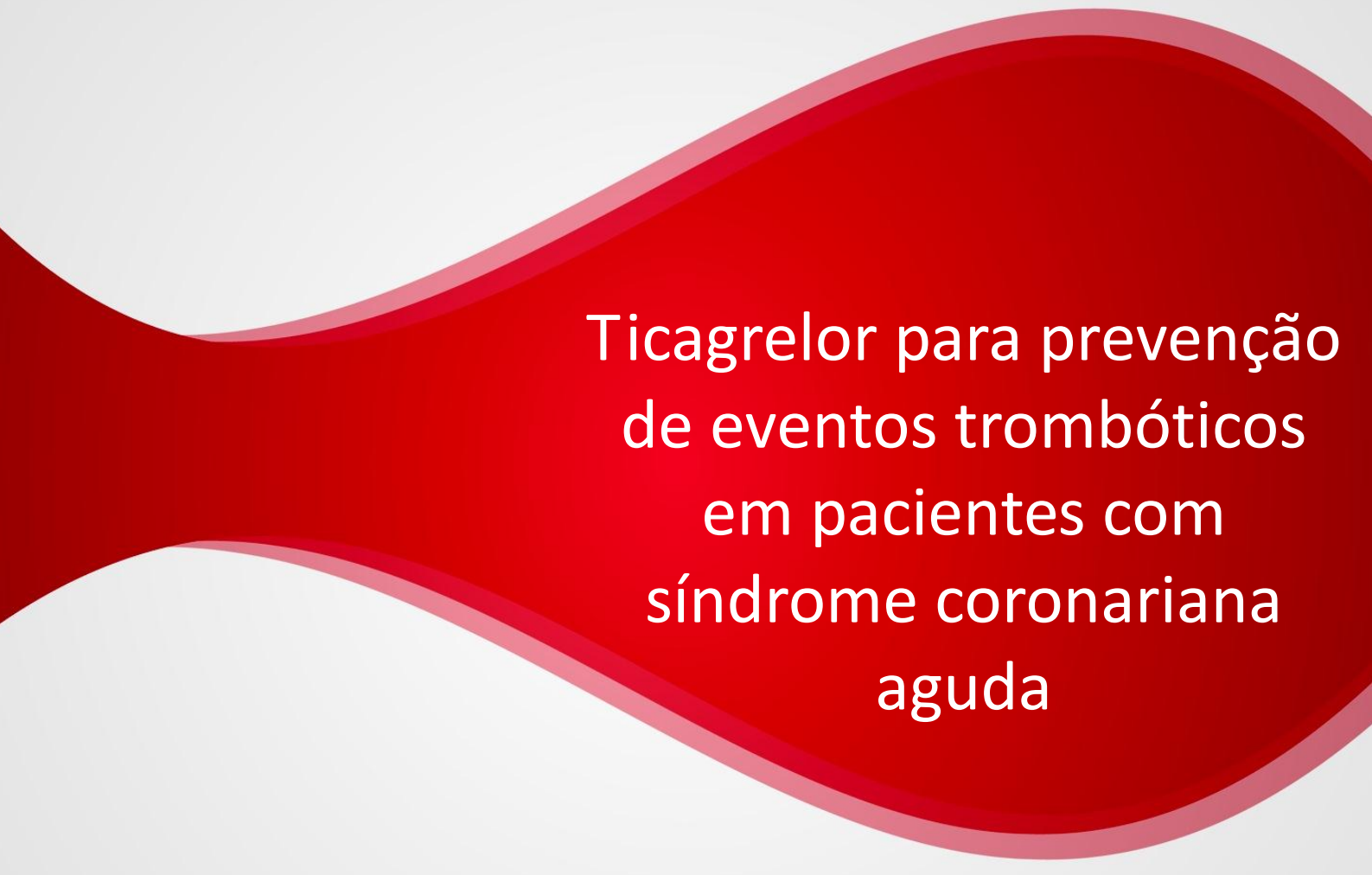


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Ticagrelor para prevenção de eventos trombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda

Março de 2013

2012 Ministério da Saúde.

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 CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

A DOENÇA	6
A TECNOLOGIA.....	12
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	24
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	28
ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	36
RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	40
CONSULTA PÚBLICA	40
DELIBERAÇÃO FINAL	40
DECISÃO	411
REFERÊNCIAS.....	42

A DOENÇA

A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) compreende três condições clínicas: angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) e infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCST). Resultam do desequilíbrio entre suprimento e demanda de oxigênio pelo miocárdio e evoluem para isquemia do miocárdio.

O paciente com AI apresenta dor torácica recente ou com piora do padrão (em repouso ou aumentando em intensidade, duração ou frequência), sem evidência sorológica de necrose muscular (troponina ou CK-MB). Muitos, mas não todos os pacientes com AI, apresentam alterações eletrocardiográficas dinâmicas. IAMSST é diagnosticado quando o paciente com dor torácica apresenta evidência sorológica de necrose do miocárdio na ausência de elevação do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). Pacientes com IAMCST apresentam o mesmo quadro de IAMSST mais elevação persistente do segmento ST (1).

Em pacientes graves com SCA, é importante determinar se a origem da doença é primária ou secundária. A maioria dos pacientes apresentam SCA primária, resultante da rotura de uma placa aterosclerótica coronariana com subsequente agregação plaquetária, formação de trombo e oclusão subtotal da coronária, causando isquemia ou infarto. Alguns pacientes apresentam SCA secundária, resultante de desequilíbrio transitório ou permanente entre suprimento e demanda de oxigênio. A redução da oferta de oxigênio pode ser consequência de hipotensão arterial, anemia ou hipoxemia. O aumento da demanda pode ser decorrente de febre, taquicardia, hipertensão arterial severa ou tireotoxicose (2,3).

Epidemiologia

Nos EUA, aproximadamente 1,4 milhões de pessoas são hospitalizadas anualmente por SCA. Destas, 2/3 têm angina instável ou IAMSST. SCA 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 de SCA. 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 (4).

No Brasil, no ano de 2005, o total de óbitos por doença isquêmica do coração foi 84.945 (Datusus), salientando São Paulo e Rio de Janeiro como os estados com os maiores índices. Independentemente da classe socioeconômica e da região do Brasil, a doença circulatória representa o maior número de óbitos na população brasileira (5).

As doenças cardiovasculares (DCV) são também a principal causa de morbidade e incapacidade no Brasil. Os gastos com internações pelo SUS totalizaram 1,2 milhões em 2009 e, com o envelhecimento da população e mudança dos hábitos de vida, a prevalência e importância das DCV tendem a aumentar nos próximos anos. A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) reconhece a necessidade de uma ação integrada contra as DCV e irá propor aos países membros que estabeleçam a meta global de reduzir a taxa de mortalidade por DCV em 20% na década de 2011-2020 em relação à década precedente (6).

Fisiopatologia

A causa mais comum de SCA é a ruptura de uma placa coronariana aterosclerótica *vulnerável*. Menos frequentemente, embolismo coronariano, vasoespasmos decorrentes de disfunção endotelial, ingestão de drogas (cocaína) ou dissecação espontânea da artéria coronária (vasculite) podem reduzir abruptamente o fluxo sanguíneo e causar isquemia do miocárdio. Consequentemente à ruptura da placa aterosclerótica, há exposição dos componentes subendoteliais, ativação plaquetária e das vias de coagulação. A ativação plaquetária é multifatorial e pode ser modificada por terapia com drogas. Adicionalmente à inibição da ciclooxigenase-1 pela aspirina, as tienopiridinas inibem a ativação plaquetária e agregação pelo bloqueio da ligação da adenosina difosfato (ADP) aos receptores de superfície das plaquetas. Embora drogas anti-plaquetárias possam prevenir sua ativação e agregação, drogas anticoagulantes interferem com a cascata de coagulação. O propósito do desenvolvimento de novas drogas anticoagulantes é otimizar a prevenção de eventos isquêmicos e simultaneamente reduzir o risco de sangramento. Diversas categorias de drogas anticoagulantes têm sido avaliadas em SCA incluindo heparinas, inibidores diretos da trombina, dentre outros. No entanto, os agentes anticoagulantes emergentes não têm sido testados em combinação com agentes anti-plaquetários (prasugrel e ticagrelor) (7-9).

O tratamento moderno do IAM depende do uso de terapias de reperfusão, rápido acesso ao serviço médico e uso de medicações específicas com benefício comprovado. O tratamento ideal de pacientes que chegam aos hospitais com SCA tem sido exaustivamente estudado nos últimos 10 anos (10,11).

No cenário *real*, a escolha da estratégia de tratamento é em geral direcionada pela operacionalidade dos centros de atendimento. Embora trombolíticos e agentes antitrombóticos estejam largamente disponíveis, somente 20% dos serviços de emergência têm acesso a laboratórios de cateterização e menos ainda tem disponibilidade para

intervenções coronarianas percutâneas imediatas. Estes resultados foram baseados em estudo envolvendo 106 hospitais em 14 países, inclusive o Brasil (12).

Recentemente, progressos ocorreram na prevenção de eventos trombóticos, principalmente pelo desenvolvimento de revascularização mecânica e novos agentes antitrombóticos. No entanto, inevitavelmente acompanhados com o risco aumentado de sangramento. Complicações de sangramentos maiores tornaram-se um sério problema, no tratamento de pacientes com SCA, principalmente com aumento da mortalidade dentro dos primeiros 30 dias (13).

Várias características têm sido descritas como preditoras de complicações de sangramento, incluindo idade avançada, sexo feminino, baixo peso corporal, função renal diminuída, história de sangramento e tratamentos invasivos. Para cada paciente, o risco de sangramento deve ser pesado com os benefícios da redução da isquemia (14,15).

Combinação de drogas antiplaquetárias com diferentes mecanismos de ação resulta em maior inibição plaquetária e tem demonstrado melhora dos desfechos clínicos em longo prazo, como a terapia dupla antiplaquetária para SCA (AAS mais clopidogrel ou prasugrel ou ticagrelor), de acordo com a estratégia terapêutica proposta (16-18).

Ticlopidina e clopidogrel são tienopiridinas previamente aprovadas para uso como terapia anti-plaquetária. Embora essas drogas sejam benéficas no tratamento da SCA, limitações incluem efeitos adversos e variabilidade farmacodinâmica. A ticlopidina está associada com intolerância gastrointestinal e *rash* cutâneo, além de risco de complicações hematológicas como agranulocitose e púrpura trombocitopênica trombótica. A farmacodinâmica do clopidogrel resulta em início lento de inibição plaquetária. Clopidogrel apresenta também variabilidade de resposta anti plaquetária entre pacientes (19,20).

Somente 15% da dose de clopidogrel é transformada em metabólito ativo via citocromo P450 (2 etapas) no fígado. É bioativado predominantemente via enzima CYP2C19. Polimorfismo genético CYP2C19 resulta em metabolismo altamente variável, com diversidade significativa de efeitos antiplaquetários entre indivíduos e potencial risco de toxicidade com interações medicamentosas com drogas que utilizam a mesma via metabólica (21-23).

Prasugrel, um dos novos tienopiridinos, aprovado pelo FDA, em pacientes com SCA apresentou mais rápida e eficiente conversão de pró-droga para o metabólito ativo comparado ao clopidogrel. Ao contrário de clopidogrel, o composto intermediário de prasugrel é resistente a hidrólise posterior no fígado, resultando em quase que totalidade de conversão entre pró-droga e metabólito ativo. O segundo e último passo no metabolismo de prasugrel é

a oxidação pelo sistema CYP450. Níveis máximos do metabólito ativo são encontrados na corrente sanguínea entre 30 e 60 minutos após a ingestão e é significativamente menos variável que clopidogrel. Da mesma forma que clopidogrel, os efeitos antiplaquetários do prasugrel são irreversíveis e duram de 5 a 7 dias.

Ticagrelor é o primeiro antagonista oral do receptor P2Y12 reversível não pertencente à classe das tienopiridinas, avaliado em SCA. É uma droga de ação direta e rápida, porém deve ser administrada duas vezes ao dia, pela sua curta meia-vida de 12 horas. Da mesma forma que prasugrel, polimorfismos genotípicos envolvidos na resistência ao clopidogrel não afetam a ação do ticagrelor (24).

Baseados essencialmente em 2 ensaios clínicos (TRITON-TIMI 38 e PLATO), prasugrel e ticagrelor parecem ser alternativas promissoras com eficácia superior ao clopidogrel em SCA, no entanto com risco de sangramento a ser considerado.

Brasil: Cenário Atual

Embora a maioria das abordagens indicadas no tratamento do IAM estejam disponíveis no SUS, a mortalidade hospitalar pelo IAM continua elevada, o que exige uma ação integrada do Ministério da Saúde, Sociedades Científicas, gestores estaduais e municipais e hospitais. Neste sentido, o Ministério da Saúde editou a Portaria GM Nº 1600 de 07 de junho de 2011 que institui a Rede de Atenção às Urgências no âmbito do SUS. A organização da Rede de Atenção às Urgências tem a finalidade de articular e integrar todos os equipamentos de saúde, objetivando ampliar e qualificar o acesso humanizado e integral aos usuários em situação de urgência e emergência nos serviços de saúde, de forma ágil e oportuna. A Linha de Cuidado Cardiovascular foi definida como prioritária dentre as demais previstas na Rede.

O Ministério da Saúde, considerando que as doenças cardiovasculares, entre elas a SCA constituem a principal causa de morbidade, incapacidade e morte no mundo e no Brasil, julgou pertinente padronizar o tratamento da SCA no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), implantando a linha de cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e considerando a necessidade de aprimorar os mecanismos de regulação bem como o Protocolo Clínico sobre Síndrome Coronariana Aguda (25).

Atendimento pré-hospitalar

O interesse no atendimento pré-hospitalar do infarto agudo do miocárdio (IAM) se deve ao grande número de óbitos que ocorrem antes que os pacientes cheguem ao hospital tendo como modalidade mais frequente de parada cardiorrespiratória nas primeiras horas do IAM devido à fibrilação ventricular. A maior parte das mortes por IAM acontece fora do

ambiente hospitalar, geralmente desassistida pelos médicos, e entre os que chegam ao hospital, apenas cerca de 20% destes pacientes ingressam no setor de emergência em até duas horas após o início dos sintomas, tempo ideal para o início do tratamento trombolítico

A abordagem do paciente com suspeita de síndrome coronária aguda em ambiente extra-hospitalar deve, idealmente, ser feita por profissional de saúde, com realização de uma história clínica direcionada, investigando as características dos sintomas atuais. O eletrocardiograma executado no local de atendimento e interpretado por um médico habilitado (na ambulância ou em local remoto) mostrou ser um método que reduz em 34% o tempo porta-agulha e em 18% o tempo porta-balão além de uma tendência à redução da mortalidade intra-hospitalar em pacientes com IAMCST.

Medidas terapêuticas

Fibrinólise pré-hospitalar

O retardo pré-hospitalar — intervalo entre o início dos sintomas isquêmicos e a chegada ao hospital — é um dos determinantes do tamanho do infarto e da mortalidade pré e intra-hospitalar. Esse tempo é de 3-4 horas, em média. A utilização pré-hospitalar do fibrinolítico visa a reduzir este retardo. Estudos de fibrinólise pré-hospitalar realizados em diferentes países demonstraram que esse procedimento é factível e capaz de reduzir o tempo até a administração do fibrinolítico. É importante reconhecer que em todos os estudos que utilizaram fibrinolíticos fora do ambiente hospitalar havia condições operacionais pré hospitalares apropriadas para seu uso monitorização, tanto clínica como eletrocardiográfica,

Além de medidas gerais, emprega-se morfina – se não houver alívio da dor com nitratos, ansiolíticos para redução da ansiedade e atividade autonômica, inibidores da glicoproteína IIB/IIIA (iGP), anticoagulantes (heparinas, fondaparinux, betabloqueadores, AAS, clopidogrel, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipolipemiantes e bloqueadores dos canais de cálcio.

Estratificação de risco

O prognóstico da SCA é muito variável e a estratificação de risco tem basicamente três objetivos:

- Estimar o risco de IAM e óbito de causa cardiovascular;
- Direcionar terapias para pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares adversos e definir a melhor estratégia de tratamento;

- Evitar terapias desnecessárias e com efeitos adversos em pacientes de baixo risco. Informação prognóstica importante é obtida da avaliação clínica cuidadosa, da evolução do paciente durante os primeiros dias e da resposta do paciente ao tratamento anti-isquêmico e antitrombótico. Há vários escores de estratificação de risco que podem prever morte ou IAM em SCA, sendo os mais utilizados o GRACE e o TIMI.

Terapia de reperfusão

A pronta restauração do fluxo sanguíneo coronariano é essencial para o salvamento miocárdico e redução da mortalidade. Dentro das 3 primeiras horas de apresentação dos sintomas, não há diferença entre a terapia trombolítica e ICP primária no benefício em relação à mortalidade, com exceção dos casos de rápida evolução para choque cardiogênico em que a ICP primária deve ser a opção terapêutica. Independente do modo de reperfusão, o objetivo é reduzir o tempo de isquemia total, definido como o tempo entre o início dos sintomas e o início da terapia de reperfusão.

Intervenção Coronariana Percutânea (ICP)

ICP Primária é a utilização do catéter balão com ou sem implante do *stent* coronário e sem o uso prévio de trombolítico, para restabelecer mecanicamente o fluxo do coronário anterógrado. Quando disponível, constitui-se na melhor opção para a obtenção da reperfusão coronária, se iniciada até 90 min após admissão do paciente (tempo porta-balão). Se houver contraindicação à trombólise ou em caso de choque cardiogênico, ICP primária também é a opção preferencial.

ICP de resgate é realizada após o trombolítico, quando não há critérios de reperfusão:

Clínicos: dor torácica persistente e intensa, especialmente se associada à sudorese, dispneia, e instabilidade hemodinâmica

Eletrocardiográficos: supra de ST com redução discreta (<50% na derivação com o maior supra de ST), persistente ou em aumento. Novo ECG deve ser realizado 60 a 90 min após trombólise.

Cirurgia de revascularização do miocárdio:

Cirurgia de urgência na SCA é hoje pouco utilizada no tratamento da SCACSST, sendo restrita a casos que evoluem com sinais de isquemia recorrente em que a coronariografia identifica lesões críticas com anatomia desfavorável a ICP e passíveis de tratamento cirúrgico ou nas complicações mecânicas do infarto.

Transferência para ICP primária

Em hospitais sem recursos para ICP primária, existem duas estratégias a serem seguidas: tratamento com trombolíticos ou transferência para serviço com laboratório de hemodinâmica para ICP primária. Pacientes com menos de 3 h de início dos sintomas se beneficiam mais do trombolítico no local do evento. Há benefício da ICP primária após transferência sobre a terapia trombolítica no local, com redução de eventos cardiovasculares combinados, como morte, reinfarto ou AVC, se o atraso provocado pela transferência for menor que 60 minutos. A maior desvantagem da transferência para ICP primária é a demora na reperfusão miocárdica, com prolongamento no tempo de isquemia. Cada 30 minutos de atraso do início dos sintomas à insuflação do balão aumenta em 7,5% a taxa de morte em 1 ano.

Após a alta, recomenda-se a manutenção de drogas: AAS, clopidogrel, betabloqueador, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II, nitratos, estatinas, anticoagulante oral e antagonista da aldosterona.

Evidências estão disponíveis sobre a eficácia de intervenções para cuidados de pacientes com SCA (26-31). No entanto, registros têm demonstrado ampla lacuna entre as evidências demonstradas e aplicação prática no cenário clínico, de modo geral, sendo mais significativa em países com e baixa e média rendas (32,33). Alterações de conduta clínica para aprimoramento da qualidade do atendimento são um desafio significativo. Há estudos demonstrando que alguns instrumentos podem contribuir para o incremento da qualidade dos serviços, como lembretes, exposições educacionais, *feedbacks*, distribuição de material educativo, entre outros.

No Brasil, o BRIDGE-ACS (*Brazilian Intervention to Increase Evidence Usage in Acute Coronary Syndromes*) ensaio clínico conduzido entre 34 *clusters* (hospitais públicos) envolvendo um total de 1150 pacientes com SCA, demonstrou que a *multifaceted Quality Improvement (QI) intervention* resultou em significativo aumento no uso de terapias baseadas em evidência (34).

A TECNOLOGIA

Nome do princípio ativo: Ticagrelor

Nome comercial da tecnologia no Brasil: Brilinta

Nome do fabricante: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

Natureza da tecnologia: Terapia

Descrição da apresentação e concentração aprovada na ANVISA, que é objeto desta solicitação: Comprimidos revestidos de 90 mg em embalagens com 20, 30 ou 60 comprimidos

Indicações/ usos aprovados na ANVISA:

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).

Indicação proposta para o SUS:

Prevenção de eventos trombóticos em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda em pacientes tratados clinicamente ou revascularizados.

Fase ou estágio da doença / condição de saúde em que a tecnologia será utilizada:

Manifestação aguda da Síndrome Coronariana Aguda (SCA).

Modo, tempo de utilização e posologia:

O tratamento com ticagrelor deve ser iniciado com uma dose única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e então continuada com a dose de 90 mg duas vezes ao dia, por 12 meses contínuos a partir do evento agudo

Contraindicações:

Ticagrelor é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao ticagrelor ou a qualquer componente da fórmula. É contraindicado a pacientes com sangramento patológico ativo, com antecedente de hemorragia intracraniana e/ou com insuficiência hepática grave.

Advertências e precauções:

Risco de sangramento

Assim como com outros agentes antiplaquetários, o uso de ticagrelor em pacientes com reconhecido risco aumentado de sangramento deve ser balanceado em relação ao benefício em termos de prevenção de eventos trombóticos. Se clinicamente indicado, ticagrelor deve ser utilizado com cuidado nos seguintes grupos de pacientes: com sangramento gastrointestinal ativo ou recente e insuficiência hepática moderada. O uso de ticagrelor é

contraindicado em pacientes com sangramento patológico ativo, em pacientes com antecedente de hemorragia intracraniana, insuficiência hepática grave, em uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), anticoagulantes orais e/ou fibrinolíticos dentro de 24 horas da dose de ticagrelor.

Reações Adversas:

Se um paciente necessita de cirurgia, os médicos devem considerar o perfil clínico de cada paciente, bem como os benefícios e riscos da terapia antiplaquetária continuada determinando quando a interrupção do tratamento com ticagrelor deve ocorrer.

Se um paciente for submetido à cirurgia eletiva e o efeito antiplaquetário não é desejado, ticagrelor deve ser interrompido 5 dias antes da cirurgia. É aconselhada cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada, pois não há estudos com ticagrelor nesses pacientes. É contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

- Eventos de sangramento totais (Maior e Menor) definidos pelo estudo PLATO combinados foram significativamente maiores para **ticagrelor** do que para o clopidogrel.

- Sangramentos não relacionados à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio: (Maior total) definido pelo estudo PLATO e TIMI (Maior) e sangramento TIMI (Maior + Menor), foram significativamente maiores com **ticagrelor** comparados a clopidogrel.

- Sangramento não relacionado a qualquer procedimento (Maior) e (Maior + Menor) segundo definição do estudo PLATO foi significativamente maior com **ticagrelor** comparado a clopidogrel. A descontinuação do tratamento devido a sangramento não relacionado a procedimento foi significativamente mais frequente para **ticagrelor** (2,9%) do que para o clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$). Sítios clinicamente importantes para sangramento (Maior + Menor) por ordem de frequência foram: intracraniana (27 ticagrelor versus 14 clopidogrel), pericárdico (11 versus 11), retroperitoneal (3 versus 3), intraocular (2 versus 4) e intra-articular (2 versus 1).

Outros sítios comuns foram por ordem de frequência: gastrointestinal (ticagrelor 170 vs 135 clopidogrel), epistaxe (ticagrelor 116 vs 61 clopidogrel), urinário (45 ticagrelor vs 37 clopidogrel), subcutâneo/cutâneo (43 ticagrelor vs 38 clopidogrel) e hemoptise (ticagrelor 13 vs 7 clopidogrel).

Houve mais sangramentos (Maior Fatal /Ameça a vida) intracranianos não relacionados a procedimento com ticagrelor (27 eventos em 26 pacientes, 0,3%) do que com o clopidogrel

(14 eventos, 0,2%). Destes, 11 eventos de sangramento com ticagrelor foram fatais, comparados a 1 com o clopidogrel.

Tabela 1- Reações Adversas por frequência de evento adverso e classe de sistema de órgãos.

Classificação por Sistema de órgãos	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% e < 10%)	Incomum (≥ 0,1% e < 1%)	Rara (≥ 0,01% e < 0,1%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hiperuricemia ^(a)	---	---	---
Distúrbios psiquiátricos	---	---	Confusão	---
Distúrbios do Sistema Nervoso	---	Cefaleia, tontura	Hemorragia intracraniana ^(b) , parestesia	---
Distúrbios da visão	---	---	Hemorragia ocular (intraocular, na conjuntiva, na retina)	---
Distúrbios do labirinto e audição	---	Vertigem	---	---
Distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino	Dispneia ^(b)	Epistaxe	Hemoptise	---

Distúrbios gastrointestinais	---	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, hemorragia gastrointestinal ^(b) , náusea, vômito	Gastrite, hemorragia retroperitoneal ^(b)	---
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	---	Sangramento dérmico ou subcutâneo ^(b) , rash, prurido	---	---
Tecido conjuntivo do esqueleto muscular e osso	---	---	---	Hemartrose
Distúrbios renais e urinários	---	Sangramento do trato urinário ^(b)	---	---
Investigações	---	Creatinina sanguínea aumentada ^(a)	---	---
Lesão, intoxicação e complicações de procedimento	---	Hemorragia pós-procedimento	---	---

(a) Frequências derivadas das observações laboratoriais (ácido úrico > LSN de 7 e 6,5 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente, e aumentos de creatinina > 50% do valor basal) e não da frequência de relatos brutos de eventos adversos.

Preço CMED (preço fábrica - ICMS 18%), no caso de medicamento:

R\$ 72,05 (apresentação com 20 comp)

Valor proposto para a incorporação:

R\$ 50,44 (30% de desconto PF - ICMS 18%)

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Astra Zeneca

Esta seção resume os resultados de eficácia de estudos clínicos apresentados pelo demandante.

1. Evidência Clínica:

Husted et al. estudaram a farmacocinética, farmacodinâmica e segurança do ticagrelor em comparação com clopidogrel em 200 indivíduos com aterosclerose e em uso de aspirina. Todas as doses de ticagrelor utilizadas (100mg, 200mg e 400mg/dia) inibiram a agregação plaquetária em 90-95% em comparação a inibição de 60% atingida com o clopidogrel. Houve boa tolerabilidade e apenas casos de sangramentos menores (65). Os primeiros resultados de segurança, tolerabilidade e eficácia com ticagrelor em comparação com o clopidogrel foram obtidos do estudo de Cannon et al. em 990 indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda sem elevação de ST que foram randomizados para receber ticagrelor 90mg, ticagrelor 180mg ou clopidogrel 75mg por 12 semanas. Não houve diferença significativa entre os 3 grupos em relação a ocorrência de sangramentos maiores ou menores. Houve uma tendência a menor ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) no grupo ticagrelor 180mg em relação ao clopidogrel (5,6% vs. 2,5%; $p < 0,06$), embora o número de eventos e período de observação tenham sido pequenos. O grupo com ticagrelor 180mg apresentou maior frequência de dispneia (15,8% vs. 6,4%; $p < 0,002$) e pausas ventriculares assintomáticas (4,9% vs. 0,3%; $p < 0,001$). O percentual de descontinuação dos tratamentos foi baixo e semelhante entre os grupos (6%)(18).

Estudo ONSET/OFFSET

O estudo ONSET/OFFSET teve como objetivo comparar o início e término da inibição da agregação plaquetária em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com ticagrelor (dose de ataque de 180 mg e manutenção com 90 mg 2x / dia; n = 57) versus clopidogrel (dose de ataque de 600 mg com 75 mg / dia; n = 54) ou placebo (n = 12) em 123 pacientes com doença coronariana estável em uso de aspirina (75 a 100 mg / dia), por seis semanas. O ticagrelor proporcionou maior inibição da Agregação Plaquetária (IAP) em 0,5h, 1h, 2h, 4h, 8h e 24h após a dose de ataque versus clopidogrel. Em 0,5h após a dose de ataque 41% dos pacientes que receberam ticagrelor atingiram Inibição da Agregação Plaquetária (IAP) versus somente 8% do grupo com clopidogrel. A IAPmax (Inibição da Agregação Plaquetária Máxima) foi 93% no grupo do ticagrelor versus 58% no grupo do clopidogrel. O TIPAmáx

(Tempo para atingir a Inibição da Agregação Plaquetária Máxima) foi de 2 horas no grupo do ticagrelor versus 7,8 horas no grupo do clopidogrel. Esse mesmo grupo de pacientes do estudo ONSET/OFFSET realizou uma avaliação das funções cardíaca e pulmonar, sendo demonstrado que embora 38,6% dos pacientes tenham referido algum grau de dispneia após 6 semanas de tratamento, nenhuma alteração da função cardíaca ou pulmonar foi identificada (67).

Estudo PLATO

O estudo PLATO (*Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) (41) foi o primeiro estudo controlado, duplo-cego e multicêntrico (862 centros de 43 países) com o objetivo de avaliar se o ticagrelor é superior ao clopidogrel na prevenção de eventos vasculares e morte em um grande número de indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda. A população estudada foi constituída de 18.624 indivíduos hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda, com ou sem elevação do segmento ST e início de sintomas nas 24 horas prévias. Os critérios de exclusão foram: qualquer contraindicação para o uso de clopidogrel, uso de terapia fibrinolítica nas 24 horas prévias à randomização, necessidade de terapia com anticoagulantes, alto risco de bradicardia e terapia concomitante com medicamentos indutores ou inibidores do citocromo P-450. O ticagrelor foi utilizado na dose inicial de 180mg seguida de 90mg 2 vezes ao dia em 9.333 indivíduos e o clopidogrel foi utilizado com dose de ataque de 300mg seguida da dose de 75mg/dia em 9.291 indivíduos. Todos os pacientes receberam aspirina nas doses de 75 a 100 mg/dia, exceto aqueles com contraindicação ao uso. Alguns pacientes utilizaram aspirina na dose de 325mg/dia por 6 meses após colocação de *stents*. Os pacientes realizaram monitoramento contínuo eletrocardiográfico (holter) após 7 dias da randomização e em um grupo de 2.000 pacientes, esse exame foi repetido após 30 dias. Os desfechos considerados foram: morte por causas vasculares (cardiovascular, cerebrovascular ou de origem desconhecida), infarto do miocárdio, trombose de *stent*, acidente vascular cerebral, sangramentos maiores (sangramento fatal, intracraniano, intraperitoneal, intraocular com perda visual, choque hipovolêmico ou hipotensão grave com necessidade de agentes pressores e transfusão) e sangramentos menores (quaisquer sangramentos necessitando intervenção médica, mas sem os critérios anteriores para sangramentos maiores). Outros desfechos de segurança avaliados foram: dispneia, bradi-arritmias e quaisquer anormalidades laboratoriais. O desfecho primário de eficácia ocorreu em menor número no grupo ticagrelor em relação ao clopidogrel, já aparente nos primeiros 30 dias do estudo (9,8% vs. 11,7% em 12 meses; Hazard Ratio (HR) 0,84; IC 95% [0,77 - 0,92]; $p < 0.001$). Observou-se uma redução relativa e absoluta do número de mortes de origem vascular de 21% e 1,1%, respectivamente.

A Tabela 2 resume os principais desfechos de eficácia. A descontinuação precoce do uso foi mais frequente com o ticagrelor do que com o clopidogrel (23,4% vs. 21,5%). O percentual de aderência foi de 82,8%, com uma média de uso de 277 dias.

Tabela 2: Principais desfechos em 12 meses

Desfecho	Ticagrelor n/n total (%)	Clopidogrel n/n total (%)	Hazard Ratio para ticagrelor	P valor
Desfecho primário				
Morte vascular, IAM ou AVC	864/9.333 (9,8)	1.014/9.291 (11,7)	0,84 (0,77–0,92)	<0,001
Desfechos secundários				
Morte por qualquer causa, IAM ou AVC	901/9.333 (10,2)	1.065/9.291 (12,3)	0,84 (0,77–0,92)	<0,001
Morte vascular, IAM, AVC, isquemia grave recorrente, AVC transitório ou outro evento vascular trombótico	1.290/9.333 (14,6)	1.456/9.291 (16,7)	0,88 (0,81–0,95)	<0,001
Morte vascular	353/9.333 (4,0)	442/9.291 (5,1)	0,79 (0,69–0,91)	0,001
IAM	504/9.333 (5,8)	593/9.291 (6,9)	0,84 (0,75–0,95)	0,005
AVC	125/9.333 (1,5)	106/9.291 (1,3)	1,17 (0,91–1,52)	0,22
Desfecho	Ticagrelor n/n total (%)	Clopidogrel n/n total (%)	Hazard Ratio para ticagrelor	P valor
Outros desfechos				
Morte por qualquer causa	399/9.333 (4,5)	506/9.291 (5,9)	0,78 (0,69–0,89)	<0,001
Trombose de <i>stent</i>	71/5.640 (1,3)	106/5.649 (1,9)	0,67 (0,50–0,91)	0,009

Fonte: Wallentin et al 2009 / IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral

Em relação à ocorrência de sangramentos (Tabela 3), não houve diferença entre os casos de sangramentos maiores entre os grupos de acordo com os critérios adotados (11,6% ticagrelor vs. 11,2% clopidogrel, $p = 0,43$), embora os casos de sangramentos intracranianos tenham sido mais frequentes no grupo ticagrelor (0,3% vs. 0,2%, $p = 0,06$), incluindo sangramentos fatais (0,1% vs. 0,01%, $p = 0,02$). Apesar do maior risco de sangramento intracraniano fatal no grupo do ticagrelor, este evento caracterizou-se como de baixa ocorrência com NNH (Número Necessário para causar Dano) igual a 1.111. A ocorrência de dispneia foi mais frequente no grupo ticagrelor do que clopidogrel (13,8% vs. 7,8%, $p < 0,001$), porém com apenas 0,9% de descontinuação do tratamento. Os resultados do estudo PLATO demonstraram que o tratamento com ticagrelor em indivíduos com SCA reduziu significativamente o número combinado de mortes de origem vascular, de casos de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral em comparação com o uso de clopidogrel após 12 meses de observação. Houve também redução significativa do número de mortes por causa vascular e de infarto agudo do miocárdio isoladamente. Esses benefícios ocorreram sem aumento significativo nos casos de sangramentos maiores, porém com mais casos de dispneia.

Tabela 3: Principais eventos adversos em 12 meses

Desfecho	Ticagrelor n/n total (%)	Clopidogrel n/n total (%)	Hazard Ratio para ticagrelor	P valor
Desfechos primários				
Sangramento maior	961/9.235 (11,6)	929/9.186 (11,2)	1,04 (0,95–1,13)	0,43
Sangramento com transfusão	818/9.235 (8,9)	809/9.186 (8,9)	1,00 (0,91–1,11)	0,96
Sangramento fatal	20/9.235 (0,3)	23/9.186 (0,3)	0,87 (0,48–1,59)	0,66
Sangramento intracraniano	26/9.235 (0,3)	14/9.186 (0,2)	1,87 (0,98–3,58)	0,06
<i>Fatal</i>	11/9.235 (0,1)	1/9.186 (0,01)		0,02
<i>Não fatal</i>	15/9.235 (0,2)	13/9.186 (0,2)		0,69
Desfechos secundários				
Sangramento maior não relacionado com a revascularização cirúrgica	362/9.235 (4,5)	306/9.186 (3,8)	1,19 (1,02–1,38)	0,03
Sangramento maior relacionado com a revascularização cirúrgica	619/9.235 (7,4)	654/9.186 (7,9)	0,95 (0,85–1,06)	0,32
Dispneia	1270/9.235 (13,8)	721/9.186 (7,8)	1,84 (1,68–2,02)	<0,001
Bradicardia	409/9.235 (4,4)	372/9.186 (4,0)		0,21
Bradicardia com necessidade de marca-passo	82/9.235 (0,9)	79/9.186 (0,9)		0,87
Bradicardia com síncope	100/9.235 (1,1)	76/9.186 (0,8)		0,08
Neoplasias	132/9.235 (1,4)	155/9.186 (1,7)		0,17
Ácido úrico sérico				
% de aumento do basal	15±52	7±31		<0,001
Creatinina sérica				
% de aumento do basal	11±22	9±22		<0,001

Fonte: Wallentin et al 2009

Comentários (SCTIE)

A qualidade do estudo de modo geral é boa. As características dos pacientes eram semelhantes entre os grupos, no início do estudo, o poder estatístico foi descrito no cálculo da amostra, houve relato dos efeitos adversos. Nos pacientes com SCA (IAMCS ou IAMSS) o tratamento com ticagrelor comparado a clopidogrel reduziu significativamente as taxas de mortes de causas vasculares, IAM ou AVC, sem aumento global de sangramentos maiores, porém, com aumento de sangramento não relacionado à cirurgia de revascularização do miocárdio.

O método de randomização não foi descrito em detalhes, faltando abordar quem gerou o processo e sua localização. Não houve referência ao método de ocultação da sequência de alocação (quem gerou a lista, como foi mantida oculta, quem alocou os pacientes para os respectivos grupos de estudo). Em relação às doses de clopidogrel, observou-se que os pacientes poderiam receber diferentes doses de ataque, limitando a análise dos dados de eficácia e segurança. Identificou-se falta de descrição detalhada das perdas de seguimento (motivos, quantidades, períodos). Nem todos os participantes receberam tratamento por 12

meses, com duração mediana de 277 dias (IQ 177-365). Houve descontinuação acima de 20% em ambos os grupos, limitando a interpretação dos resultados.

Considerando os eventos adversos, foi observado que maior número de pacientes randomizados para ticagrelor apresentaram dispneia, comparados ao clopidogrel (13.8% vs. 7.8% respectivamente; $p < 0.001$). Mais pacientes do grupo ticagrelor descontinuaram o tratamento por causa da dispneia em comparação ao grupo clopidogrel (0.9% vs 0.1% respectivamente; $p < 0.001$). Monitorização com Holter detectou maior número de pausas ventriculares de 3 segundos ou mais, durante a primeira semana no grupo ticagrelor comparado ao clopidogrel (Tabela 4).

Pacientes do grupo ticagrelor apresentaram estatisticamente significativo aumento de valores de ácido úrico e creatinina sérica comparados ao grupo clopidogrel ($p < 0.001$ ambos os eventos, ao longo do estudo).

Maior número de pacientes no grupo ticagrelor deixou o estudo por reações adversas, comparado ao grupo clopidogrel. Somente 46% dos pacientes hospitalizados receberam clopidogrel antes da randomização. Dentre os pacientes randomizados para clopidogrel, somente 1/5 receberam dose de 600mg. Houve elevado número de análises de subgrupos (25 pré-especificados e 8 post-hoc) enfatizando resultados estatisticamente significantes, sem ajustes para comparações múltiplas. Poderiam ter ocorrido ao acaso.

Tabela 4- Resultados de segurança (Wallentin e cols) (41).

Table 4. Safety of the Study Drugs.*				
End Point	Ticagrelor Group	Clopidogrel Group	Hazard or Odds Ratio for Ticagrelor Group (95% CI)†	P Value
Primary safety end points — no./total no. (%)				
Major bleeding, study criteria	961/9235 (11.6)	929/9186 (11.2)	1.04 (0.95–1.13)	0.43
Major bleeding, TIMI criteria‡	657/9235 (7.9)	638/9186 (7.7)	1.03 (0.93–1.15)	0.57
Bleeding requiring red-cell transfusion	818/9235 (8.9)	809/9186 (8.9)	1.00 (0.91–1.11)	0.96
Life-threatening or fatal bleeding, study criteria	491/9235 (5.8)	480/9186 (5.8)	1.03 (0.90–1.16)	0.70
Fatal bleeding	20/9235 (0.3)	23/9186 (0.3)	0.87 (0.48–1.59)	0.66
Nonintracranial fatal bleeding	9/9235 (0.1)	21/9186 (0.3)		0.03
Intracranial bleeding	26/9235 (0.3)	14/9186 (0.2)	1.87 (0.98–3.58)	0.06
Fatal	11/9235 (0.1)	1/9186 (0.01)		0.02
Nonfatal	15/9235 (0.2)	13/9186 (0.2)		0.69
Secondary safety end points — no./total no. (%)				
Non-CABG-related major bleeding, study criteria	362/9235 (4.5)	306/9186 (3.8)	1.19 (1.02–1.38)	0.03
Non-CABG-related major bleeding, TIMI criteria	221/9235 (2.8)	177/9186 (2.2)	1.25 (1.03, 1.53)	0.03
CABG-related major bleeding, study criteria	619/9235 (7.4)	654/9186 (7.9)	0.95 (0.85–1.06)	0.32
CABG-related major bleeding, TIMI criteria	446/9235 (5.3)	476/9186 (5.8)	0.94 (0.82–1.07)	0.32
Major or minor bleeding, study criteria	1339/9235 (16.1)	1215/9186 (14.6)	1.11 (1.03–1.20)	0.008
Major or minor bleeding, TIMI criteria‡	946/9235 (11.4)	906/9186 (10.9)	1.05 (0.96–1.15)	0.33
Dyspnea — no./total no. (%)				
Any	1270/9235 (13.8)	721/9186 (7.8)	1.84 (1.68–2.02)	<0.001
Requiring discontinuation of study treatment	79/9235 (0.9)	13/9186 (0.1)	6.12 (3.41–11.01)	<0.001
Bradycardia — no./total no. (%)				
Pacemaker insertion	82/9235 (0.9)	79/9186 (0.9)		0.87
Syncope	100/9235 (1.1)	76/9186 (0.8)		0.08
Bradycardia	409/9235 (4.4)	372/9186 (4.0)		0.21
Heart block	67/9235 (0.7)	66/9186 (0.7)		1.00
Holter monitoring — no./total no. (%)				
First week				
Ventricular pauses ≥3 sec	84/1451 (5.8)	51/1415 (3.6)		0.01
Ventricular pauses ≥5 sec	29/1451 (2.0)	17/1415 (1.2)		0.10
At 30 days				
Ventricular pauses ≥3 sec	21/985 (2.1)	17/1006 (1.7)		0.52
Ventricular pauses ≥5 sec	8/985 (0.8)	6/1006 (0.6)		0.60
Neoplasm arising during treatment — no. of patients/total no. (%)				
Any	132/9235 (1.4)	155/9186 (1.7)		0.17
Malignant	115/9235 (1.2)	121/9186 (1.3)		0.69
Benign	18/9235 (0.2)	35/9186 (0.4)		0.02

Em relação ao desfecho primário (combinação de mortes de causa vascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) houve redução do risco relativo (RRR) de 16% favorável ao ticagrelor. Considerando-se a redução do risco absoluto (RRA) das mortes combinadas, no entanto, a diferença favorável a ticagrelor foi de 1,9%, com um NNT igual a 53 pacientes para evitar-se uma morte (Tabela 5).

Na análise individual dos desfechos secundários, em relação a infarto do miocárdio isolado, a RRR foi de 16% favorável a ticagrelor.

No entanto, a redução do risco absoluto foi de 1,1%, o que indica que necessitaríamos tratar 90 pacientes com ticagrelor para evitar um infarto do miocárdio (NNT= 90) (41).

Tabela 5- Principais desfechos de eficácia (Wallentin e cols) (41).

Table 3. Major Efficacy End Points at 12 Months.*				
End Point	Ticagrelor Group	Clopidogrel Group	Hazard Ratio for Ticagrelor Group (95% CI)	P Value†‡
Primary end point: death from vascular causes, MI, or stroke — no./total no. (%)	864/9333 (9.8)	1014/9291 (11.7)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001‡
Secondary end points — no./total no. (%)				
Death from any cause, MI, or stroke	901/9333 (10.2)	1065/9291 (12.3)	0.84 (0.77–0.92)	<0.001‡
Death from vascular causes, MI, stroke, severe recurrent ischemia, recurrent ischemia, TIA, or other arterial thrombotic event	1290/9333 (14.6)	1456/9291 (16.7)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001‡
MI	504/9333 (5.8)	593/9291 (6.9)	0.84 (0.75–0.95)	0.005‡
Death from vascular causes	353/9333 (4.0)	442/9291 (5.1)	0.79 (0.69–0.91)	0.001‡
Stroke	125/9333 (1.5)	106/9291 (1.3)	1.17 (0.91–1.52)	0.22
Ischemic	96/9333 (1.1)	91/9291 (1.1)		0.74
Hemorrhagic	23/9333 (0.2)	13/9291 (0.1)		0.10
Unknown	10/9333 (0.1)	2/9291 (0.02)		0.04
Other events — no./total no. (%)				
Death from any cause	399/9333 (4.5)	506/9291 (5.9)	0.78 (0.69–0.89)	<0.001
Death from causes other than vascular causes	46/9333 (0.5)	64/9291 (0.8)	0.71 (0.49–1.04)	0.08
Severe recurrent ischemia	302/9333 (3.5)	345/9291 (4.0)	0.87 (0.74–1.01)	0.08
Recurrent ischemia	500/9333 (5.8)	536/9291 (6.2)	0.93 (0.82–1.05)	0.22
TIA	18/9333 (0.2)	23/9291 (0.3)	0.78 (0.42–1.44)	0.42
Other arterial thrombotic event	19/9333 (0.2)	31/9291 (0.4)	0.61 (0.34–1.08)	0.09
Death from vascular causes, MI, stroke — no./total no. (%)				
Invasive treatment planned§	569/6732 (8.9)	668/6676 (10.6)	0.84 (0.75–0.94)	0.003‡
Event rate, days 1–30	443/9333 (4.8)	502/9291 (5.4)	0.88 (0.77–1.00)	0.045
Event rate, days 31–360¶	413/8763 (5.3)	510/8688 (6.6)	0.80 (0.70–0.91)	<0.001
Stent thrombosis — no. of patients who received a stent/total no. (%)				
Definite	71/5640 (1.3)	106/5649 (1.9)	0.67 (0.50–0.91)	0.009
Probable or definite	118/5640 (2.2)	158/5649 (2.9)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Possible, probable, or definite	155/5640 (2.9)	202/5649 (3.8)	0.77 (0.62–0.95)	0.01

* The percentages are Kaplan–Meier estimates of the rate of the end point at 12 months. Patients could have had more than one type of end point. Death from vascular causes included fatal bleeding. Only traumatic fatal bleeding was excluded from the category of death from vascular causes. MI denotes myocardial infarction, and TIA transient ischemic attack.

† P values were calculated by means of Cox regression analysis.

‡ Statistical significance was confirmed in the hierarchical testing sequence applied to the secondary composite efficacy end points.

§ A plan for invasive or noninvasive (medical) management was declared before randomization.

¶ Patients with any primary event during the first 30 days were excluded.

Estudo PLATO em indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda com indicação para tratamento invasivo

Cannon et al. estudaram um subgrupo de 13.408 indivíduos do estudo PLATO (72% da amostra total) com indicação para o tratamento invasivo da doença aterosclerótica coronariana (42). O grupo foi randomizado para receber ticagrelor (dose inicial 180mg seguida de 90mg duas vezes ao dia) ou placebo e clopidogrel (dose inicial de 300-600mg com manutenção de 75mg/dia) ou placebo durante 6 a 12 meses. Todos usaram aspirina. O desfecho primário foi o mesmo do estudo original (morte cardiovascular, IAM ou AVC) e ocorreu em menos pacientes do grupo ticagrelor em relação ao grupo clopidogrel (569 [9,0%] vs 668 [10,7%], HR 0,84 IC 95% 0,75-0,94; p=0,0025). Não houve diferença em relação à ocorrência de sangramentos maiores (691 [11,6%] vs 689 [11,5%], HR 0,99 IC 95% [0,89—1,10]; p=0,88).

Comentários SCTIE

As características dos pacientes foram semelhantes no início do estudo, o poder estatístico foi descrito no cálculo da amostra, e os eventos adversos foram relatados. Alguns pacientes poderiam potencialmente receber doses iniciais diferentes. Não foi feita descrição de pacientes com perda de seguimento. Alguns pacientes possivelmente cruzaram para clopidogrel (*open-label*) após descontinuação do ticagrelor, dificultando análise de desfechos de eficácia e segurança.

Estudo PLATO em indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC)

A presença de insuficiência renal em indivíduos com Síndrome Coronariana Aguda está associada com pior prognóstico e maior risco de sangramentos. O estudo PLATO comparou o uso de ticagrelor e clopidogrel em 2.562 indivíduos com insuficiência renal (*clearance* de creatinina <60 mL/min).²⁰ Esses indivíduos apresentaram 2 vezes mais eventos cardiovasculares isquêmicos, quase 4 vezes maior mortalidade e 1,5 vezes mais sangramentos em comparação com indivíduos com função renal normal. Apesar do maior risco de eventos e morte, o uso de ticagrelor, em comparação com clopidogrel, acarretou redução dos eventos isquêmicos e mortalidade, sem aumento de sangramentos maiores (71).

Estudo RESPOND em indivíduos não-responsivos ao clopidogrel

Gurbel et al. estudou um grupo de 98 indivíduos com doença coronariana estável em uso de aspirina que fizeram uso de 300mg de clopidogrel (72). Foram identificados 41

indivíduos não responsivos e 57 responsivos. No primeiro período do estudo foram randomizados para receber clopidogrel (600mg / 75mg) ou ticagrelor (180mg / 90mg duas vezes ao dia) por 14 dias. No segundo período do estudo todos os não responsivos trocaram de tratamento. O tratamento com ticagrelor resultou em diminuição da agregação plaquetária em >10%, >30% e >50% em relação ao basal em 100%, 75%, e 13% dos pacientes não responsivos ao clopidogrel, respectivamente. Os pacientes que utilizaram ticagrelor, responsivos ou não responsivos ao clopidogrel, obtiveram uma inibição da agregação plaquetária abaixo dos pontos de corte associados com risco de isquemia.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde realizou busca na literatura por artigos científicos (base de dados Medline via Pubmed, EMBASE-OVID e The Cochrane Library) com o objetivo de encontrar Ensaios Clínicos Randomizados (ECR- Tabela 1) e Revisões Sistemáticas (RS- Tabela 2), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento. Estudos publicados até o dia 30/07/2012 foram analisados na busca. Foram excluídos estudos duplicados, análises de desfechos intermediários (*surrogates*) ou sub-estudos dos principais ECR (foi incluído 01 estudo, Cannon, 2010, por envolver intenção de tratamento invasivo), estudos de farmacodinâmica e farmacocinética.. Foram selecionados somente ensaios clínicos randomizados que avaliassem a eficácia e a segurança do ticagrelor em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda, comparando ticagrelor com clopidogrel, tendo mortalidade como desfecho clínico (cardiovascular, cerebrovascular ou de origem desconhecida), infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, e mortalidade por causas não vasculares, duração de pelo menos 12 meses. Foram consultadas também análises das agências *Canadian Association for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Resumo dos estudos selecionados para análise encontram-se no Quadro 1 (anexos).

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. **Não houve restrições com relação à data de publicação.**

Base de dados	Termos	Encontrados	Selecionados#
Medline (via Pubmed)	("Ticagrelor"[Supplementary Concept] OR "Ticagrelor"[All Fields] OR "ticagrelor"[All Fields]) AND ("clopidogrel"[Supplementary Concept] OR "clopidogrel"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND English[lang])	30	2
	("Ticagrelor"[Supplementary Concept] OR "Ticagrelor"[All Fields] OR "ticagrelor"[All Fields]) AND ("clopidogrel"[Supplementary Concept] OR "clopidogrel"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND systematic[sb] AND English[lang])	20	2
EMBASE (OVID)	key words: ticagrelor and clopidogrel, limit to human and english language and randomized controlled trial)	43	2
	key words ticagrelor and clopidogrel, limit to human and english language and systematic review)	19	2
The Cochrane Library	" ticagrelor (title,abstract or keyword) (ECR)	25	2
	ticagrelor (title,abstract or keyword) "RS	2*	1 (não Cochrane)

excluídos: estudos duplicados, outras doenças, menos de 12 meses de follow up, artigos de revisão, abstract de congressos, outros tipos de estudo, outras drogas, desfechos intermediários (*surrogates*).

*1 referia-se a drogas antiplaquetárias e anticoagulantes em pacientes com hipertensão arterial.

1. Revisão sistemática de Navarese e cols. 2011 Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials (49).

Incluiu sete ECR (Cuisset et al. 2006, ALBION 2006, PRACTICAL 2009, CURRECT-OASIS 7 2009, TRITON-TIMI 38 2007, DISPERSE-2 2007, PLATO 2009) para avaliar eficácia e segurança dos novos tratamentos antiplaquetários comparados a clopidogrel ((300 mg DI, 75 mg manutenção - dia) em pacientes com SCA que foram submetidos a ICP. Os novos tratamentos incluíram clopidogrel (600 mg DI, 75 mg -dia), prasugrel (60 mg DI, 10 mg dia), ou ticagrelor (180 mg DI, 90 mg -dia). Aspirina (dose não descrita) empregada nos dois braços dos estudos. Um total de 58.591 participantes foram randomizados para dose padrão de clopidogrel (29.284) ou novos agentes (29.307). Da população total, 43.807 participantes foram submetidos a ICP. Períodos de seguimento variaram de 30 dias a 15 meses. Estimativas agregadas dos novos agentes antiplaquetários resultaram em 13% de redução da mortalidade total, 20% de IAM, e 48% em trombose do *stent*. Resultados semelhantes de redução de

mortalidade e IAM foram observados com os novos agentes (prasugrel e ticagrelor) em pacientes submetidos a ICP, mas não com alta dosagem de clopidogrel. De modo geral, aumento de sangramentos maiores entre os três novos tratamentos foi moderado (OR 1.10, IC 95% 1.00 ,1.20), na maior parte devido a combinação de alta dose de clopidogrel e (OR 1.25, IC 95% 1.02 ,1.53) prasugrel comparados a dose padrão de clopidogrel (OR 1.32, IC 95% 1.03 ,1.69). Não houve diferença em sangramentos maiores no subgrupo ICP. Concluíram que os novos agentes antiplaquetários reduzem a mortalidade, re-infarto e trombose do *stent* sem aumento global em sangramentos maiores.

A revisão da literatura foi extensiva, baseada em critérios pré-estabelecidos, contendo resumo com descrição das características dos estudos incluídos e excluídos. O tratamento estatístico foi apropriado para agregação dos resultados e foi avaliado risco de viés de publicação (*funnel plot*). No entanto, os estudos incluídos apresentavam variedade de drogas novas com diferentes propriedades, não houve relato formal quanto à verificação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos, limitando suas conclusões.

2. Revisão sistemática de Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis (50).

Foram incluídos oito ECR (ERASE-MI 2009, PLATO 2009, CHAMPION-PLATFORM 2009, CHAMPION-PCI 2009, JUMBO 2005, DISPERSE-2 2007, PRINCIPLE-TIMI 44 2007, TRITON-TIMI 38 2007) incorporando um total de 48.599 participantes com SCA incluindo aqueles submetidos a ICP para avaliar a eficácia e segurança dos novos agentes inibidores P2Y12 (prasugrel, ticagrelor, cangrelor e elinogrel) comparados a clopidogrel (300-600 mg DI, 75 mg-dia manutenção). Duração do seguimento variou entre 15 dias a 15 meses. Na análise global, os resultados agregados dos novos agentes inibidores P2Y12 produziram redução de 14% nos eventos coronarianos maiores, 17% na redução de mortalidade global, 18% redução na mortalidade cardiovascular e 21% aumento nos sangramentos maiores. IAM, trombose do *stent* e RM foram significativamente reduzidos com os novos agentes inibidores P2Y12 comparados a clopidogrel. Não houve diferença de AVC entre grupos. Para os pacientes tratados com ICP (IAMCS e IAMSS), os novos agentes inibidores P2Y12 produziram redução de 13% nos eventos coronarianos maiores, 15% redução em mortalidade de todas as causas, 16% redução na mortalidade cardiovascular, 40% redução em trombose do *stent*, 14% redução em IAM, 23% aumento de sangramentos maiores. Não houve diferença de AVC entre os grupos.

Nos pacientes IAMCS, tratados com ICP, os novos inibidores P2Y12 produziram redução de 18% nos eventos coronarianos maiores, 22% redução em mortalidade por todas as causas, 34% redução em trombose do *stent* e 48% aumento em AVC. Não houve diferença em sangramentos maiores entre os grupos.

Concluíram que comparados a clopidogrel, os novos agentes inibidores P2Y12 diminuíram mortalidade por todas as causas e eventos coronarianos maiores sem significativo aumento de sangramento nos pacientes IAMCS submetidos a ICP.

A revisão da literatura foi ampla, com critérios pré-estabelecidos, apresentando resumo com descrição das características dos estudos incluídos e excluídos. O tratamento estatístico foi apropriado para agregação dos resultados. Houve indicação de alteração dos dados após a revisão da literatura, por falta de poder estatístico dos estudos para detectar diferenças em mortalidade (desfecho primário). Não houve emprego de método formal de avaliação de qualidade dos estudos. Houve inclusão de estudos com variedade de administração e diferentes propriedades, diferentes doses iniciais de clopidogrel, e, acima de tudo, não foi avaliado viés de publicação, limitando suas conclusões.

3. Revisão sistemática de Biondi-Zoccai G e cols. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes (51).

Foram incluídos três ECR (DISPERSE-2 2007, PLATO 2009, TRITON-TIMI 38 2007) para realizar comparação indireta da eficácia e segurança de prasugrel vs. ticagrelor em pacientes com SCA (IAMCS e IAMSS). Um total de 33 222 pacientes foram randomizados para ticagrelor (180 mg DI, 90 mg -dia), prasugrel (60 mg DI, 10 mg -dia) ou clopidogrel (300-600 mg DI, 75 mg -dia). Aspirina (dose não descrita) presente em todos os grupos. Períodos de *follow up* variaram entre 3 e 15 meses. Na análise global, os dados agregados para prasugrel e ticagrelor comparados a clopidogrel mostraram 17% de redução nos desfecho composto (mortalidade todas as causas, IAM não fatal, AVC não fatal), 17% redução em mortalidade por todas as causas, 21% redução IAM não fatal, 39% redução em trombose do *stent*, não houve diferença em AVC não fatal. Houve tendência em aumento de sangramentos maiores, com riscos semelhantes em RM, 27% aumento em sangramentos maiores não relacionados a RM e 12% de descontinuação da droga no grupo prasugrel e ticagrelor comparados a clopidogrel. Comparações entre prasugrel e ticagrelor não mostraram diferenças nos desfechos compostos primários, mortalidade por todas as causas, IAM não fatal, AVC não fatal, sangramentos

maiores não relacionados a RM e descontinuação da droga. Tratamento com prasugrel reduziu em 36% trombose do *stent* com 43% de aumento em sangramentos maiores. Concluíram que prasugrel e ticagrelor são superiores a clopidogrel e ambos prasugrel e ticagrelor apresentaram eficácia e segurança semelhantes, exceto que prasugrel mostrou atividade protetora para trombose de *stent*, porém, causando maior sangramento.

A revisão da literatura foi baseada em critérios pré-definidos, apresentou resumo com descrição das características dos estudos incluídos e excluídos, porém não especificou avaliação da qualidade dos estudos. Tratamento estatístico foi apropriado para agregação dos resultados, no entanto, não foi claramente relatado o tratamento da heterogeneidade. A pesquisa foi conduzida somente no Pubmed, não foi descrita pesquisa para duplicação de estudos selecionados e a extração de dados não foi descrita claramente, além de não ter sido avaliado risco de viés de publicação. Os resultados devem ser analisados com cautela.

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Objetivo: Desenvolver uma análise de custo-efetividade avaliando o uso de ticagrelor versus clopidogrel na prevenção de eventos vasculares em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda.

População-alvo: Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda.

Horizonte da análise: Horizonte de vida dos pacientes (*lifetime*).

Perspectiva: Sistema Único de Saúde.

Comparadores: Ticagrelor versus clopidogrel.

Taxa de desconto: Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

Desfechos considerados: Os desfechos de saúde considerados foram: anos de vida; anos de vida ajustados para qualidade (QALYs).

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, exames, procedimentos e follow-up.

Estrutura do modelo

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento da Síndrome Coronariana Aguda (SCA) com ticagrelor versus clopidogrel. Para a

estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos durante o primeiro ano de tratamento foi elaborado um modelo de árvore de decisão. Para os anos seguintes foi elaborado um modelo de Markov que acompanhou pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) ao longo do curso natural da doença até o final de sua vida, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde. Os eventos clínicos primários e recorrentes incluídos são acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte. A **Figura 2** e a **Figura 3** representam a estrutura do modelo.

Figura 2: Estrutura do Modelo de Árvore de Decisão

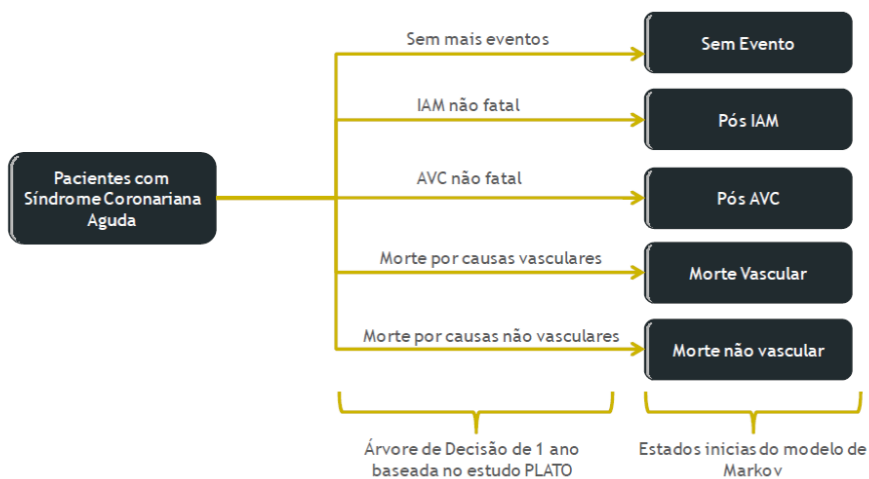
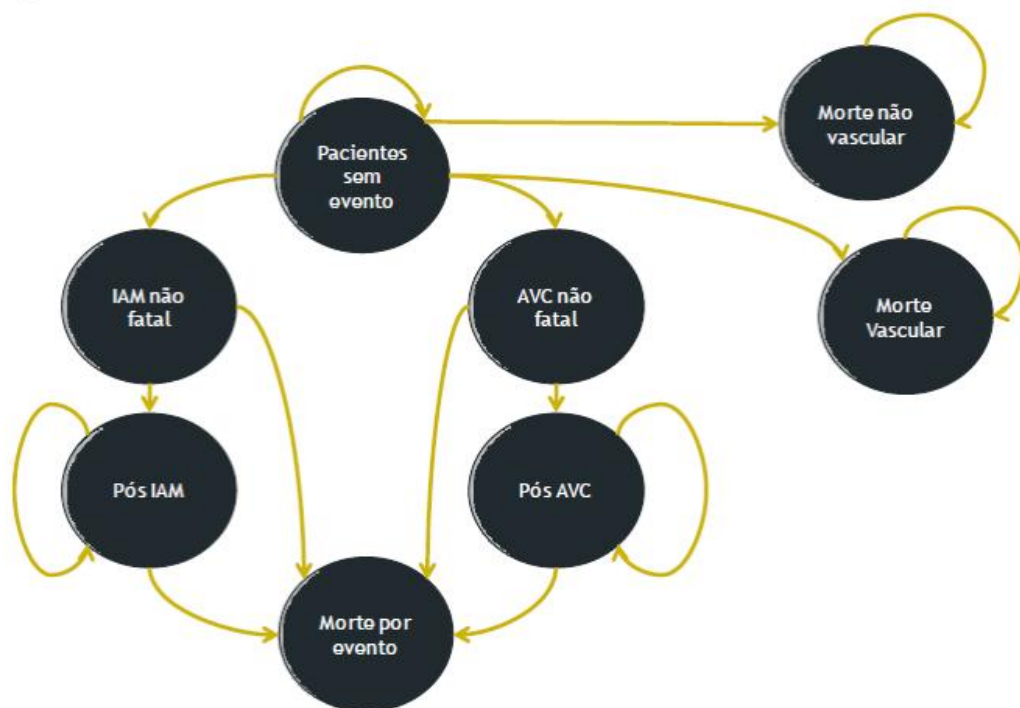


Figura 3: Estrutura do Modelo de Markov



O paciente inicia o tratamento com SCA e sem qualquer evento prévio. O tratamento é considerado por um ano após o início do modelo. Após o primeiro ano de tratamento este paciente pode permanecer sem evento, pode desenvolver um IAM não fatal, um AVC não fatal ou pode morrer por causa vascular ou não vascular. Este fluxo está representado pela árvore de decisão. No segundo ano de tratamento o fluxo dos pacientes é representado pelo modelo de Markov. Os pacientes iniciam o modelo em um dos estados: sem evento, pós IAM, pós AVC, morte vascular e morte não vascular. O paciente sem evento pode permanecer sem evento, pode desenvolver um IAM não fatal, pode desenvolver um AVC não fatal ou pode morrer por causa vascular ou não vascular. O paciente que desenvolve um IAM ou um AVC pode permanecer somente com este evento ou pode morrer devido ao IAM ou ao AVC.

Dados de eficácia

Os dados de eficácia foram retirados do estudo PLATO e estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5: Dados de Eficácia

Desfechos	Clopidogrel	Ticagrelor
Árvore de decisão – Primeiro ano		
Probabilidade de infarto agudo do miocárdio	5,75%	4,97%
Probabilidade de acidente vascular cerebral	0,88%	0,96%
Probabilidade de morte	5,86%	4,62%
Modelo de Markov – Anos subsequentes		
Probabilidade de infarto agudo do miocárdio (sem evento prévio)	1,90%	
Probabilidade de acidente vascular cerebral (sem evento prévio)	0,33%	

Mortalidade

As taxas de mortalidade não vascular foram extraídas do IBGE segmentadas por idade. Para pacientes que sobreviveram a um evento cardiovascular (IAM ou AVC) foi considerado um risco de mortalidade pós-evento superior ao dos pacientes sem evento prévio. Este risco foi calculado em relação à mortalidade por causas não vasculares e está apresentado na Tabela 7.

Tabela 7: Risco relativo pós evento

Risco Relativo pós evento	Valor
Hazard ratio de mortalidade total (vascular + não vascular) no primeiro ano após AVC	7,43
Hazard ratio de mortalidade total (vascular + não vascular) no segundo ano e anos subsequentes após AVC	3,00
Hazard ratio de mortalidade total (vascular + não vascular) no primeiro ano após IAM	6,00
Hazard ratio de mortalidade total (vascular + não vascular) no segundo ano e anos subsequentes após IAM	3,00
Hazard ratio de mortalidade total (vascular + não vascular) em pacientes sem evento	2,00

Utility

Os dados de utilities foram retirados do estudo PLATO e estão apresentados na **Tabela**

8.

Tabela 8: Dados de Utilities

Utility	Clopidogrel	Ticagrelor
Árvore de decisão		
Sem evento	0,8732	0,8763
IAM	0,8106	0,8136
AVC	0,7349	0,7379
Morte	0,2473	0,2503
Modelo de Markov		
Paciente sem evento 60 a 69 anos	0,8748	
Paciente sem evento 70 a 79 anos	0,8430	
Paciente sem evento 80 anos ou mais	0,7814	
Diminuição da <i>utility</i> do paciente com IAM	0,0627	
Diminuição da <i>utility</i> do paciente com AVC	0,1384	

Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva pública e resumem-se a medicamentos, materiais, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos e hospitalizações. As doses dos medicamentos consideradas no modelo foram:

- Ticagrelor: 1 dose de ataque de 180mg no primeiro dia e nos dias subsequentes 2 doses diárias de 90mg.

- Clopidogrel: 1 dose de ataque de 300mg no primeiro dia e nos dias subsequentes 1 dose diária de 75mg.

O custo de ticagrelor foi obtido da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos²³, considerando-se o preço fábrica com ICMS de 18% e um desconto comercial proposto de 30% sobre o custo de referência. Para clopidogrel foi considerado o custo por comprimido obtido do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (Tabela 9).

Tabela 9: Custo dos Medicamentos

Medicamento	Unidades	Valor
Ticagrelor 90mg	20	R\$ 50,44 *
Clopidogrel 75mg	1	R\$ 0,50

* Preço proposto equivalente ao preço fábrica com ICMS 18% (R\$72,05) e 30% de desconto.

Os custos dos eventos foram extraídos de estudos publicados e estão apresentados na **Tabela 10** abaixo. Para as mortes não foram considerados custos e o custo de seguimento dos pacientes sem evento foi definido a partir da opinião de especialistas.

Tabela 10: Custo dos Eventos

Eventos	Custo	Fonte
Evento		
IAM	R\$ 5.236,00	Teich V. et al, 2011 ²⁵
AVC	R\$ 3.011,01	Cristensen MC et al, 2009 ²⁶ / Inflação FIPE ²⁷
Follow up anual		
Pós IAM	R\$ 2.199,00	Ribeiro R. et al, 2005 ²⁸ / Inflação FIPE ²⁷
Pós AVC	R\$ 1.901,84	Primeiro Consenso Brasileiro do tratamento da fase aguda do Acidente Vascular Cerebral. ²⁹
Sem evento	R\$ 463,43	Opinião de especialista

Os custos retirados dos estudos foram ajustados de acordo com a taxa de inflação segundo a Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE). Para o paciente sem evento, segundo a opinião de especialista, foram consideradas para o follow-up anual 4 consultas médicas, 4 eletrocardiogramas, 1 ecocardiograma e 1 cintilografia miocárdica. Os custos desses itens foram extraídos do SIGTAP.

Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de

tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

Tabela 11: Resultados de custo-efetividade

	Ticagrelor	Clopidogrel	Incremental	RCEI
Custos				
Medicamentos	R\$1.798,51	R\$177,16	R\$1.621,35	
Follow-up (sem evento)	R\$3.524,66	R\$3.448,24	R\$76,42	
IAM	R\$2.759,09	R\$2.891,76	-R\$132,67	
AVC	R\$409,54	R\$390,77	R\$18,78	
Morte	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	
Total	R\$8.491,80	R\$6.907,92	R\$1.583,88	
Anos de vida	9,0245	8,9058	0,1187	R\$13.345,01
QALYs	7,6488	7,5459	0,1029	R\$15.392,64

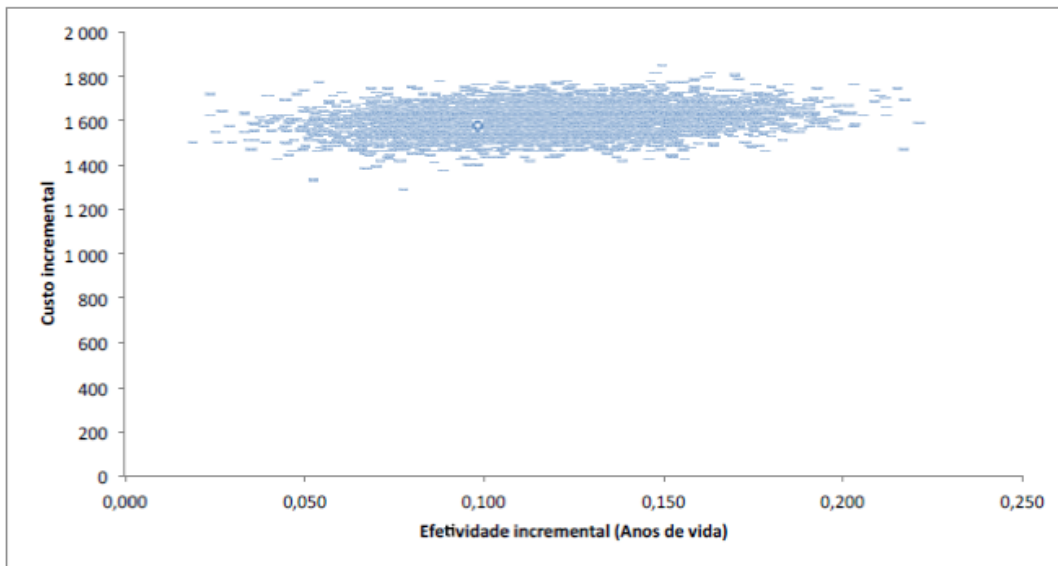
* IAM: Infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente vascular cerebral; QALY: Ano de vida ajustado para qualidade

Pode-se observar que o custo total de tratamento com ticagrelor é superior ao custo do tratamento com clopidogrel no horizonte de tempo analisado (*lifetime*). Este resultado é direcionado principalmente pelo custo do medicamento. Em relação à eficácia, o ticagrelor apresentou um perfil melhor que o grupo em tratamento com clopidogrel, reduzindo mortalidade e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Chega-se, portanto, a um resultado de maior custo e de maior efetividade. Sendo assim, dizemos que o tratamento da Síndrome Coronariana Aguda com ticagrelor é mais efetivo e com custo superior em comparação ao grupo em tratamento com clopidogrel. Assim, com base nas razões de custo efetividade incremental apresentadas na **Tabela 11**, pode-se dizer que ticagrelor é custo-efetivo em comparação ao clopidogrel considerando-se um limite de disposição para pagar de uma vez o PIB per capita no Brasil (R\$21.242 por ano de vida salvo).

Análise de sensibilidade

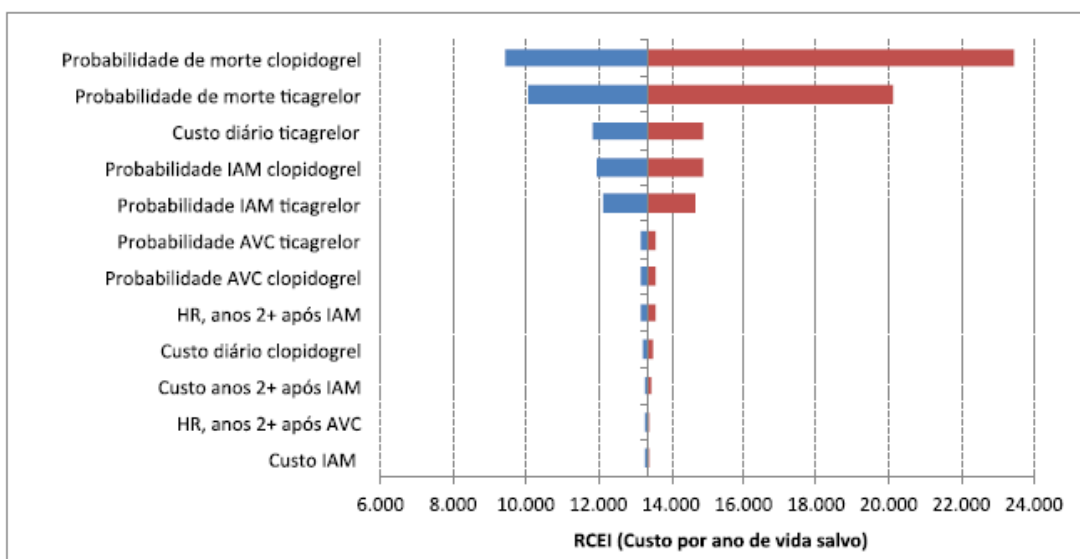
A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 5.000 simulações. Como resultado, 100% das iterações foram obtidas no quadrante que representa um resultado com maior custo e maior eficácia a favor de ticagrelor (quadrante I). Entre estes resultados, 99,8% dos mesmos permaneceram abaixo do limite de três vezes o PIB per capita de R\$63.756, comprovando que os resultados seriam robustos a favor de ticagrelor na quase totalidade dos cenários avaliados. Os resultados das simulações estão apresentados na **Figura 4**.

Figura 4. Resultado da análise de sensibilidade probabilística



No caso da análise de sensibilidade univariada, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores equivalentes a mais ou menos 10% do cenário base e os resultados obtidos para o custo incremental por QALY salvo foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. No cenário base, o custo incremental por ano de vida salvo proporcionado pelo uso de ticagrelor versus clopidogrel foi de R\$13.345,01. O Diagrama de Tornado da **Figura 5** apresenta as variáveis com maior impacto sobre os resultados.

Figura 5. Diagrama de Tornado



Como pode ser observado, os parâmetros que mais influenciam os resultados de custo-efetividade são a probabilidade de morte com clopidogrel e ticagrelor, o custo de tratamento com ticagrelor e a probabilidade de IAM com clopidogrel e ticagrelor. Em todos os cenários avaliados o custo por ano de vida salvo na comparação de ticagrelor com clopidogrel ficou abaixo ou ligeiramente acima de uma vez o PIB per capita do Brasil.

Comentários:

Na análise do modelo apresentado pela empresa, foram observadas as seguintes questões referentes à metodologia:

- a. Não há descrição de considerações sobre dados de segurança (sangramentos maiores ou menores, maiores não relacionados à RM e intracranianos fatais, mais frequentes no grupo ticagrelor)
- b. Da mesma forma, não há considerações em relação à dispneia que pode resultar em considerável utilização de recursos (35).
- c. Considerando-se *utility*, não há referência sobre qual instrumento foi empregado para sua avaliação (validação no Brasil e suas propriedades métricas). Não há referência quanto à frequência da aplicação do instrumento. Não há descrição se os valores empregados no modelo referem-se a amostra total do estudo PLATO ou somente aos participantes brasileiros, limitando a análise dos resultados do modelo.
- d. Faltam referências sobre a origem de dados para os cálculos de estimativas de risco de mortalidade pós-evento (Tabela 7).
 - a. Os dados de custos referem-se aos estudos de Teich, 2011 (Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil) (76). Este estudo refere-se basicamente ao período de hospitalização, não considerando custos ambulatoriais (exames, consultas, drogas). Falta detalhamento dos recursos empregados durante a hospitalização. O estudo sobre custos em acidente vascular cerebral (Christensen, 2009) da mesma forma, somente avalia hospitalização. Os dados referem-se ao período entre 2006-7 (77). No estudo de Ribeiro et al. 2005, há maior detalhamento dos recursos empregados, porém, os dados referem-se ao ano de 2002) (79). Embora os dados de custos tenham sido ajustados de acordo com a inflação, seria desejável a apresentação de dados de utilização de recursos recentes com procedimentos atuais, incluindo seguimento ambulatorial e custos correspondentes. Dessa forma, os dados

- referentes aos custos empregados no modelo podem estar subestimados, gerando incerteza na análise dos resultados da razão de custo-efetividade incremental.
- f. Os resultados de eficácia do modelo referem-se ao período de seguimento de 12 meses do estudo PLATO. No entanto, considerando que os pacientes poderiam deixar o estudo entre 6 e 9 meses, questiona-se a extrapolação dos resultados de efetividade para 12 meses.
 - g. Seria conveniente a apresentação de análise de subgrupos nos quais os benefícios poderiam ser melhor interpretados de acordo com o risco de desenvolvimento dos desfechos.
 - h. Com base nos resultados apresentados na Tabela 11, a demandante refere que o ticagrelor é custo-efetivo em comparação ao clopidogrel considerando-se um limite de disposição para pagar de uma vez o PIB per capita no Brasil (R\$21.242 por ano de vida salvo). Na análise de sensibilidade, a empresa refere que os resultados permaneceram abaixo do limite de três vezes o PIB per capita de R\$ 63.756. Considerando-se as ponderações acima, estes valores devem ser analisados com cautela e dentro do cenário de prioridades do SUS.
 - i. Os dados baseiam-se somente em um estudo clínico controlado randomizado financiado pela empresa fabricante.
 - j. Dados de seguimento mais longos baseados em condições de *cenário real* são necessários para decisões melhor embasadas, a considerar eventos adversos, comprovação e persistência da efetividade. Embora não haja estudos comparativos diretos entre prasugrel (alternativa de tratamento) e ticagrelor, seria importante considerar análises econômicas nas quais ambos pudessem ser comparados ao clopidogrel.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A estimativa de impacto orçamentário necessita da definição da população elegível ao tratamento. Para isso, foi considerada a estimativa de casos de hospitalização por Infarto Agudo do Miocárdio ou Angina instável no Sistema Único de Saúde para os anos de 2012 a 2016, desenvolvida por um estudo que projetou os custos indiretos associados à Síndrome Coronariana Aguda no Sistema de Saúde Brasileiro (Teich, 2011) (76). A população elegível ao

tratamento nos anos de 2012 a 2016 no Sistema Único de Saúde está apresentada na **Tabela 12**.

Tabela 12: População elegível

Ano	IAM	AI	Casos incidentes
2012	78.206	25.638	103.844
2013	81.352	26.583	107.935
2014	84.498	27.528	112.026
2015	87.643	28.473	116.116
2016	90.789	29.418	120.207

Considera-se que ticagrelor aumentará sua participação de mercado ao longo dos anos, sendo sua parcela de mercado de 12%, 16%, 20%, 24% e 28% ao longo de 5 anos de análise. Pacientes não tratados com ticagrelor seriam tratados com clopidogrel.

A Tabela 14 abaixo apresenta os custos anuais com cada medicamento para o primeiro ao quinto ano de acompanhamento. Estes custos foram obtidos do modelo de custo-efetividade previamente descrito.

Tabela 14: Custos por ano de tratamento

Medicamentos	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Clopidogrel	R\$910,57	R\$561,78	R\$568,20	R\$570,44	R\$568,53
Ticagrelor	R\$2.502,12	R\$556,18	R\$563,67	R\$566,91	R\$565,92

A partir dos resultados de custo encontrados no modelo de custo-efetividade, da população elegível e da participação de mercado estimada para ticagrelor foi calculado o impacto orçamentário da incorporação do ticagrelor ao Sistema Único de Saúde. Considerou-se que os pacientes que iniciam o tratamento em 2012 seriam acompanhados até 2016. Em 2012 estes pacientes estariam em seu primeiro ano de acompanhamento e teriam o custo igual ao do primeiro ano do modelo, em 2013 estariam no segundo ano de acompanhamento e teriam o custo igual ao do segundo ano do modelo e assim por diante. Pacientes iniciando o tratamento em 2013 teriam neste ano seu primeiro ano de acompanhamento e seriam seguidos até 2016, ou seja, teriam 4 anos de acompanhamento. A mesma lógica foi seguida até os pacientes incluídos em 2016, que teriam somente um ano de acompanhamento nesta análise.

Foram comparados dois cenários: o cenário atual considera que 100% dos pacientes elegíveis são tratados com clopidogrel; no cenário projetado considera-se que o ticagrelor assumirá progressivamente uma maior participação do mercado e os demais pacientes continuarão sendo tratados com clopidogrel. Os resultados estão apresentados na **Tabela 15**

para o cenário atual e na **Tabela 16** para o cenário projetado. O impacto orçamentário estimado com a incorporação do ticagrelor está apresentado na **Tabela 17**.

Tabela 15: Custo total estimado para o cenário atual (Sem ticagrelor)

Ano	1	2	3	4	5	Total
2012	R\$94.556.877	n/a	n/a	n/a	n/a	R\$94.556.877
2013	R\$98.282.005	R\$58.337.292	n/a	n/a	n/a	R\$156.619.297
2014	R\$102.007.133	R\$60.635.527	R\$59.003.732	n/a	n/a	R\$221.646.392
2015	R\$105.731.350	R\$62.933.761	R\$61.328.221	R\$59.236.325	n/a	R\$289.229.658
2016	R\$109.456.478	R\$65.231.434	R\$63.652.711	R\$61.569.977	R\$59.038.607	R\$358.949.207

Tabela 16: Custo total estimado para o cenário projetado (Com ticagrelor)

Ano	1	2	3	4	5	Total
2012	R\$114.389.632	n/a	n/a	n/a	n/a	R\$114.389.632
2013	R\$125.767.444	R\$58.244.231	n/a	n/a	n/a	R\$184.011.675
2014	R\$137.666.138	R\$60.514.617	R\$58.909.715	n/a	n/a	R\$257.090.470
2015	R\$150.084.422	R\$62.783.170	R\$61.210.956	R\$59.148.359	n/a	R\$333.226.908
2016	R\$163.024.818	R\$65.049.330	R\$63.510.716	R\$61.463.307	R\$58.962.685	R\$412.010.857

Tabela 17: Impacto total estimado para a incorporação de ticagrelor

Ano	Sem ticagrelor	Com ticagrelor	Impacto
2012	R\$94.556.877	R\$114.389.632	R\$19.832.755
2013	R\$156.619.297	R\$184.011.675	R\$27.392.378
2014	R\$221.646.392	R\$257.090.470	R\$35.444.078
2015	R\$289.229.658	R\$333.226.908	R\$43.997.250
2016	R\$358.949.207	R\$412.010.857	R\$53.061.650
Total	R\$1.121.001.431	R\$1.300.729.542	R\$179.728.111

De acordo com a análise realizada, a incorporação de ticagrelor levaria a um impacto estimado de R\$19,8 milhões nos custos associados ao tratamento da Síndrome Coronariana Aguda no Sistema Único de Saúde, no primeiro ano após a incorporação. Ao longo de 5 anos o impacto total seria de R\$179,7 milhões. Este impacto seria acompanhado por um ganho esperado de 3.732 anos de vida e 3.304 QALYs para a população tratada ao longo de 5 anos.

COMENTÁRIOS ADICIONAIS SOBRE METODOLOGIA

- A classificação de sangramentos maiores entre os ensaios clínicos referentes a inibidores P2Y12 em pacientes com SCA pode gerar diferenças nas taxas destes sangramentos. Após padronização de definições, as diferenças tendem a diminuir. Empregando-se a definição dos estudos para taxas de sangramentos maiores nos pacientes tratados com clopidogrel (dose padrão) a variação foi de 0.6% (COMMIT) a 11.2% (PLATO). As taxas de sangramento para

doses-padrão de clopidogrel entre os estudos foram atenuadas quando foi empregado o critério TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*) (variação entre 1.1 a 7.7%) (36).

- Embora os resultados das evidências disponíveis mostrem de maneira geral, diferenças estatísticas favorecendo ticagrelor em relação ao clopidogrel, resultados conflitantes foram verificados nos EUA, em direção oposta aos outros centros participantes do estudo PLATO. Atribuiu-se as diferenças possivelmente ao uso de aspirina em doses superiores nos EUA, no entanto, novos dados emergiram das análises secundárias do FDA:

a) Nos EUA as taxas de mortes ficaram abaixo dos resultados totais do estudo PLATO (3.2% vs. 3.8%), não somente favorecendo o clopidogrel, mas apresentando semelhanças com os resultados do estudo TRITON (3.2%) e do estudo ACUITY/1 ano (3.6% - 3.9%). Os resultados dificilmente são explicados pelo acaso, levantando questionamento sobre auto-monitoramento dos centros pela empresa financiadora do estudo na maioria dos países, exceto nos EUA. Os autores da publicação propõem que os dados de mortalidade devam ser avaliados independentemente (37).

b) Um estudo analisou os padrões de adjudicação de infarto do miocárdio nos estudos TRITON, RECORD, e PLATO. Foram comparadas as adjudicações centralizadas (CAMI) da publicação oficial do estudo com os resultados para análise secundária do FDA, oriunda dos centros participantes (SRMI). Os resultados do CAMI mostraram expressiva discrepância em relação ao SRMI, mais que dobrando a diferença. De 72 a 145 eventos no estudo TRITON, favorecendo prasugrel (de [HR]=0.76, p=0.08 para HR=0.76, p<0.001), e de 44 para 89 eventos favorecendo ticagrelor no estudo PLATO (de HR=0.94, p=0.095 para HR=0.84, p<0.001). Adjudicação central nos estudos TRITON, RECORD e PLATO parecem exercer impacto crítico nos desfechos dos estudos. Serebruany observou que no estudo PLATO há desproporção entre redução de mortalidade devido a ticagrelor em relação a IAM moderado, AVC e doença vascular periférica. Citou ainda que no estudo PLATO o mascaramento era facilmente perdido pela quebra da apresentação *clopidogrel/ dummy clopidogrel*. Revelou que possivelmente houve desmascaramento precoce de 452 pacientes nos centros (38,39)(43-48).

- A posologia de duas doses ao dia (ticagrelor) em vez de uma (clopidogrel) pode gerar menor aderência ao tratamento, limitando a generalização dos achados nos estudos.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Dessa forma, diante (1) das limitações metodológicas descritas em relação à efetividade e à análise econômica apresentada pelo demandante, (2) da recente publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Linha do cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio na Rede de Atenção às Urgências [85] em dezembro de 2011, já contemplando o clopidogrel, e (3) da pequena magnitude do efeito do ticagrelor em comparação ao clopidogrel, os membros da CONITEC presentes na 9ª reunião do plenário, do dia 11/10/2012, deliberaram por não recomendar a incorporação do ticagrelor para prevenção de eventos trombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda no SUS.

CONSULTA PÚBLICA

Houve 58 contribuições à consulta pública do medicamento ticagrelor realizada entre 27/11/12 e 06/12/12. A maioria das contribuições foi realizada por instituições de saúde e hospitais, o que retrata a predominância da opinião da prática clínica. As contribuições relataram superioridade do antiagregante plaquetário ticagrelor frente ao clopidogrel, assim como menos efeitos adversos e início de ação mais rápido. Esses fatos, porém, já estão detalhados e comentados ao longo do relatório, como a pequena magnitude do efeito em relação ao comparador e a maior incidência de eventos adversos graves com ticagrelor – como sangramentos cerebrais. Não foram apresentados estudos de superioridade que contribuíssem para modificar a recomendação.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 3ª reunião extraordinária do plenário, do dia 20/12/2012, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o medicamento ticagrelor para prevenção de eventos trombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 31/2012.

DECISÃO

PORTARIA No- 8, DE 5 DE MARÇO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento ticagrelor para prevenção de eventos trombolíticos em pacientes com síndrome coronariana aguda no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento ticagrelor para prevenção de eventos trombolíticos em pacientes com síndrome coronariana aguda no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 44, de 6 de março de 2013, pág. 44.

REFERÊNCIAS

1. Jeffrey C. Trost; Richard A. Lange. Treatment of acute coronary syndrome: Part 1: Non-ST-segment acute coronary syndrome. (Crit Care Med 2011; 39:2346 –2353).
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST Segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2007; 116:e148–e304
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–53.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Brown TM, et al: Heart disease and stroke statistics—2010 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2010; 121:948–954
5. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde. Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. [Acesso 2012 jul 30]. Disponível em: <http://www.tabanet.datasus.gov.br>
1. [http:// www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas) ANEXO I LINHA DO CUIDADO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO NA REDE DE ATENÇÃO ÀS URGÊNCIAS
7. H. Boden, B. L. van der Hoeven, I. Karalis, M. J. Schalij & J. W. Jukema Management of acute coronary syndrome: achievements and goals still to pursue. Novel developments in diagnosis and treatment 2012 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine 5
8. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011 Aug 20;378(9792):693-703.
9. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149–59.
10. World Health Organization. Mortality and burden of disease. 2012. 3 Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
11. Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost* 2011;106:1–19.
12. FRANS VAN DE WERF, JOEL M GORE, ÁLVARO AVEZUM, DIETRICH C GULBA, SHAUN G GOODMAN, ANDRZEJ BUDAJ, DAVID BRIEGER, KAMI WHITE, KEITH A A FOX, KIM A EAGLE, BRIAN M KENNELLY ACCESS TO CATHETERISATION FACILITIES IN PATIENTS ADMITTED WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: MULTINATIONAL REGISTRY STUDY., *BMJ* 2005;330:441
13. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient- level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomax to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with

- revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:654–64.
14. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815–23.
 15. Subherwal S, Bach RG, Chen AY et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC / AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119:1873–82.
 16. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011; 32: 2989–97.
 17. Wallentin L, Varenhorst C, James S et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29:21–30.
 18. Cannon CP, Husted S, Harrington RA et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1844–51.
 19. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, et al. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999 Mar 3; 281 (9): 806-107.
 20. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS) *Circulation* 2000 Aug 8; 102 (6): 624-9
 21. Angiolillo DJ, Guzman LA, Bass TA. Current antiplatelet therapies: benefits and limitations. *Am Heart J* 2008 Aug; 156 (2 Suppl.): S3-99.
 22. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jan 18; 45 (2): 246-51
 23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009 May 19; 119 (19): 2553-60
 24. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, et al. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. *Expert Opin Pharmacother* 2011 Jun; 12 (8): 1285-95.
 25. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/consulta_cardio_062011.pdf
 26. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994; 343(8893):311-322.
 27. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351):13-20.

28. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999; 318(7200):1730-1737.
29. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-1621.
30. Wenger NK. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 Guideline): highlights for the clinician. *Clin Cardiol*. 2012;35(1):3-8.
31. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):612]. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23): 2205-2241.
32. Management of acute coronary syndromes: variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002; 23(15):1177-1189.
33. Mattos LA. Rationality and methods of ACCEPT registry—Brazilian registry of clinical practice in acute coronary syndromes of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):94-99.
34. Berwanger O, Guimaraes HP, Laranjeira LN ET al. Effect of a Multifaceted Intervention on Use of Evidence-Based Therapies in Patients With Acute Coronary Syndromes in Brazil The BRIDGE-ACS Randomized Trial . *JAMA*. 2012;307(19):2041-2049.
35. Bonafede M, Jing Y, Gdovin Bergeson, J, Liffmann D, Makenbaeva D, Graham J, Deitelzweig SB Impact of dyspnea on medical utilization and affiliated costs in patients with acute coronary syndrome. *Hosp Pract (Minneap)*. 2011 Aug;39(3):16-22.
36. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Goodman SG, Welsh RC, Fitchett DH, Thérioux P, Mehta SR. Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y12 inhibitors for acute coronary syndromes. [Eur Heart J](#). 2011 Sep;32(18):2256-65.
37. Serebruany VL. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified.. *Thromb Haemost*. 2011 May;105(5):752-9.
38. [Serebruany VL](#), [Atar D](#). Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials -Common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? [Thromb Haemost](#). 2012 Jul 26;108(3).
39. Serebruany, Victor L.. Ticagrelor FDA Approval Issues Revisited *Cardiology*. 2012;122(3):144-7FDA [Curr Cardiol Rev](#). 2012 Aug 27.
40. Showkathali R, Natarajan A. Antiplatelet and Antithrombin Strategies in Acute Coronary Syndrome: State-Of-The-Art Review. [Curr Cardiol Rev](#). 2012 Aug 27.
41. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.
42. Cannon CP; Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet* 2010; 375(9711): 280-293.

43. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM220192.pdf>.
44. The FDA ticagrelor review of complete response. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000TOC.cfm.
45. The FDA ticagrelor statistical review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000StatR.pdf.
46. The FDA ticagrelor summary review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000SumR.pdf.
47. The FDA ticagrelor pharmacology review(s). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000PharmR.pdf.
48. The FDA ticagrelor chemistry review(s). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000ChemR.pdf.
49. Navarese E.P., Verdoia M., Schaffer A., Surian P., Kozinski M., Castriota F., de Servi S., Kubica J., de Luca G. [Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized trials.](#) *QJM.* 104 (7) (pp 561-569), 2011
50. Bellemain-Appaix A., Brieger D., Beygui F., Silvain J., Pena A., Cayla G., Barthlmy O., Collet J.-P., Montalescot G. [New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis.](#) *Journal of the American College of Cardiology.* 56 (19) (pp 1542-1551), 2010.
51. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Testa L, Gaita F, Sheiban I Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes *International Journal of Cardiology.*2011;150(3):325-331.
52. Souza NA. Saúde cardiovascular na era tecnológica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2004;83(6): 453-455.
53. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ.* 2003;326:1259–1261.
54. Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. *Heart* 2009;95(11):870-6.
55. Matsui K et al. Management of patients with acute myocardial infarction at five academic medical centers: clinical characteristics, resource utilization, and outcome. *J Investig Med* 1999;47:134-40.
56. Polanczyk CA et al. Improvement in clinical outcomes in acute coronary syndromes after the implementation of a critical pathway. *Crit Pathw Cardiol* 2003;2:222-30.
57. Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, et al. Acute coronary syndrome registry at a cardiology emergency center. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:544-9.
58. Muller LA et al. Delay factors on the administration of thrombolytic therapy in patients diagnosed with acute myocardial infarction in a general hospital. *Rev Lat Am Enfermagem* 2008;16:52-6.
59. Polanczyk CA et al. Acute myocardial infarction in the thrombolytic era: high mortality in elderly patients. *Rev Assoc Med Bras* 1993;39:65-72.
60. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242–250.
61. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med.*1992;326:800–806.

62. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster
63. P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29:21-30.
64. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non- ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110:1202-8.
65. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1852-6.
66. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006 May;27(9):1038-47.
67. Cannon CP, Husted S, Harrington RA et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6; 50(19):1844-51.
68. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009 Dec 22;120(25):2577-85.
69. Storey RF, Bliden KP, Patil SB et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 13;56(3):185- 93.
70. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.
71. Cannon CP; Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *The Lancet* 2010; 375(9711): 280-293.
72. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary
73. Syndromes in Relation to Renal Function Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2010;122:1056-1067.
74. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1188-99.
75. Tábua completa de mortalidade de 2009. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: Fevereiro de 2011.
76. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – Lista de Preços de Medicamentos – Preços Fábrica e Máximos ao Consumidor – Atualizado em: 17/04/12.
77. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS – Competência 01/12.
78. Teich V, Araujo DV. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil; *Rev Bras Cardiol* 2011;24(2):85-94.

79. Christensen MC, Valiente R, Silva GS, Lee WC, Dutcher S, Rocha MSG, Massaro A. Acute Treatment Cost of Stroke in Brazil. *Neuroepidemiology* 2009;32:142–149
80. Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas. Disponível em: www.fipe.org.br. Acesso em abril de 2011.
81. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, Stein R, Ribeiro JP, Polanczyk CA. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. *Perspectiva Pública e Privada. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 85, Nº 1, Julho 2005.*
82. Primeiro Consenso Brasileiro do tratamento da fase aguda do Acidente Vascular Cerebral. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV). *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(4):972-980.
83. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1
84. Briggs A. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000;
85. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Linha do cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio na Rede de Atenção às Urgências. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/linha_cuidado_iam_rede_atencao_urgencia.pdf. Acessado em: 10/10/2012.