clínico com EFFIENT®, além de ser um medicamento seguro para esses pacientes. Contudo, os autores ainda estão incertos se esse benefício clínico é devido a um efeito maior do EFFIENT® nessa população ou se à resistência ao clopidogrel.

### **3.6. Qualidade da evidência**

Segundo a diretriz de elaboração de Protocolo Técnico-Científico (PTC) do Ministério da Saúde, a qualidade da evidência dos desfechos avaliados é considerada muito baixa. Isso tanto para mortalidade por causas cardiovasculares quanto para risco de trombose por *stent* e sangramento por TIMI relacionado à CRM. Tal classificação apoia-se no fato de que há apenas um estudo clínico publicado (TRITON-TIMI 38), no qual não é possível realizar a comparação dos desfechos em termos de imprecisão, inconsistência e tamanho do efeito.

### **3.7. Recomendação/pedido**

Como orientam as diretrizes metodológicas para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos”, fazemos aqui a recomendação ou o pedido para a recomendação favorável do EFFIENT® para a redução de eventos aterotrombóticos em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda e que realizaram angioplastia. Esse pedido é motivado pela existência de dados de eficácia e segurança a longo prazo publicados e pela demanda social pelo tratamento.

### **3.8. Considerações finais**

Pacientes com DM e que apresentam SCA e/ou que realizaram à intervenção coronariana percutânea apresentam hiperatividade plaquetária, adesão, ativação e agregação intensificadas, e, portanto, um potencial pró-trombótico<sup>7</sup>. A DM é também um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose coronariana, pois se trata do principal preditor de risco para IAM e morte cardiovascular em adultos com mais de 40 anos sem doença cardiovascular prévia.<sup>8-12</sup> Entre os pacientes que apresentam SCA, pacientes diabéticos têm maior tendência de apresentar doenças multiarteriais do que os não diabéticos.<sup>13</sup> Diante dessas complicações, é de extrema importância ter um tratamento efetivo no SUS para esses pacientes.

Não foram encontrados estudos que comparam o EFFIENT® ao ticagrelor na população diabética com síndrome coronariana aguda. O tratamento com EFFIENT® para pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda apresentou benefícios clínicos superiores em

relação ao clopidogrel, sem apresentar riscos adicionais aos pacientes, em relação ao desfecho composto por taxa de morte por causas cardiovasculares (infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal), e também para os desfechos infarto do miocárdio não fatal, infarto do miocárdio total, e trombose definitiva ou provável do *stent*.<sup>1,2,3</sup>

## 4. Impacto orçamentário

### 4.1. Métodos

Para a análise de impacto orçamentário do EFFIENT®, optou-se pela adoção de um modelo estático seguindo as orientações da diretriz brasileira de Impacto Orçamentário<sup>32</sup>.

O modelo estático de impacto orçamentário consiste na multiplicação simples do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos com indicação de uso (para doenças crônicas) ou de episódios da doença com indicação de tratamento (para doenças agudas).<sup>32</sup>

Este método de cálculo de impacto orçamentário estático foi escolhido pelas possibilidades de fornecer uma maior precisão ao reproduzir as condições dos pacientes e a complexidade da síndrome coronariana aguda em pacientes diabéticos ao longo de 5 anos.

#### 4.1.1. Definição da população

A população definida foi uma coorte de pacientes com diabetes mellitus e que realizaram angioplastia coronariana primária, devido a angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST submetidos a uma intervenção coronariana percutânea ou pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

Para isso, foi consultado no SIH no DATASUS a quantidade de angioplastia coronariana primária realizada nos anos de 2008 a 2018. Foi realizada uma projeção para os anos avaliados nessa análise de impacto orçamentário, utilizando o software *@risk* da Palisade. Foi aplicada uma estimativa da incidência de DM em pacientes com SCA. A literatura varia de 15% a 40%<sup>33-35</sup> e a SBC preconiza 30% de incidência.

Tabela 3 apresenta a estimativa anual de pacientes.

Tabela 3. Estimativa populacional

<b>Demanda aferida</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>Referência</b>
Angioplastia coronariana primária	8.877	7.625	6.648	6.147	6.162	Projeção dos dados do SIH/SUS
Incidência de DM	30%					SBC
População alvo	2.663	2.288	1.995	1.844	1.849	Cálculo

Para o exercício de impacto orçamentário consideramos todos os pacientes do SUS elegíveis no Brasil. No item 4.1.14 apresentamos a proporção de pacientes que fariam parte da proposta inicial de compartilhamento de risco com a participação da SBC.

#### **4.1.2. Tecnologias consideradas**

EFFIENT® (cloridrato de prasugrel) e clopidogrel. Ambos medicamentos são inibidores da agregação plaquetária, portanto atuam na redução de eventos aterotrombóticos.

#### **4.1.3. Descrição do cenário atual**

Atualmente os pacientes são tratados por nove meses com o clopidogrel associado a ácido acetilsalicílico.

#### **4.1.4. Descrição do cenário proposto**

A proposta é incluir a opção terapêutica EFFIENT® associado a ácido acetilsalicílico, e torná-lo medicamento de escolha. Porém, sabe-se que isso não será alcançado no primeiro ano de incorporação. Por isso, utilizou-se a proporção apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. *Market share* do EFFIENT®

Período	Proporção de uso do EFFIENT® em relação a população alvo
Ano 1	30%
Ano 2	50%
Ano 3	80%
Ano 4	100%
Ano 5	100%

Ademais, nesta submissão será considerado o compartilhamento de risco. A proposta consiste em estabelecer o preço do EFFIENT® de acordo com a proporção de redução de IAM em relação ao clopidogrel.

O registro brasileiro ACCEPT mostrou que 15,9%<sup>36</sup> dos pacientes com IAM com supra haviam tido um IAM prévio com clopidogrel.

Caso o medicamento seja incorporado, será avaliado qual a ocorrência de IAM na vida real após o uso do EFFIENT®, e esse resultado será comparado com o 15,9% de ocorrência de IAM com o uso do clopidogrel.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) será a responsável por acompanhar os pacientes em 10 Centros Especializados para a apuração dos dados do desfecho clínico preconizado. Os Centros estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Centro especializado para a apuração dos dados de ocorrência de IAM.

2071568 HC DA FMUSP INSTITUTO DO CORACAO INCOR SAO PAULO	São Paulo	SP
2269678 SES RJ IECAC INST EST DE CARDIOLOGIA ALOYSIO DE CASTRO	Rio de Janeiro	RJ
2082187 HOSPITAL DAS CLINICAS FAEPA RIBEIRAO PRETO	Ribeirão Preto	SP
2088495 INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA IDPC SAO PAULO	São Paulo	SP
0013846 HOSPITAL DO ROCIO	Campo Largo	PR
2237849 INSTITUTO DE CARDIOLOGIA	Porto Alegre	RS
2589761 HOSPITAL ENCORE	Aparecida de Goiânia	GO
2479214 HM HOSPITAL DE MESSEJANA DR CARLOS ALBERTO STUDART GOMES	Fortaleza	CE
3983730 PROCAPE	Recife	PE
2425300 HOSPITAL DO CORACAO	Sobral	CE

Tendo como base esses hospitais selecionados pela SBC, a quantidade de pacientes elegíveis dentro da proposta de compartilhamento de risco seria de aproximadamente 930 ano, ou seja, 28,7% da população brasileira elegível.

#### 4.1.5. Perspectiva da análise

A perspectiva primária do estudo foi a do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Sistema Único de Saúde).

#### 4.1.6. Horizonte temporal da análise

O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos (2020-2024), conforme recomendação da diretriz brasileira<sup>37</sup>.

#### 4.1.7. Custos

Para essa análise foi considerado o custo dos medicamentos e o custo do infarto do miocárdio (fatal e não fatal).

O clopidogrel de 75 mg, segundo busca de licitações no Banco de Preços em Saúde em setembro de 2019, é de R\$ 0,29. Já o preço do comprimido de 10 mg do EFFIENT® será de acordo com o seu resultado atingido na vida real. Espera-se pelo menos 40% de redução de risco de IAM com o uso do EFFIENT® em comparação ao clopidogrel, conforme resultado obtido no TRITON. De acordo com a diminuição do risco relativo é aplicado um maior desconto ao EFFIENT® (Tabela 6).

Tabela 6. Proposta de compartilhamento de risco

<b>MENTO POR RESULTADO ATINGIDO<sup>1</sup></b>			
<b>END POINT ESTUDO PIVOTAL</b>	<b>REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo)</b>	<b>CMED R\$6,38<sup>2</sup></b>	<b>DESCONTO</b>
<b>ESCALA DE REEMBOLSO</b>	<b>≥ 40%</b>	<b>R\$ 3,19</b>	50%
	<b>35 a 39,9%</b>	<b>R\$ 3,00</b>	53%
	<b>30 a 34,9%</b>	<b>R\$ 2,81</b>	56%
	<b>25 a 29,9%</b>	<b>R\$ 2,62</b>	59%
	<b>20 a 24,9%</b>	<b>R\$ 2,42</b>	62%
	<b>15 a 19,9%</b>	<b>R\$ 2,23</b>	65%
	<b>10 a 14,9%</b>	<b>R\$ 2,04</b>	68%
	<b>5 a 9,9%</b>	<b>R\$ 1,85</b>	71%
	<b>0 a 4,9%</b>	<b>R\$ 0,29<sup>1</sup></b>	96%

<sup>1</sup> Se o prasugrel demonstrar o mesmo resultado (0 a 4,9% de redução do IAM), o preço a ser pago será o mesmo do contrato vigente de clopidogrel.

<sup>2</sup> Preço CMED 0% ICMS

O esquema terapêutico do clopidogrel é de uma dose de ataque de 300 mg seguido de 75 mg diário. A Tabela 7 mostra o custo total do tratamento com clopidogrel para nove meses, que é o período recomendado pelo PCDT atual.

Tabela 7. Custo do tratamento do clopidogrel

	<b>Comprimidos (75 mg)</b>	<b>Dias de tratamento</b>
<b>Dose de ataque</b>	4	1
<b>Dose hospitalar</b>	1	39
<b>Dose ambulatorial</b>	1	230
<b>Nº de comprimidos total</b>	273	
<b>Custo comprimido (75 mg)</b>	R\$ 0,29	
<b>Custo do tratamento-</b>	<b>R\$ 79,17</b>	

O esquema terapêutico do EFFIENT® é de uma dose de ataque de 60 mg seguido de 10 mg diário. A Tabela 8 mostra o custo total do tratamento com o EFFIENT® para nove meses, que é o período recomendado pelo PCDT atual.

Tabela 8. Custo do tratamento do EFFIENT®

	<b>Comprimidos (10 mg)</b>	<b>Dias de tratamento</b>
<b>Dose de ataque</b>	6	1
<b>Dose hospitalar</b>	1	39
<b>Dose ambulatorial</b>	1	230
<b>Nª de comprimidos total</b>	275	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) ≥ 40%</b>	R\$877,25	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 35 a 39,9%</b>	R\$825,00	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 30 a 34,9%</b>	R\$772,75	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 25 a 29,9%</b>	R\$720,50	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 20 a 24,9%</b>	R\$665,50	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 15 a 19,9%</b>	R\$613,25	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 10 a 14,9%</b>	R\$561,00	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 5 a 9,9%</b>	R\$508,75	
<b>Custo do tratamento - REDUÇÃO IAM EM RELAÇÃO AO CLOPIDOGREL (risco relativo) 0 a 4,9%</b>	R\$79,75	

Ainda foi considerado o custo da ASS. Considerou-se a dose mínima recomendada que é de 75 mg/dia. Em consulta no banco de preços em saúde, a menor dose disponível é de 81 mg, portanto foi considerado no cálculo o uso de um comprimido por dia por nove meses, conforme apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Custo do tratamento da AAS

	<b>Comprimidos</b>	<b>Dias de tratamento</b>
<b>Dose</b>	1	270
<b>Nº de comprimidos total</b>	270	
<b>Custo unitário (80 mg)</b>	R\$ 0,32	
<b>Custo do tratamento</b>	<b>R\$ 86,48</b>	

Para o custo do IAM foi consultada a base de dados SIH/SUS e pesquisado o custo médio da internação para os CIDs:

- I210 - Infarto agudo transmural da parede anterior do miocárdio;
- I211 - Infarto agudo transmural da parede inferior do miocárdio;
- I212 - Infarto agudo transmural do miocárdio de outras localizações;
- I213 - Infarto agudo transmural do miocárdio, de localização não especificada;
- I214 - Infarto agudo subendocárdico do miocárdio;
- I219 - Infarto agudo do miocárdio não especificado;
- I220 - Infarto do miocárdio recorrente da parede anterior;
- I221 - Infarto do miocárdio recorrente da parede inferior;
- I228 - Infarto do miocárdio recorrente de outras localizações;
- I229 - Infarto do miocárdio recorrente de localização não especificada.

O custo médio da internação por IAM para o ano de 2018 foi de R\$ 3.859,93.

#### 4.1.8. Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade por cenário considerando as possibilidades de preço do EFFIENT® segundo a proposta de compartilhamento de risco. Os cenários são:

- Cenário 1 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 35%

Preço do EFFIENT®: R\$ 3,00.

- Cenário 2 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 30%

Preço do EFFIENT®: R\$ 2,81.

- Cenário 3 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 25%

Preço do EFFIENT®: R\$ 2,62.

- Cenário 4 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 20%

Preço do EFFIENT® sendo de R\$ 2,42.

- Cenário 5 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 15%

Preço do EFFIENT®: R\$ 2,23.

- Cenário 6 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 10%

Preço do EFFIENT®: R\$ 2,04.

- Cenário 7 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 5%

Preço do EFFIENT®: R\$ 1,85.

- Cenário 8 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 0%

Preço do EFFIENT®: R\$ 0,29.

## 4.2. Resultados

### 4.2.1. Cenário base - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 40%

Tabela 10. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.516.954,22	R\$ 2.414.949,55	R\$ 2.436.185,10	R\$ 2.456.228,84	R\$ 2.462.316,97	R\$ 12.286.634,68
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 441.463,39	R\$ 632.047,92	R\$ 881.710,79	R\$ 1.019.005,99	R\$ 1.021.531,74	R\$ 3.995.759,83

Quando avaliada apenas a população incluída na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 1.146.783,07.

### 4.2.2. Cenário 1 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 35%

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.499.727,07	R\$ 2.390.285,27	R\$ 2.401.778,26	R\$ 2.416.464,36	R\$ 2.422.453,93	R\$ 12.130.708,89
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 424.236,25	R\$ 607.383,63	R\$ 847.303,95	R\$ 979.241,50	R\$ 981.668,70	R\$ 3.839.834,04

Quando avaliada apenas a população incluída na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 1.102.032,37.

#### 4.2.3. Cenário 2 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 30%

Tabela 12. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.482.499,93	R\$ 2.365.620,98	R\$ 2.367.371,43	R\$ 2.376.699,88	R\$ 2.382.590,88	R\$ 11.974.783,10
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 407.009,10	R\$ 582.719,34	R\$ 812.897,12	R\$ 939.477,02	R\$ 941.805,66	R\$ 3.683.908,24

Quando avaliada apenas a população incluída na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 1.057.281,67.

#### 4.2.4. Cenário 3 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 25%

Tabela 13. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.465.272,78	R\$ 2.340.956,69	R\$ 2.332.964,59	R\$ 2.336.935,40	R\$ 2.342.727,84	R\$ 11.818.857,30
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 389.781,96	R\$ 558.055,06	R\$ 778.490,28	R\$ 899.712,54	R\$ 901.942,61	R\$ 3.527.982,45

Quando avaliada apenas a população incluída na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 1.012.530,96.

#### 4.2.5. Cenário 4 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 20%

Tabela 14. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.445.848,66	R\$ 2.313.146,96	R\$ 2.294.169,85	R\$ 2.292.099,75	R\$ 2.297.781,06	R\$ 11.643.046,29
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 370.357,84	R\$ 530.245,33	R\$ 739.695,54	R\$ 854.876,90	R\$ 856.995,84	R\$ 3.352.171,44

Quando avaliada apenas a população incluída na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 962.073,20.

#### 4.2.6. Cenário 5 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 15%

Tabela 15. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.428.621,52	R\$ 2.288.482,67	R\$ 2.259.763,02	R\$ 2.252.335,27	R\$ 2.257.918,02	R\$ 11.487.120,50
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 353.130,69	R\$ 505.581,04	R\$ 705.288,71	R\$ 815.112,42	R\$ 817.132,79	R\$ 3.196.245,65

Quando avaliada apenas a população incluída na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 917.322,50.

#### 4.2.7. Cenário 6 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 10%

Tabela 16. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.411.394,38	R\$ 2.263.818,39	R\$ 2.225.356,18	R\$ 2.212.570,79	R\$ 2.218.054,98	R\$ 11.331.194,71
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 335.903,55	R\$ 480.916,75	R\$ 670.881,87	R\$ 775.347,93	R\$ 777.269,75	R\$ 3.040.319,86

Quando avaliada apenas a população inclusa na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 872.571,80.

#### 4.2.8. Cenário 7- Redução IAM em relação ao clopidogrel de 5%

Tabela 17. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	2020	2021	2022	2023	2024	Em 5 anos
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.394.167,23	R\$ 2.239.154,10	R\$ 2.190.949,34	R\$ 2.172.806,31	R\$ 2.178.191,93	R\$ 11.175.268,91
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 318.676,41	R\$ 456.252,46	R\$ 636.475,03	R\$ 735.583,45	R\$ 737.406,71	R\$ 2.884.394,06

Quando avaliada apenas a população inclusa na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 827.821,10.

#### 4.2.9. Cenário 8 - Redução IAM em relação ao clopidogrel de 0%

Tabela 18. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>Em 5 anos</b>
<b>Custo atual</b>	R\$ 2.075.490,83	R\$ 1.782.901,63	R\$ 1.554.474,31	R\$ 1.437.222,85	R\$ 1.440.785,23	R\$ 8.290.874,85
<b>Custo proposto</b>	R\$ 2.075.954,19	R\$ 1.783.565,03	R\$ 1.555.399,76	R\$ 1.438.292,41	R\$ 1.441.857,43	R\$ 8.295.068,82
<b>Impacto orçamentário ano-a-ano</b>	R\$ 463,36	R\$ 663,40	R\$ 925,45	R\$ 1.069,55	R\$ 1.072,21	R\$ 4.193,97

Quando avaliada apenas a população incluída na análise de compartilhamento de risco, o impacto orçamentário estimado em 5 anos é de R\$ 1.203,67.

### 4.3. Limitações da análise e considerações finais

- O modelo considera que todos os pacientes completam o tratamento com os medicamentos, pois não se sabe o momento que os pacientes irão ter o novo IAM;
- De forma conservadora, em cada cenário de opção de custo do EFFIENT® considerou-se a probabilidade inferior.

Para o resultado esperado de redução de 40% de IAM em comparação ao clopidogrel, estima-se um impacto orçamentário de R\$ 441.463,39, R\$ 632.047,92, R\$ 881.710,79, R\$ 1.019.005,99 e R\$ 1.021.531,74, para os anos 2020, 2021, 2022, 2023 e 2024, respectivamente. Quando todos cenários propostos para o compartilhamento de risco são avaliados, o impacto orçamentário em 5 anos pode variar de R\$ 4.193,97 a R\$ 3.995.759,83. E quando avaliada a população que irá receber o EFFIENT® nos centros da SBC o impacto orçamentário poderá variar de R\$ 1.203,67 a R\$ 1.146.783,07.

## **5. Avaliações de agências internacionais**

Foram avaliadas as agências internacionais descritas na Tabela 19.

Tabela 19. Recomendação das agências internacionais de ATS

Agências Internacionais	País	Ano	Avaliação
CADTH <sup>38</sup>	Canadá	2012	<p>Recomendado, em conjunto com ácido acetilsalicílico (AAS), para a prevenção secundária precoce e a longo prazo de eventos aterotrombóticos em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA) que devem ser gerenciados com intervenção coronária percutânea (ICP) da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina instável ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI) gerenciado com ICP;</li> <li>• Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) tratado com ICP primária ou tardia.</li> </ul> <p><b>** Não há especificações para população diabética.</b></p>
NICE <sup>39</sup>	Inglaterra	2014	<p>Recomenda o prasugrel, em combinação com AAS, como uma opção para prevenir eventos aterotrombóticos em pessoas com síndromes coronárias agudas com intervenção coronária percutânea somente quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• é necessária intervenção percutânea primária imediata para STEMI;</li> <li>• trombose do stent ocorreu durante o tratamento com clopidogrel;</li> <li>• <b>pacientes diabéticos.</b></li> </ul>
SMC <sup>40</sup>	Escócia	2009	<p>Recomenda o uso restrito* de prasugrel, em combinação com AAS, para a prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a intervenção coronária percutânea primária ou tardia.</p> <p><b>*O uso é restrito a pacientes elegíveis para receber a dose de 10 mg.</b></p> <p><b>**Não há especificações para população diabética.</b></p>

<b>PBS<sup>41</sup></b>	Austrália		<p>Recomenda o uso de prasugrel para o tratamento de síndromes coronárias agudas (infarto do miocárdio ou angina instável), em combinação com AAS, em pacientes que serão submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP).</p> <p><b>**Não há especificações para população diabética.</b></p>
<b>IQWiG<sup>42</sup></b>	Alemanha	2011	<p>Recomenda que o medicamento seja avaliado para uso nas seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST: considerar benefícios do prasugrel + AAS vs. tratamento com clopidogrel + AAS;</li> <li>• Síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST: a avaliação teve que ser restrita à comparação entre prasugrel + AAS e monoterapia com AAS.</li> </ul> <p><b>** Não há especificações para população diabética.</b></p>
<b>HAS</b>	França	-	Não avaliado.
<b>SBU</b>	Suécia	-	Não avaliado.

**NSTEMI** (*non-ST segment elevation myocardial infarction*): infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.

**STEMI** (*ST segment elevation myocardial infarction*): infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

## 6. Referência

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015. doi:10.1056/NEJMoa0706482
2. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. 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):1626-1636. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061
3. Wilcox R, Iqbal K, Costigan T, Lopez-Sendon J, Ramos Y, Widimsky P. An analysis of TRITON-TIMI 38, based on the 12 month recommended length of therapy in the European label for prasugrel. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(11):2193-2205. doi:10.1185/03007995.2014.944638
4. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2001;104(3):365-372. doi:10.1161/01.CIR.104.3.365
5. Topol EJ. A guide to therapeutic decision-making in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4):S123-S129. doi:10.1016/S0735-1097(02)02689-X
6. Capewell S, Murphy NF, MacIntyre K, et al. Short-term and long-term outcomes in 133 429 emergency patients admitted with angina or myocardial infarction in Scotland, 1990-2000: population-based cohort study. *Heart.* 2006;92(11):1563-1570. doi:10.1136/hrt.2005.085399
7. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2011;123(7):798-813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376
8. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
9. Narayan KMV. Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States. *JAMA.* 2003;290(14):1884. doi:10.1001/jama.290.14.1884
10. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, et al. The Relationship Between Metabolic Risk Factors and Incident Cardiovascular Disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(17):1777-1786. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.046
11. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and

- without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-234. doi:10.1056/NEJM199807233390404
12. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
  13. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2007;298(7):765. doi:10.1001/jama.298.7.765
  14. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, et al. Impact of Platelet Reactivity on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1541-1547. doi:10.1016/j.jacc.2007.05.049
  15. Mangiacapra F, Peace A, Barbato E, et al. Thresholds for platelet reactivity to predict clinical events after coronary intervention are different in patients with and without diabetes mellitus. *Platelets.* 2014;25(5):348-356. doi:10.3109/09537104.2013.824562
  16. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2444-2452. doi:10.1093/eurheartj/eh142
  17. Carruthers KF. Contemporary management of acute coronary syndromes: does the practice match the evidence? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart.* 2005;91(3):290-298. doi:10.1136/hrt.2003.031237
  18. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55
  19. Chang W-C. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(5):427-433. doi:10.1136/jech.2004.024984
  20. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1
  21. Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, Newby DE. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(3):495-503. doi:10.1185/030079906X167462
  22. Nichols M, Peterson K, Herbert J, Alston L, Allender S, National Heart Foundation of Australia. *Australian Heart Disease Statistics 2015.*; 2016.

23. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4). doi:10.1161/CIR.000000000000152
24. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-954. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666
25. Teich V, Araujo DV. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94.
26. Ministério da Saúde. DATASUS. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>. Accessed July 10, 2019.
27. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Síndromes Coronarianas Agudas. <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-sindromes-coronarianas-agudas.pdf>. Accessed July 19, 2019.
28. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-e228. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017
29. Nicolau J, Timerman A, Marin-Neto J, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3). doi:10.5935/abc.2014S001
30. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
31. Effient. [Bula]. *Daiichi Sankyo Bras Farm LTDA*. 2013.
32. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretriz Metodológica: Análise de Impacto Orçamentário - Manual Para o Sistema de Saúde No Brasil*. 1ª edição. Brasília; 2014.
33. Pastor-Perez FJ, Soria-Arcos F, Morillas-Blasco P, et al. Additive value of diabetes and peripheral arterial disease in the risk stratification of patients admitted after an acute coronary syndrome: a subanalysis of the PAMISCA Study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(9):1314-1319. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02121.x
34. Shehab A, Al-Dabbagh B, Almahmeed W, et al. Characteristics, management, and in-hospital outcomes of diabetic patients with acute coronary syndrome in the United Arab Emirates. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:698597. doi:10.1100/2012/698597
35. Foussas SG. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese*. 2016;57(5):375-377. doi:10.1016/j.hjc.2016.12.012

36. Jorge Ilha Guimarães. Registros Brasileiros Cardiovasculares Registros Brasileiros Cardiovasculares. 2010/2011. [http://socios.cardiol.br/registros/pdf/ACCEPT\\_SBC\\_66CBC.pdf](http://socios.cardiol.br/registros/pdf/ACCEPT_SBC_66CBC.pdf).
37. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o Sistema de Saúde do Brasil. *Ministério Saúde*. 2012:76p.
38. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. PRASUGREL HYDROCHLORIDE RESUBMISSION. (Effient – Eli Lilly Canada Inc.). Indication: Acute Coronary Syndromes. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Effient-Resubmission\\_June-18-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Effient-Resubmission_June-18-12.pdf). Published June 2012.
39. NICE. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes. [nice.org.uk/guidance/ta317](http://www.nice.org.uk/guidance/ta317). Published July 2014.
40. Scottish Medicines Consortium. Prasugrel 5 and 10mg tablets (Efient) No. (562/09). [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2180/prasugrel\\_5\\_and\\_10\\_mg\\_tablets\\_\\_efient\\_\\_final\\_august\\_2009\\_revised\\_sept\\_2009doc\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2180/prasugrel_5_and_10_mg_tablets__efient__final_august_2009_revised_sept_2009doc_website.pdf). Published August 2009.
41. PBS. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Product: Prasugrel hydrochloride, tablets, 5 mg (base) and 10 mg (base), Effient. [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Prasugrel\\_EFFIENT\\_Eli\\_Lilly\\_PBAC\\_PSD\\_5-12\\_2009-07\\_FINAL\\_merged.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Prasugrel_EFFIENT_Eli_Lilly_PBAC_PSD_5-12_2009-07_FINAL_merged.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/). Published July 2009.
42. IQWiG. [A09-02] Prasugrel in the treatment of acute coronary syndrome. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a09-02-prasugrel-in-the-treatment-of-acute-coronary-syndrome.1109.html>. Published 2011.