

Cloridrato de Prasugrel para redução de eventos aterotrombóticos em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda que realizaram angioplastia coronariana primária

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Núcleo de Avaliação de Tecnologias (NATS) - Instituto Nacional de Cardiologia (INC)

Carlos Magliano

Marisa Santos

Isandra Meirelles

Luana Schroeder Macedo

Matheus Piccin Padilla

Ana França

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Gustavo Luís Meffe Andreoli - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tabelas de utilidades extraídas do dossiê do demandante.	26
Figura 2. Fragmento da tabela de parâmetros do modelo evidenciando a escolha de uma variação pequena para os limites inferior e superior.	27
Figura 4. Diagrama de tornado prasugrel versus clopidogrel.	30
Figura 5. Gráfico de dispersão, prasugrel versus clopidogrel.	31
Figura 6. Curva de aceitabilidade prasugrel versus clopidogrel.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	19
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	20
Tabela 3. Novo PICO elaborado pelo parecerista externo.	22
Tabela 4. Estratégia de busca do parecerista externo.	22
Tabela 5. Desfechos em pacientes diabéticos pós angioplastia clopidogrel versus prasugrel.	23
Tabela 6. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	25
Tabela 7. Valores comparativos entre o modelo de previsão de mortalidade do demandante e dados do IBGE para homens.	27
Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	27
Tabela 10. Número de angioplastias anuais no SUS e a taxa de aumento anual no número de procedimentos.	32

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	11
5.	A TECNOLOGIA	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	24
7.1.	LIMITAÇÕES DO MODELO DO DEMANDANTE.....	25
7.2.	NOVO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO PARECERISTA EXTERNO.	28
7.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	31
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	33
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	33
10.	IMPLEMENTAÇÃO.....	34
11.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	34
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	35
13.	CONSULTA PÚBLICA.....	35
13.1	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	36
13.2	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	43
	EXPERIÊNCIA COMO PROFISSIONAL DE SAÚDE.....	44
13.3	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	45
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	45
15.	REFERÊNCIAS.....	46
	ANEXOS E APÊNDICES.....	50

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 18 de fevereiro de 2020, pelo Daiichi Sankyo do Brasil sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cloridrato de prasugrel, para redução de eventos aterotrombóticos em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda que realizaram angioplastia coronariana primária, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de prasugrel, doravante denominado apenas como prasugrel.

Indicação: Redução de eventos aterotrombóticos em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda que realizaram angioplastia coronariana primária.

Demandante: Daiichi Sankyo do Brasil.

Introdução: A síndrome coronariana aguda (SCA) é um termo abrangente para: infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST, IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável (1,2). A incidência é muito variável entre diferentes países e regiões do mundo (3–8). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, doenças isquêmicas do coração foram responsáveis por 12% das mortes observadas em países de média e baixa renda, e aproximadamente 16% das mortes em países da alta renda em 2008 (9). Em particular, pacientes com diabetes mellitus (DM) possuem maior potencial pró-trombótico (3,4) e consequente maior potencial de beneficiarem-se de anti-agregantes plaquetários (aspirina, clopidogrel) após uma angioplastia. O prasugrel é um anti-agregante plaquetário da mesma classe do clopidogrel, hoje incorporado ao SUS, e do ticagrelor, cuja incorporação foi rejeitada pela CONITEC.

Pergunta: O prasugrel é eficaz, seguro e custo-efetivo em relação ao clopidogrel para a redução de eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e diabetes mellitus (DM) que realizaram angioplastia?

Evidências científicas: Um único ensaio clínico randomizado (TRITON TIMI 38) avaliou prasugrel versus clopidogrel, 23% dos participantes eram diabéticos. Estudo patrocinado pelo demandante. Baixo risco de viés. A análise em pacientes diabéticos é baseada em uma análise de subgrupo. A qualidade da evidência é limitada pois não houve randomização para diabéticos e o estudo não foi controlado para o tipo e gravidade da doença. Ainda, a interação para diabetes não foi significativa ($P = 0,09$), ou seja, a análise deste subgrupo como um grupo independente não é adequada. A razão de chances, que no estudo pivotal era de 0,76 para redução de infarto foi recalculada para 0,60 no subgrupo de diabéticos.

Analisando os resultados do subgrupo de pacientes diabéticos para o desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto e AVC, foram observados eventos em 17,0% no grupo clopidogrel e 12,2% no grupo prasugrel (HR=0,70; IC 0,58 - 0,85). Para morte cardiovascular, 4,2% no grupo clopidogrel e 3,4% no grupo prasugrel (HR=0,85; IC 0,58 - 1,24); IAM não fatal: 13,2% no grupo clopidogrel e 8,2% no grupo prasugrel (HR=0,60; IC 0,48 - 0,76); Trombose de stent: 3,6% no grupo clopidogrel e 2,0% no grupo prasugrel (HR=0,52; IC 0,33 - 0,84). O prasugrel apresentou maior risco de sangramentos não relacionada à cirurgia de revascularização miocárdica: 4,3% no grupo clopidogrel e 5,3% no grupo prasugrel (HR=1,30; IC 0,92 - 1,82).

Avaliação econômica: A avaliação econômica do prasugrel apresentada pelo demandante baseou-se nos resultados do estudo pivotal e em um modelo de custo-efetividade e custo-utilidade utilizado previamente no NICE. Como resultados,

prasugrel demonstrou-se ser mais efetivo e com maior custo em relação ao clopidogrel, apresentando uma razão de custo-utilidade incremental (RCEI) de R\$ 9.325,00 mil/QALY. O modelo foi refeito pelo parecerista externo, obtendo um novo valor de RCEI de R\$ 12.324,53/QALY e com 100% das simulações com valor igual ou inferior a R\$ 15.591,13/QALY.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de prasugrel pode promover, segundo o demandante, um incremento de até R\$ R\$ 3.99 milhões em 5 anos acumulados. O modelo possui importantes limitações na análise, principalmente a divergência entre a população apresentada no título do dossiê (pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda que realizaram angioplastia coronariana **primária**) e a população apresentada na pergunta de pesquisa (pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda, que realizaram angioplastia). Novos cálculos foram elaborados pelo parecerista externo, incluindo principalmente todas as angioplastias realizadas em pacientes diabéticos e não apenas as angioplastias primárias, conforme demanda apresentada no PICO, e o novo impacto orçamentário foi estimado em aproximadamente R\$ 98 milhões em cinco anos.

Experiência internacional: O NICE/Inglaterra recomenda prasugrel em combinação com aspirina como uma opção para prevenir eventos aterotrombóticos em pessoas com síndromes coronárias agudas que realizaram intervenção coronária percutânea. Porém, apenas quando é necessária angioplastia primária, quando há histórico de trombose de stent durante o tratamento com clopidogrel ou em pacientes diabéticos. O CADTH/Canadá não recomenda com base no preço proposto. O SMC/Escócia recomenda o prasugrel coadministrado com aspirina para a prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à angioplastia. Não foi identificada menção à tecnologia pelas agências PBAC/Austrália e INFARMED/Portugal.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Foi localizado um medicamento potencial para a indicação terapêutica: o anti-plaquetário intravenoso cangrelor, que é um antagonista de purinoceptor P2Y12, mesma classe terapêutica do ticagrelor (este último avaliado pela CONITEC para essa indicação em 2012).

Considerações finais: O prasugrel é um anti-agregante plaquetário mais potente do que o clopidogrel, resultando em uma redução significativa de trombose de stent (NNT 63) e de infarto do miocárdio (NNT 21) em pacientes diabéticos, ao custo de um maior risco de sangramentos importantes (NNH 167). A razão de custo-utilidade é robusta em apresentar valores em torno de 12 mil reais/QALY. O impacto orçamentário é altamente dependente da taxa de difusão (proposta como 30% no primeiro ano, 50% no segundo ano, 80% no terceiro ano e 100% a partir do quarto ano) e da população, mal delimitada pelo demandante. Ou seja, a proposta de incorporação deve ser clara quanto à restrição de nicho de pacientes: 1) apenas após angioplastia primária em diabéticos com SCA ou 2) após qualquer tipo de angioplastia em diabéticos com SCA ou 3) após qualquer tipo de angioplastia em diabéticos com SCA e nos pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à angioplastia primária ou de resgate ou 4) após angioplastia em toda a população.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, no dia 06 de agosto de 2020, recomendou a não incorporação no SUS de prasugrel para tratamento de pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda pós angioplastia. A recomendação levou em consideração que a população alvo foi mal definida, gerando incertezas no impacto orçamentário e na proposta de redução de preços. A operacionalização da proposta de redução de preços necessita de esclarecimentos.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 48 foi realizada entre os dias 15/09/2020 e 05/10/2020. Foram recebidas 262 contribuições, sendo 236 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 26 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Apenas duas contribuições, provenientes de profissionais da saúde, foram favoráveis à decisão de não incorporação, em alusão a maior taxa de sangramento com o uso do prasugrel. Dentre as contribuições, destacam-se as realizadas pelo demandante, principalmente pelo delineamento claro da população alvo (diabéticos com síndrome coronariana aguda, submetidos à angioplastia primária, com idade inferior a 75 anos e peso superior a 60 kg) e pela inclusão de novo cálculo de impacto orçamentário, passando de aproximadamente quatro milhões para 10,4 milhões de reais em cinco anos e nova proposta de compartilhamento de risco, detalhados nas sessões específicas.

A base da decisão foi que a evidência para o subgrupo de diabéticos é de qualidade baixa e a chance de sangramento com o prasugrel é de magnitude significativa. Com base nestes dados, foi considerado que o principal *trade-off* desta tecnologia não é entre o custo/benefício, e sim relacionado às incertezas do risco/benefício, risco de sangramento/AVC versus benefício da redução de infarto/trombose de stent.

Recomendação final da Conitec: Os membros da CONITEC presentes na 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, deliberaram por recomendar a não incorporação no SUS do cloridrato de prasugrel para pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda submetidos à angioplastia primária. Os membros presentes entenderam que o medicamento atenderia um subgrupo de pacientes específico e que ainda há incertezas quanto ao seu benefício e segurança. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 573.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Os aspectos clínicos e epidemiológicos deste relatório foram atualizados a partir do relatório anterior (2013) da CONITEC: “Ticagrelor para prevenção de eventos trombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda”.

4.1.1 Aspectos clínicos

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 (10).

Em pacientes graves com SCA, é importante determinar se a origem da doença é primária ou secundária. A maioria dos pacientes apresenta 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 grave ou tireotoxicose (11).

4.1.2 Epidemiologia

Nos EUA, em 2014, 1,3 milhões de pessoas foram hospitalizadas por SCA, sendo 785 mil do sexo masculino e 554 mil do sexo feminino. A cada 40 segundos, um americano apresenta IAM. Sua incidência anual, entre casos novos e recorrentes, é de aproximadamente 805 mil e, além desses, estima-se que haja 170 mil casos silenciosos (12). No Brasil, no ano de 2018, o total de óbitos por doença isquêmica do coração foi de 115.321 (13), estando localizado o maior número de casos na região sudeste (47%).

As doenças cardiovasculares (DCV) são também a principal causa de morbidade e incapacidade no Brasil. Os gastos com internações pelo SUS totalizaram R\$ 1.169.147.889,52 (14) em 2018 e R\$ 1.245.786.424,78 em 2019 e, com o envelhecimento da população e mudança dos hábitos de vida, a prevalência e importância das DCV tendem a aumentar nos próximos anos.

4.1.3 Fisiopatologia

A causa mais comum de SCA é a ruptura de uma placa coronariana aterosclerótica vulnerável. Menos frequentemente, embolismo coronariano, vasoespasm decorrente 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. Conseqüentemente à ruptura da placa aterosclerótica, há exposição dos componentes subendoteliais, ativação plaquetária e das vias de coagulação (15).

A ativação plaquetária é multifatorial e pode ser modificada por terapia com medicamentos. Adicionalmente à inibição da ciclooxigenase-1 pela aspirina, as tienopiridinas inibem a ativação plaquetária e sua agregação pelo bloqueio da ligação da adenosina difosfato (ADP) aos receptores de superfície das plaquetas. Embora drogas antiplaquetárias 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 antiplaquetários (prasugrel e ticagrelor) (16,17).

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 anos (18,19). No cenário real, a escolha da estratégia de tratamento é em geral direcionada pela operacionalidade dos centros de atendimento.

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 (20).

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 (21,22).

A 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 (23–25).

Ticlopidina e clopidogrel são tienopiridinas previamente aprovadas para uso como terapia antiplaquetária. Embora esses medicamentos sejam benéficos 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 antiplaquetária entre pacientes (26,27).

Somente 15% da dose de clopidogrel é transformada em metabólito ativo via citocromo P450 (2 etapas) no fígado. É bioativado predominantemente via enzima CYP2C19. O Polimorfismo genético da 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 (28–30).

Prasugrel, um dos novos tienopiridinos, aprovado pelo FDA e ANVISA em pacientes com SCA apresenta mais rápida e eficiente conversão de pró-droga para o metabólito ativo, comparado ao clopidogrel. Ao contrário do clopidogrel, o composto intermediário do 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 do 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 (31).

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.

4.1.4 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 (32).

O Ministério da Saúde, considerando que as doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morbidade, incapacidade e morte no mundo, julgou pertinente padronizar o tratamento da SCA no âmbito do Sistema Único de Saúde

(SUS). Foi implantada, então, a linha de cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), assim como o Protocolo Clínico sobre Síndrome Coronariana Aguda, considerando a necessidade de aprimorar os mecanismos de regulação (33).

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, principalmente devido às paradas cardiorrespiratórias nas primeiras horas do IAM, causadas por 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 (34).

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 (35).

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 e monitorização, tanto clínica como eletrocardiográfica (34).

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 (34).

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 dos pacientes 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 (34).

Terapia de reperfusão

A pronta restauração do fluxo sanguíneo coronariano é essencial para o salvamento miocárdico e redução da mortalidade. Dentro das três primeiras horas de apresentação dos sintomas, não há diferença entre a terapia trombolítica e angioplastia primária no benefício em relação à mortalidade, com exceção dos casos de rápida evolução para choque cardiogênico em que a angioplastia primária deve ser a opção terapêutica. Independentemente 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 (34).

Angioplastia

Angioplastia primária é a utilização do cateter balão com ou sem implante do stent coronário e sem o uso prévio de trombolítico, para restabelecer mecanicamente o fluxo coronário anterógrado. Quando disponível, constitui-se na melhor opção para a obtenção da reperfusão coronária, se iniciada até 90 minutos após admissão do paciente (tempo porta-balão). Se houver contraindicação à trombólise ou em caso de choque cardiogênico, angioplastia primária também é a opção preferencial (34).

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

1. Clínicos: dor torácica persistente e intensa, especialmente se associada à sudorese, dispneia, e instabilidade hemodinâmica.
2. 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 minutos após a trombólise (34).

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 à angioplastia e passíveis de tratamento cirúrgico ou nas complicações mecânicas do infarto (34).

Transferência para angioplastia primária

Em hospitais sem recursos para angioplastia primária, existem duas estratégias a serem seguidas: tratamento com trombolíticos ou transferência para serviço com laboratório de hemodinâmica para angioplastia primária. Pacientes com menos de 3 horas de início dos sintomas se beneficiam mais do trombolítico no local do evento. Há benefício da angioplastia 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 inferior a 60 minutos (11). A maior desvantagem da transferência para angioplastia 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 (36).

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(37–42). No entanto, registros têm demonstrado ampla lacuna entre as evidências demonstradas e a aplicação prática no cenário clínico, de modo geral, sendo mais significativa em países com e baixa e média rendas (43-45). 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.

5. A TECNOLOGIA

A descrição da tecnologia foi estruturada com base no relatório do demandante: “cloridrato de prasugrel para redução de eventos aterotrombóticos em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda que realizaram angioplastia coronariana primária: Parecer técnico-científico e Impacto Orçamentário”.

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

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

Mecanismo de ação

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

Contraindicação

O prasugrel é contraindicado nas seguintes condições: sangramento patológico ativo; história conhecida de ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral; insuficiência hepática grave (Child Pugh Classe C); conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de prasugrel ou a qualquer componente do comprimido.

Dose

Prasugrel é administrado oralmente com ou sem alimentos, com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, 10 mg uma vez por dia. Deve ser administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico diariamente (75 mg a 325 mg), salvo contraindicações.

A interrupção precoce de qualquer medicamento antiplaquetário em pacientes com SCA submetidos à intervenção coronariana percutânea, incluindo prasugrel, pode resultar em um aumento do risco de trombose, infarto do miocárdio ou morte devido à doença subjacente do paciente. Recomenda-se prosseguir o tratamento por 12 meses, a menos que a interrupção seja clinicamente indicada.

Administração em pacientes idosos (≥ 75 anos):

Geralmente, prasugrel não é recomendado para pacientes com idade igual ou superior à 75 anos devido ao maior risco de sangramento fatal e intracraniano, e seu benefício incerto, exceto em situações específicas de alto risco em que seu benefício pareça ser maior que seu risco, assim seu uso possa ser considerado, como em pacientes com histórico de IAM ou pacientes portadores de diabetes. Nestes casos, após a dose de ataque de 60 mg, considerar a administração de uma dose diária de 5 mg.

Administração em pacientes com peso < 60 kg:

Manter a dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose diária de 5 mg, uma vez que indivíduos com peso corporal inferior a 60 kg têm risco aumentado de sangramento.

Utilização na insuficiência renal:

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

Utilização na insuficiência hepática:

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

Crianças e adolescentes:

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

Vantagens em relação à tecnologia disponível no SUS:

O único medicamento que possui a mesma classe terapêutica disponível no SUS é o clopidogrel. O demandante alega superioridade do prasugrel em relação ao clopidogrel na redução de eventos cardiovasculares, sendo tal redução ainda maior no subgrupo de pacientes diabéticos.

5.1 Ficha técnica

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: cloridrato de prasugrel.

Nome comercial: EFFIENT®.

Apresentação: prasugrel possui duas apresentações, sendo estas de 5 mg em embalagem contendo 14 comprimidos, e de 10 mg em embalagens contendo 14 e 30 comprimidos.

Detentor do registro: Daiichi Sankyo do Brasil.

Fabricante: Daiichi Sankyo do Brasil.

Indicação aprovada na Anvisa: prasugrel (associado com ácido acetilsalicílico, salvo contraindicações) é indicado para a redução da taxa de eventos aterotrombóticos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, incluindo trombose de stent) nas síndromes coronarianas agudas (SCA) a serem submetidas à intervenção coronariana percutânea (angioplastia), conforme segue:

- Pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAM sem supra);
- Pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAM com supra), quando submetidos à angioplastia primária ou tardia.

Indicação proposta pelo demandante: “pacientes com diabetes mellitus e angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST submetidos a uma angioplastia ou pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à angioplastia primária ou de resgate”.

Posologia e forma de administração: prasugrel deve ser administrado por via oral, independente das refeições. Prasugrel deve ser iniciado com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose de 10 mg, administrada uma vez por dia. Em pacientes com IAM sem supra de ST, a dose de ataque deve ser administrada no momento da angioplastia. Recomenda-se prosseguir o tratamento por 12 meses, a menos que a interrupção de prasugrel seja clinicamente indicada.

Patente: PI 0709739-5 A

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

Precauções: Pacientes com síndromes coronarianas agudas sendo submetidos à angioplastia e tratados com prasugrel e AAS mostraram um maior risco de sangramento de acordo com o sistema de classificação TIMI. Portanto, o uso de prasugrel em pacientes em maior risco de sangramento somente deve ser considerado quando os benefícios em termos de prevenção de eventos isquêmicos forem considerados maiores do que os riscos de sangramentos.

Eventos adversos: hematoma, epistaxe, hematoma no local da punção, hemorragia no local da punção, hemorragia gastrointestinal, equimose, hematúria, exantema e anemia são os mais comuns (>1/100 e <1/10).

5.2 Preço proposto para incorporação

Os preços disponíveis para o prasugrel estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	[Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica] ⁱⁱ [(PMVG/PF)] **	Preço praticado em compras públicas***
Comprimido 5 ou 10 mg	R\$ 3,19	R\$ 5,095/R\$ 6,38	R\$ 6,0025 a R\$ 6,2595

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 01/04/2020. [acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Valor por comprimido, considerando isenção de ICMS.

*** Via banco de preços em saúde (BPS), acesso em 01/04/2020 [acessar em: <https://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Daiichi Bankyo Brasil Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do prasugrel, para pacientes com diabetes mellitus e angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST submetidos a uma intervenção coronariana percutânea ou pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária ou de resgate, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

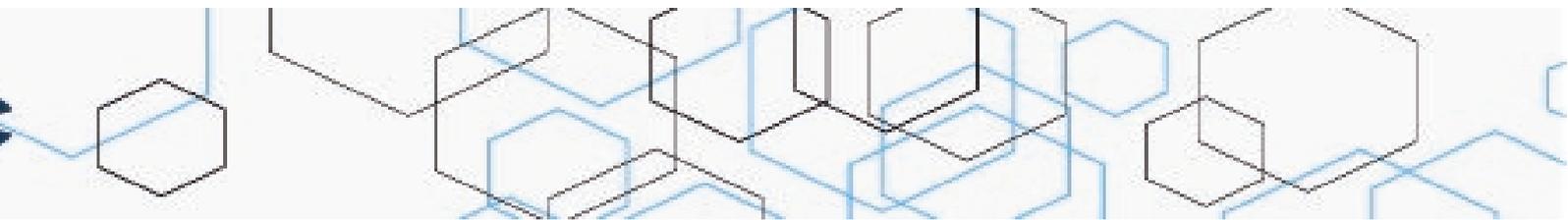
População	Pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda, que realizaram angioplastia.
Intervenção (tecnologia)	Prasugrel.
Comparação	Clopidogrel.
Desfechos (Outcomes)	Morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, trombose por stent e sangramento maior.
Tipo de estudo	Estudos randomizados controlados, revisões sistemáticas e Metanálises.

Pergunta: O prasugrel é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda e que realizaram angioplastia, quando comparado ao clopidogrel ou ticagrelor?

Com base na pergunta PICO e por meio de estratégia de busca nas bases Medline (Pubmed), EMBASE, LILACS e Cochrane Library em 07 de junho de 2019, o demandante selecionou três referências, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão: (1) Estudos randomizados controlados (ERC), revisões sistemáticas ou metanálises; (2) Pacientes com SCA e DM; (3) Pacientes que realizaram angioplastia; (4) Estudos comparativos usando os medicamentos clopidogrel ou ticagrelor; (5) Pacientes tratados com prasugrel; (6) Estudos que relatam morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, trombose por stent ou sangramento maior.

Duas dentre as três referências eram subanálises do estudo pivotal. O demandante considerou como muito baixa a qualidade da evidência, “tanto para mortalidade por causas cardiovasculares quanto para risco de trombose por



stent e sangramento por TIMI relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica. Tal classificação apoia-se no fato de que há apenas um estudo clínico publicado (TRITON-TIMI 38), no qual não é possível realizar a comparação dos desfechos em termos de imprecisão, inconsistência e tamanho do efeito”.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Em relação ao PICO e a busca elaborados pelo demandante, algumas considerações são importantes:

- População (diabetes): apesar da aprovação da ANVISA não restringir o prasugrel a pacientes diabéticos, tal restrição no pedido de incorporação foi justificada por ser um subgrupo que mais iria se beneficiar da tecnologia. O estudo pivotal (TRITON TIMI 38) avaliou uma população onde apenas 23% dos pacientes eram diabéticos e não houve randomização para diabetes mellitus ou estratificação por gravidade da diabetes. De acordo com o estudo pivotal, o prasugrel foi eficaz em todos os grupos, e não apenas nos diabéticos, sendo importante considerar um potencial uso *off label* em caso de incorporação (estima-se que 30% da população alvo tenha diabetes mellitus). A utilização de um subgrupo de maior risco (diabetes mellitus), além de subestimar o impacto orçamentário, superestima o resultado da análise de custo-efetividade.
- População (SCA): O demandante restringe a incorporação ao subgrupo com síndrome coronariana aguda, embora haja o risco de uso *off label* em pacientes com doença coronariana crônica submetidos à angioplastia.
- População (angioplastia primária): no título do dossiê existe outra restrição a um subgrupo específico, àquele tratado com angioplastia primária, porém, no PICO, o demandante não restringe o uso a estes casos, incluindo pacientes com diabetes mellitus e angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST submetidos a uma intervenção coronariana percutânea ou pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea primária ou de resgate.
- Comparador: o demandante inclui entre os comparadores, na sua pergunta de pesquisa, o ticagrelor. Este medicamento não foi incorporado ao SUS, de acordo com o relatório de março de 2013, “Ticagrelor para prevenção de eventos trombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda”. Apenas o clopidogrel deve ser utilizado como comparador.
- Desfechos: o demandante não inclui entre os desfechos, a mortalidade global, apenas a mortalidade cardiovascular. O AVC, idealmente, deveria ser avaliado em subgrupos de AVC isquêmico e hemorrágico, sendo este último avaliado como desfecho de segurança e não de eficácia.
- Busca: o demandante inclui como item obrigatório em sua busca, o termo diabetes mellitus e então conclui não haver estudos cabeça-a-cabeça entre prasugrel e ticagrelor: “Resumo dos resultados dos

estudos selecionados: não foi encontrado estudo que compara o prasugrel ao ticagrelor”. O objetivo deste dossiê não é comparar tais tecnologias, embora tenhamos sim, estudos cabeça-a-cabeça (46,47). A busca foi realizada em apenas uma base de dados o que pode ter limitado a identificação de outros estudos.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante selecionou três referências (anexo 1), que foram todas avaliadas. Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO (tabela 3).

Tabela 3. Novo PICO elaborado pelo parecerista externo.

População	Diabéticos adultos que realizaram angioplastia.
Intervenção	Prasugrel.
Comparador	Clopidogrel.
Desfechos	Mortalidade global, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, trombose de stent, hemorragia grave, hemorragia intracraniana.
Desenho	Ensaio clínico randomizado, metanálises e revisões sistemáticas.

Pergunta de pesquisa: Em pacientes diabéticos que realizaram angioplastia coronariana, o prasugrel, comparado ao clopidogrel, é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Realizada nova busca no Medline, via Pubmed, com a estratégia de busca apresentada na tabela 4.

Tabela 4. Estratégia de busca do parecerista externo.

Base	Estratégia de busca	Resultado
Medline	(Prasugrel[Title] OR Effient[Title]) AND Clopidogrel[Title] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	135

Dentre as 135 referências identificadas na busca, 13 estudos foram considerados para leitura completa após consideração dos seguintes critérios de inclusão:

- População: Adultos tratados com angioplastia.
- Intervenção: Prasugrel em dose padrão.
- Comparador: Clopidogrel em dose padrão.

- Desfechos: desfechos clínicos (morte, infarto, AVC, sangramento) apresentados no subgrupo de diabéticos.
- Desenho: ensaios randomizados, revisões sistemáticas e metanálises em rede.

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório. O fluxograma de seleção dos estudos pelo parecerista está apresentado no apêndice 1.

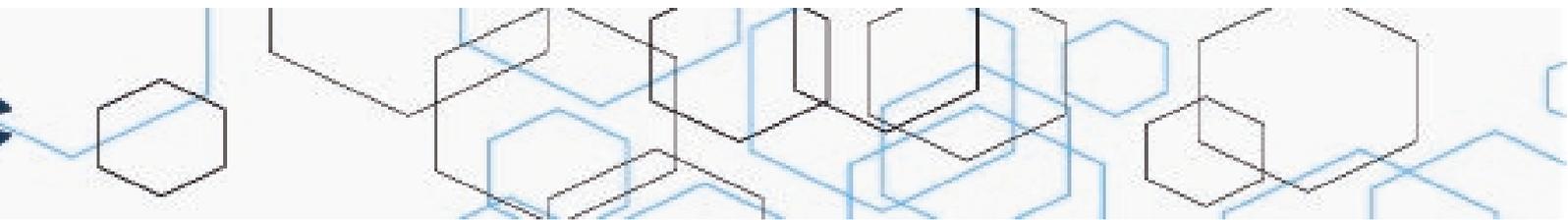
Foram incluídas duas publicações de um mesmo estudo pivotal. Os estudos Wivirot 2007 (pivotal) e Wivirot 2008 (análise subgrupo de diabéticos) foram os únicos estudos originais selecionados com resultados individualizados para população diabética. As características relevantes dos estudos estão apresentadas no anexo V. Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: morte, morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, trombose de stent, sangramento importante e sangramento intracraniano.

Dentre 13.608 pacientes do estudo pivotal, um subgrupo com 3.146 (23%) diabéticos foi analisado separadamente, no qual houve maior taxa de eventos e maior benefício do prasugrel, com uma redução relativa de 30% no desfecho primário (morte cardiovascular, infarto não fatal e AVC não fatal), NNT 21 (P < 0,001).

Ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés. Porém, apesar de ser um subgrupo pré-estabelecido para análise, à randomização não foi feita considerando o status de diabetes. Não foi identificado dado referente à mortalidade global dos pacientes diabéticos, apenas morte cardiovascular. Os desfechos com diferença significativa foram infarto não fatal e trombose de stent (tabela 5).

Tabela 5. Desfechos em pacientes diabéticos pós angioplastia clopidogrel versus prasugrel.

Desfecho	Valor absoluto HR (IC 95%) - Clopidogrel x Prasugrel
Primário (morte cardiovascular, infarto e AVC)	17% x 12,2 % (HR 0,70; 0,58-0,85)
Morte cardiovascular	4,2% x 3,4% (HR 0,85; 0,58-1,24)
Infarto do miocárdio	13,2% x 8,2% (HR 0,60; 0,48-0,76)
Trombose de stent	3,6% x 2,0% (HR 0,52; 0,33-0,84)
Sangramento importante	4,3% x 5,3% (HR 1,3; 0,92-1,82)



7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante apresentou análises de custo-utilidade e custo-efetividade: “Será avaliada a razão entre custo incremental e QALYs incrementais como desfecho primário. Como desfecho secundário, será medida a razão entre custo incremental e mortes cardiovasculares evitadas”. Estas análises foram avaliadas com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (tabela 6).

O demandante realizou um modelo de Markov, com probabilidades de transição extraídas do estudo pivotal e estimou o impacto em uma coorte hipotética de mil pacientes. Como resultado, o prasugrel teria um custo R\$ 779 mil superior ao do clopidogrel e geraria 84 QALYs adicionais, além da redução de 13 mortes cardiovasculares. Estimou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 9.325 mil/QALY e uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 61.451/morte cardiovascular evitada.

Tabela 6. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade.	Adequado.
2. Alternativas Comparadas	Prasugrel x clopidogrel.	Adequado.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com SCA que realizaram angioplastia, subgrupo diabetes.	Inadequado se limitar a análise à angioplastia primária. Não há estudos randomizados em diabéticos, apenas análise de subgrupo.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, trombose de stent e sangramento importante.	Inadequado por não considerar mortalidade global e sangramento intracraniano.
5. Horizonte temporal	40 anos.	Adequado.
6. Taxa de desconto	5% anual.	Adequada.
7. Perspectiva da análise	SUS.	Adequada.
8. Medidas da efetividade	Morte cardiovascular evitada.	Adequada.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	QALY.	Inadequado ao considerar zero a desutilidade do AVC.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos dos comprimidos de prasugrel e clopidogrel, custos do infarto não fatal, AVC não fatal, morte cardiovascular e sangramento (SIGTAP).	Adequada.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$).	Adequada.
12. Método de modelagem	Markov.	Adequado.
13. Pressupostos do modelo	Probabilidades de eventos na população diabética baseadas em análise de subgrupo do estudo TRITON-38.	Inadequada a equação de mortalidade por superestimar o risco.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística e probabilística.	Adequada

7.1. Limitações do modelo do demandante

Preço do comparador

O demandante cita o preço do clopidogrel como R\$ 0,25 e cita como referência o SIGTAP, referência 80 do dossiê. A referência está errada, seria a referência 78. As referências do dossiê necessitam de revisão.

Dose de ataque

No dossiê, existe um erro na quantidade de comprimidos na dose de ataque: “Considera-se que ambos os medicamentos necessitem de uma dose de ataque de seis comprimidos, seguida por dose de um comprimido diário do medicamento por mais trinta e nove dias.” A dose de ataque de clopidogrel é de quatro comprimidos, apenas o prasugrel são seis comprimidos.

Erro em referências

No dossiê, existe um erro ao citar as tabelas 6 e 7, eles se referem às tabelas 5 e 6 (“Para o cálculo de QALYs por intervenção, foram utilizados os dados de qualidade de vida utilizados também por Greenhalgh e col. para os estados de saúde e os dados de perda de qualidade de vida por evento pelo qual o paciente passou. Os números utilizados são evidenciados na Tabela 6 e na Tabela 7”). O documento necessita de revisão quanto às referências e número das tabelas.

Utilidades

O estudo para extração das utilidades recrutou uma amostra muito menor do que planejado inicialmente (475 pacientes, em comparação com 3.000 pacientes). A representatividade da amostra do sub-estudo foi considerada incerta, assim como a utilidade clínica dos resultados.

A tabela 6 traz informações de utilidade questionáveis: não há perda de qualidade de vida com o desfecho AVC, independentemente de haver sequelas. Além de implausível, diverge dos valores de utilidade apresentados na tabela 5 do dossiê (figura 1).

Figura 1. Tabelas de utilidades extraídas do dossiê do demandante.

Tabela 5 - Utilidade por estado de saúde

Estado de saúde	Utilidade
Livre de eventos ou apenas com IAM	0,874
AVC não debilitante em mulheres	0,769
AVC debilitante em mulheres	0,418
AVC não debilitante em homens	0,838
AVC debilitante em homens	0,487

Tabela 6 - Perda de qualidade de vida relacionada ao evento

Evento	Perda de qualidade de vida
Sangramento grave (perda em relação à utilidade atual)	-25%
IAM não fatal	-0,037
AVC não debilitante não fatal	0,000
AVC debilitante não fatal	0,000
Morte cardiovascular	-0,100
Perda anual de qualidade de vida relacionada à idade	-0,004

Estimativa da mortalidade

O demandante estima a mortalidade através de equações baseadas nos resultados do IBGE: “A mortalidade da população em geral é obtida por meio de dados do IBGE. Foram construídas duas equações para se prever a probabilidade de morte de homens (a) e mulheres (b), descritas a seguir:

$$(a) 0,000002 idade^3 - 0,000235 idade^2 + 0,011770 idade - 0,195813$$

$$(b) 0,000001 idade^3 - 0,000193 idade^2 + 0,009707 idade - 0,162375$$

Como se trata de uma população diabética, sabe-se que esta tem uma probabilidade maior de morrer do que a população em geral, logo, aplica-se um fator de 3,36 sobre a taxa de mortalidade calculada por meio das equações acima”.

Ao confrontar os dados obtidos com a equação do demandante e a mortalidade do IBGE 2018 (https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2018.pdf) observamos que as estimativas estão significativamente superestimadas (tabela 7).

Tabela 7. Valores comparativos entre o modelo de previsão de mortalidade do demandante e dados do IBGE para homens.

Idade	Estimativa do modelo	IBGE 2018
40	2,70%	0,34%
50	5,52%	0,66%
60	9,64%	1,30%

Ao multiplicar o fator 3,36 sobre a taxa calculada, os valores obtidos de mortalidade serão muito superestimados, o que favoreceria a intervenção (prasugrel).

Limiar de custo-efetividade

O demandante afirma que a Organização Mundial de Saúde define custo-efetividade como um valor inferior a 3 PIB per capita por QALY, o que não é verdadeiro. O Ministério da Saúde não possui limiar.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 9.325 mil/QALY. Os dados obtidos na planilha do demandante oferecem um resultado discretamente diferente, possivelmente por arredondamentos de valores (Tabela 9).

Tabela 8. Razão de custo-efetividade incremental do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Intervenção	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI
Prasugrel	6.897	83	1.874.526,00	779.546,00	9.392/QALY
Clopidogrel	6.814		1.094.980,00		

Análise de sensibilidade do demandante

O demandante concluiu que a análise de sensibilidade apresentou resultados robustos, “observa-se que as únicas variáveis capazes de alterar significativamente o resultado da análise são a idade média e os dias de tratamento com prasugrel. Mesmo assim, o resultado não supera R\$ 45mil/QALY”. Porém, em sua análise, os itens foram variados dentro de um percentual muito pequeno, o que limitou avaliar o impacto no modelo conforme observamos neste fragmento da tabela 8 (figura 2).

Figura 2. Fragmento da tabela de parâmetros do modelo evidenciando a escolha de uma variação pequena para os limites inferior e superior.

IAM não fatal - clopidogrel, 1o ciclo	4,2%	4,2%
AVC não fatal - clopidogrel, 1o ciclo	0,637%	0,640%
Morte cardiovascular - clopidogrel, 1o ciclo	1,716%	1,738%
Sangramento grave - clopidogrel, 1o ciclo	0,759%	0,767%
IAM não fatal - clopidogrel, 2o ciclo	6,151%	6,199%
AVC não fatal - clopidogrel, 2o ciclo	0,923%	0,938%
Morte cardiovascular - clopidogrel, 2o ciclo	2,552%	2,550%
Sangramento grave - clopidogrel, 2o ciclo	1,673%	1,690%
IAM não fatal - prasugrel, 1o ciclo	2,449%	2,465%

7.2. Novo modelo de custo-efetividade do parecerista externo.

Devido às limitações apresentadas, foi desenvolvido um novo modelo de Markov. Os parâmetros de risco/probabilidades, custos, qualidade de vida e taxa de desconto utilizados no novo modelo serão descritos nesta sessão.

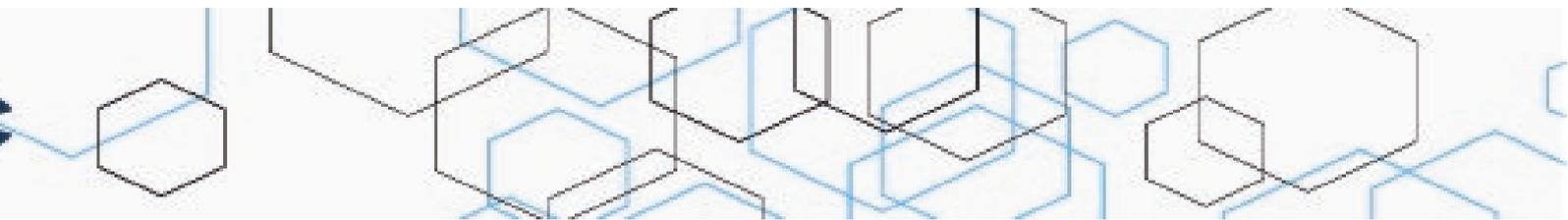
A relação de custo-efetividade incremental foi estimada através de um modelo de custo-utilidade em uma perspectiva do SUS. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística com o software Excel®, para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros nos resultados dos casos-base conforme descrito abaixo no item “parâmetros do novo modelo”.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística são apresentados na forma de diagrama de tornado (figura 4). Na análise probabilística, variações simultâneas em todos os parâmetros-chave foram realizadas utilizando-se uma simulação de Monte Carlo de 1.000 iterações. As distribuições gama foram utilizadas para parâmetros de custo, distribuições beta para utilidades e uniforme para distribuições cujos limites foram estimados com a variação relativa da medida pontual em 20% relativos. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados com o gráfico de dispersão (figura 5) e curvas de aceitabilidade (figura 6).

Parâmetros do novo modelo:

1. Probabilidade de infarto no primeiro ciclo.

O demandante estimou um risco de 4,2% (4,174 a 4,223%) de infarto no primeiro ciclo (3 dias) com o clopidogrel e um risco de 2,446% (2,426 a 2,465) com o prasugrel, com base no estudo TRITON TIMI 38. De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angioplastia Transluminal Coronária (48), a incidência de eventos agudos no Brasil situa-se em torno de 3 a 5%, valores que vêm progressivamente diminuindo ao longo dos anos, atingindo 1,5% no novo milênio (49). Adotamos no novo modelo como limites inferior e superior respectivamente 1,5 e 5%, mantendo a redução relativa de riscos estimada no modelo original (0,58251).



2. Probabilidade de infarto no segundo ciclo.

O risco de 6,169% de infarto com clopidogrel no segundo ciclo teve como base o estudo TRITON TIMI 38. Se considerarmos a probabilidade de infarto anual de outros ensaios, como o BARI (2,2%), COURAGE (2,8%) e FREEDOM (3,4%), observamos que esta probabilidade é alta. Utilizamos como limite inferior o risco de infarto do ensaio BARI, por ser o menor risco identificado em uma população de diabéticos e como limite superior mantivemos o valor máximo de 6,169%. Para o risco do prasugrel, mantivemos a redução relativa de riscos estimada no modelo original (0,84805) com base nos achados do TRITON TIMI 38 (50).

3. Probabilidade de infarto no terceiro ciclo.

Mantivemos a probabilidade de infarto anual do modelo original (5,8%), porém com uma variação de risco mais ampla, 20% relativos (4,64%-6,96%).

4. Custo do infarto.

O demandante estimou o custo do tratamento do infarto com base no SIH levando em consideração vários CIDs relacionados a infarto, chegando a um valor médio de R\$ 3.859,93. O custo médio do valor da AIH do tratamento do infarto em 2019 foi de R\$ 1.921,93. Este foi o valor utilizado como limite inferior, o valor do demandante foi utilizado como valor máximo e a estimativa pontual, a média aritmética destes dois valores.

5. Custo da morte cardiovascular

Para o cálculo de morte cardiovascular, o demandante utilizou o custo de internações por IAM ou AVCs que foram encerradas por óbito do paciente (R\$ 2.423,77). Utilizamos o mesmo valor para a estimativa pontual, porém, variamos esse valor em 20% relativos.

6. Custo prasugrel

Utilizado o preço sugerido para incorporação pelo demandante de R\$ 3,70 por cada comprimido de prasugrel de 10 mg, variamos esse valor em 20% relativos.

7. Custo clopidogrel

O custo do clopidogrel 75 mg foi obtido por meio de busca no SIGTAP, R\$ 0,25 por comprimido. Esse valor não foi variado para análise de sensibilidade pois foi considerado um valor já estabelecido.

8. Estimativa das utilidades

Para o cálculo de QALYs por intervenção, o demandante utilizou dados de qualidade de vida utilizados também por Greenhalgh e col. Foram utilizados nesse modelo as mesmas utilidades, porém, apenas para os estados sem infarto (0,87) e a desutilidade do infarto (0,037), dado que o benefício do prasugrel está relacionado significativamente a sua capacidade em reduzir trombose de stent e infartos. Variamos as utilidades em 20% relativos, com um teto máximo de 1,0.

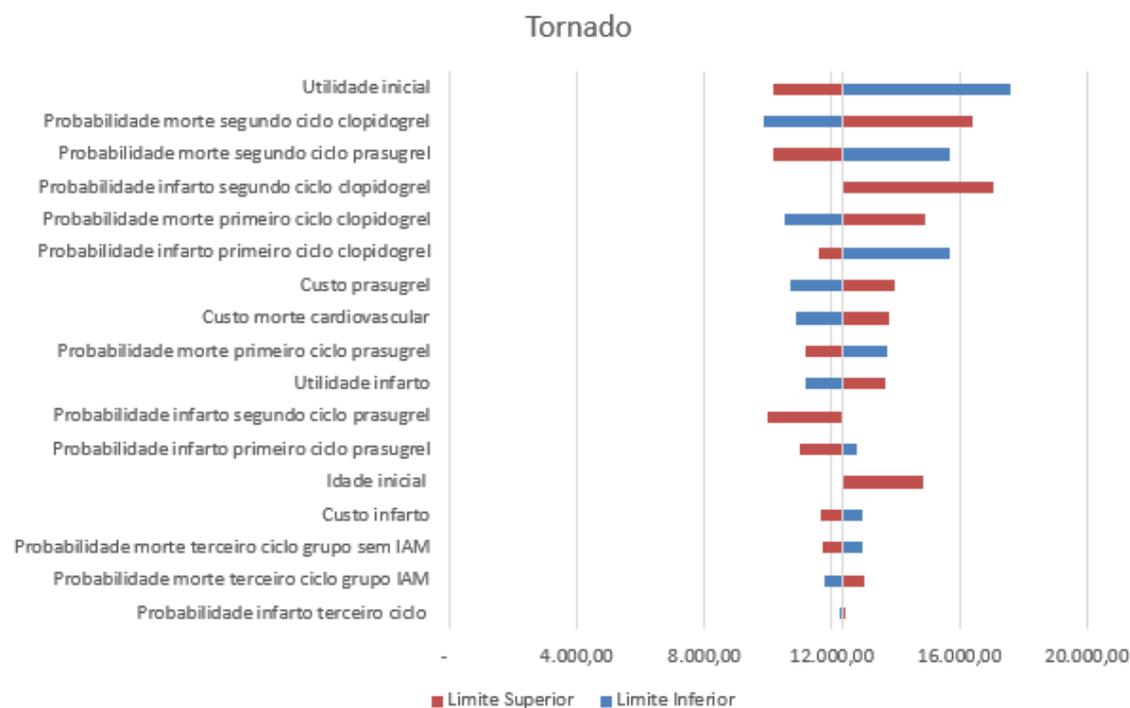
9. Taxa de desconto

Aplicada taxa de desconto de 5% anual, sem variação na análise de sensibilidade, tanto para custos quanto para utilidades.

Resultados do modelo econômico do parecerista externo

O modelo estimou um valor de ICER de R\$ 12.324,53/QALY. O diagrama de tornado apresenta como variável de maior impacto a utilidade inicial. Notória a robustez do modelo, onde nenhum parâmetro, em seu limite superior ou inferior, causou um impacto significativo sobre o valor do ICER (figura 4).

Figura 3. Diagrama de tornado prasugrel versus clopidogrel.



A análise probabilística também atestou a robustez do modelo, sendo identificado após mil simulações, um valor máximo de ICER de R\$ 15.591,30/QALY. No gráfico de dispersão, foi utilizado como referencial de limiar de custo-efetividade o valor de 1 PIB per capta por QALY e todas as simulações ficaram abaixo deste valor (figura 5).

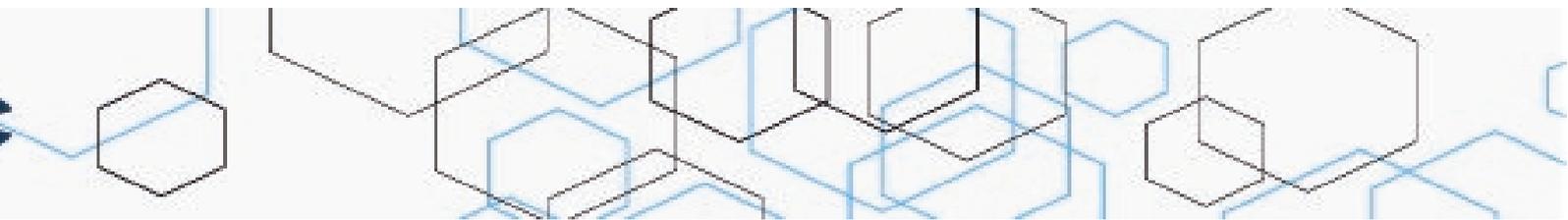
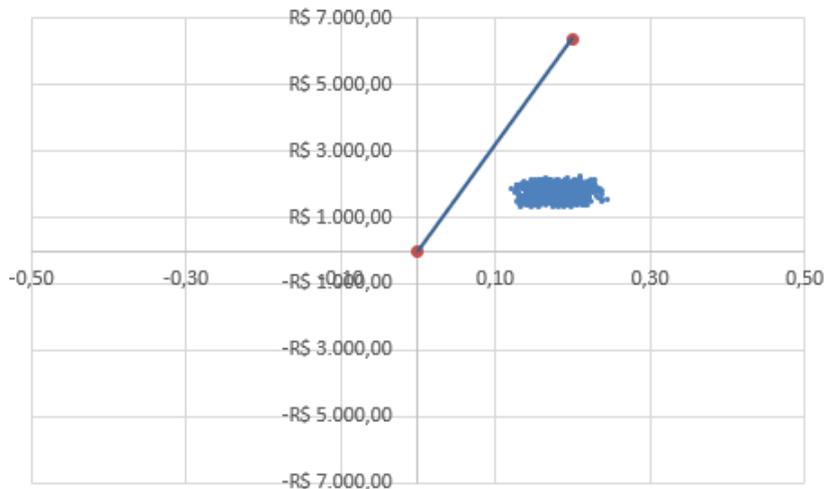
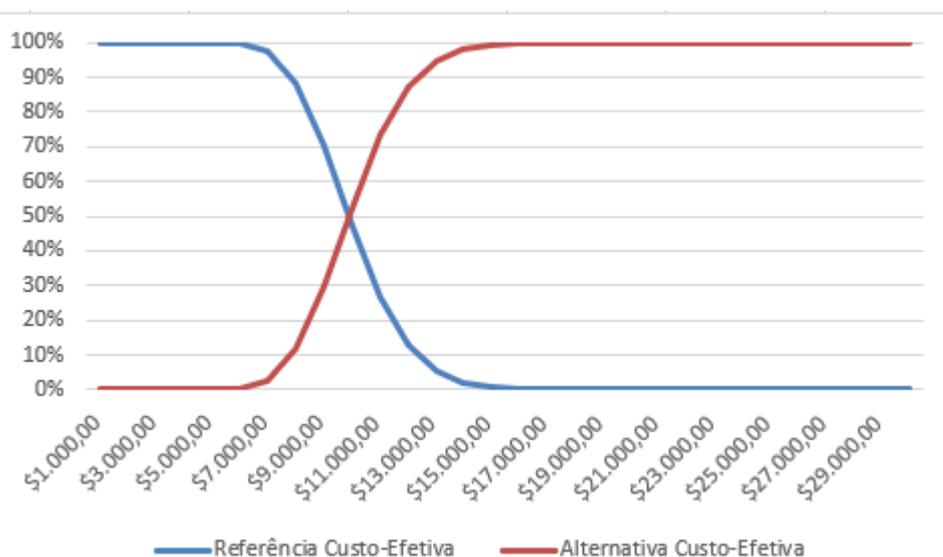


Figura 4. Gráfico de dispersão, prasugrel versus clopidogrel.



A curva de aceitabilidade corrobora para os achados acima, com uma disposição a pagar em torno de R\$ 16 mil reais por QALY, o prasugrel seria custo-efetivo em 100% das simulações (figura 6).

Figura 5. Curva de aceitabilidade prasugrel versus clopidogrel.



7.3. Análise de Impacto Orçamentário

As premissas e métodos utilizados pelo demandante na estimativa do impacto orçamentário estão resumidas e serão acompanhadas da análise crítica do parecerista nesta seção.

1. **População:** pacientes diabéticos, que tenham realizado angioplastia primária, com base no Datasus. População decrescente. O demandante estimou para o ano de 2021, 8.877 angioplastias, sendo 30% deste grupo composto por diabéticos.

Crítica à estimativa do tamanho populacional: O demandante estimou apenas o número de angioplastias primárias, embora seu pedido de incorporação tenha sido para diabéticos que tenham realizado angioplastia, não necessariamente angioplastia primária. O número total de angioplastias realizadas no Brasil foi revisado com a inclusão dos seguintes códigos: 0406030014 angioplastia coronariana, 0406030022 angioplastia coronariana c/ implante de dois stents, 0406030030 angioplastia coronariana c/ implante de stent, e 0406030049 angioplastia coronariana primária.

A tabela 10 apresenta o número de angioplastias realizadas no SUS nos últimos 5 anos, de acordo com o SIH DATASUS. Além do número consideravelmente maior de angioplastias do que aquele apresentado pelo demandante (96.486 versus 8.877), observamos um aumento médio de 6,6% no número de angioplastias ao ano, embora o demandante tenha estimado um número decrescente de procedimentos. Com base nesses dados, o tamanho populacional foi revisado.

Tabela 9. Número de angioplastias anuais no SUS e a taxa de aumento anual no número de procedimentos.

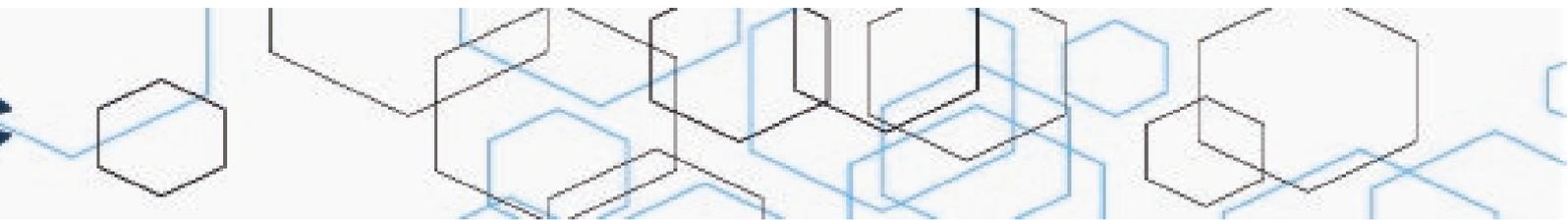
Ano	Número de angioplastias	Taxa anual de aumento do número de angioplastias
2015	74.869	Base
2016	79.837	6,6%
2017	84.575	5,9%
2018	89.239	5,5%
2019	96.486	8,1%

- Difusão pós incorporação:** taxa de difusão anual crescente, 30% no primeiro ano, 50% no segundo ano, 80% no terceiro ano e 100% a partir do quarto ano.

Crítica à taxa de difusão: No novo cálculo para estimativa do impacto orçamentário realizado pelo parecerista externo, a taxa de difusão proposta pelo demandante foi mantida. Destaca-se, porém, um alto nível de incerteza, com viés para subestimação do impacto orçamentário, dado o perfil da tecnologia, que por ser um comprimido, seria de fácil implementação.

- Eficácia:** redução de 40% (HR 0,6) no risco de infarto (15,9%) com base em um registro brasileiro (ACCEPT). Desconsiderou outras possíveis fontes de eficácia e custos tais como mortalidade, trombose de stent e sangramentos, desfechos sem diferença estatística significativa de acordo com o estudo de Wiviott 2008, subgrupo de diabéticos do estudo pivotal Triton 38.

Crítica à estimativa da eficácia: um HR (*hazard ratio*) de 0,6 não é equivalente à um risco relativo (RR) de 0,6. Chance não é sinônimo de probabilidade/risco. Adotar como risco basal de infarto um valor obtido em coortes passadas é um pressuposto muito forte, novas coortes podem apresentar um número menor de eventos devido a fatores extras, não relacionados ao prasugrel, mas que serviriam para um preço superior de acordo com a proposta de compartilhamento de risco.

- 
4. **Custos:** o demandante estimou o custo do tratamento do infarto com base no SIH levando em consideração vários CIDs relacionados a infarto, chegando a um valor médio de R\$ 3.859,93. O custo do clopidogrel foi estimado em R\$ 0,29.

Crítica à estimativa do custo do infarto: O custo médio do valor da AIH do tratamento do infarto em 2019 foi de R\$ 1.921,93 e o custo do clopidogrel utilizado no modelo foi de R\$ 0,25. Estes foram os valores utilizados no novo cálculo do impacto orçamentário realizado pelo parecerista externo.

Conclusão em relação à AIO: Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. A nova estimativa de impacto nos próximos cinco anos foi de R\$ 98.082.820,11. Existe ainda considerável risco de uso *off label*, dado que o prasugrel apresentou maior eficácia em relação ao clopidogrel em todos os pacientes e não apenas nos diabéticos.

8. Avaliação por outras agências de ATS

O NICE/Inglaterra recomenda prasugrel em combinação com aspirina como uma opção para prevenir eventos aterotrombóticos em pessoas com síndromes coronárias agudas que realizaram intervenção coronária percutânea apenas quando é necessária angioplastia primária ou com histórico de trombose de stent durante o tratamento com clopidogrel ou em pacientes diabéticos.

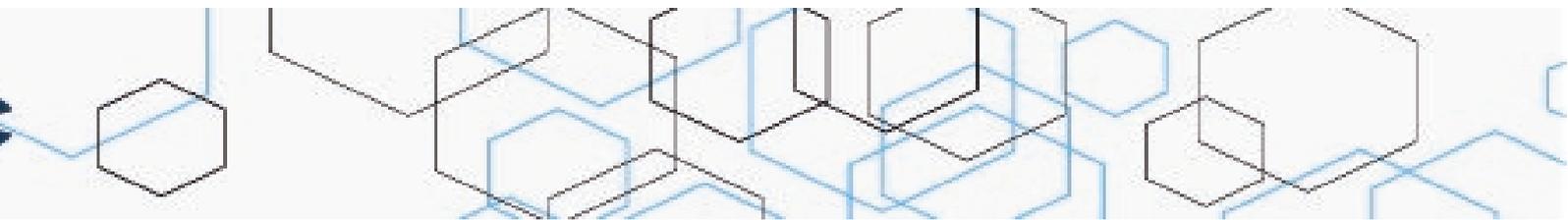
O CADTH/Canadá não recomenda. Considerou que a avaliação econômica submetida pelo fabricante foi limitada por sua generalização incerta para a população canadense. Especificamente, considerou que os requisitos do protocolo no estudo TRITON-TIMI 38, com relação ao tratamento com clopidogrel em relação à intervenção coronariana percutânea, podem superestimar o benefício clínico comparativo do prasugrel na população canadense. Além disso, o custo diário do prasugrel (10 mg, US \$ 2,66) é aproximadamente quatro vezes maior que o clopidogrel genérico (75 mg, US \$ 0,66).

O SMC/Escócia recomenda o prasugrel coadministrado com aspirina para a prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à angioplastia primária ou retardada.

Não foi identificada menção à tecnologia pelas agências PBAC/Austrália e INFARMED/Portugal.

9. Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ a fim de localizar agentes anti-agregantes plaquetários para síndrome coronariana aguda, no período de 16 a 24/07/2020.



No ClinicalTrials utilizou-se o termo “acute coronary syndrome” e adicionalmente, em busca independente, empregou-se o termo “antiplatelet” no campo reservado a intervenções, combinada ao termo “acute coronary syndrome”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: Current Development Status (Indication (Acute coronary syndrome) Status (Pre-registration or Phase 3 Clinical or Launched or Registered).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. O prasugrel não foi considerado nessa análise por ser objeto desse relatório de recomendação.

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Foi localizado um medicamento potencial para a indicação terapêutica: o anti-plaquetário intravenoso cangrelor, que é um antagonista de purinoceptor P2Y12, mesma classe terapêutica do ticagrelor (este último avaliado pela CONITEC para essa indicação em 2012). O cangrelor não está registrado na Anvisa, mas obteve registro no FDA e na EMA, em 2015 e 2016, respectivamente (51,52). O CHMP, comitê que auxilia as avaliações realizadas pela EMA, destacou o fato de que a apresentação venosa do medicamento pode ser útil em pacientes com dificuldade de deglutição ou que não podem utilizar opções de terapias orais (53).

Foram identificados dois pedidos de patentes depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) para o medicamento prasugrel, descritos abaixo. Contudo, até a última atualização desta seção, nenhuma patente havia sido concedida.

QUADRO 1. PEDIDOS DEPOSITADOS DE PATENTE.

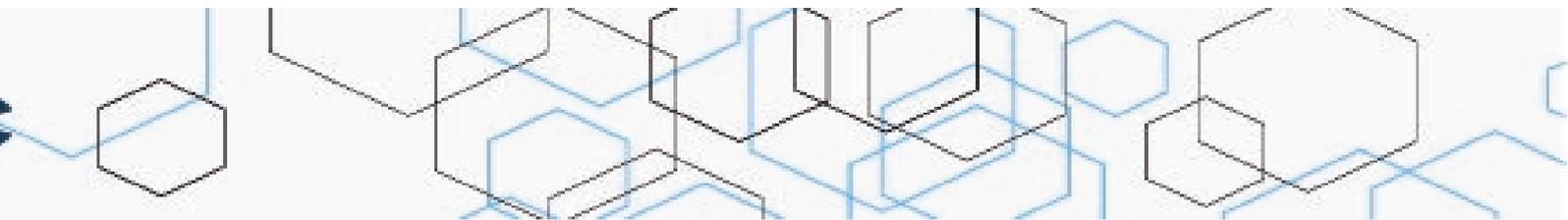
Número da Patente	Data de depósito	Situação
BR1120140239860	02/04/2013	Pedido arquivado
PI 0612624-3	13/06/2006	Pedido arquivado
PI 0709739-5	06/04/2007	Indeferido

10. Implementação

Em caso de incorporação, todos os PCDTs com indicação de angioplastia coronariana necessitariam de atualização. Não há necessidade de infraestrutura ou treinamento de pessoal dado que a tecnologia é um comprimido, que deve ser administrado de maneira semelhante ao clopidogrel (dose de ataque mais dose de manutenção).

11. Considerações gerais

Após revisão sistemática da literatura pelo demandante e nova busca na base do Medline pelo parecerista externo, apenas um ensaio randomizado (TRITON TIMI 38) foi identificado, além de uma subanálise em pacientes diabéticos (Wiviott 2018), limitando a qualidade da evidência.



O prasugrel, em comparação ao clopidogrel, apresentou redução de grande magnitude em desfechos importantes tais como infarto não fatal e trombose de stent, efeito ainda maior no subgrupo de diabéticos, NNT respectivamente de 21 e 63. O risco de sangramentos importantes foi maior no grupo prasugrel (NNH 167).

Em relação à análise econômica, o modelo de custo-utilidade apresentou resultados robustos em torno de 12 mil reais por QALY. O impacto orçamentário foi recalculado e estimado em cerca de 98 milhões de reais em cinco anos, havendo significativa incerteza devido ao potencial uso em pacientes não diabéticos, em pacientes submetidos à angioplastia, independente se primária, em pacientes com infarto com supra de ST, pacientes com trombose de stent apesar do uso de clopidogrel ou nas angioplastias de resgate.

Em relação à proposta de compartilhamento de risco, algumas questões precisam ser mais bem definidas:

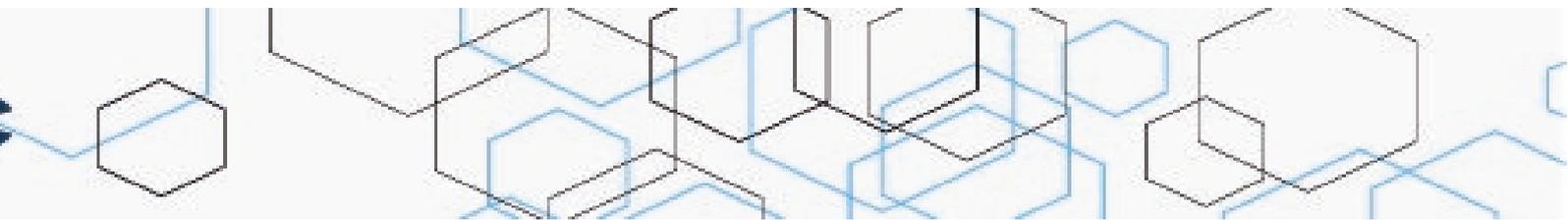
1. Qual a população que será estudada? Critérios de inclusão e exclusão.
2. Processo de seleção dos pacientes. A proposta está baseada na redução relativa de um suposto risco absoluto basal de infarto (15,9%).
3. Por que não realizar um estudo randomizado? A proposta inclui o acompanhamento de 980 pacientes por ano.
4. Existe um acordo já realizado com a SBC? Disponibilizar os dados do contrato.
5. O banco de dados será público? Ou disponibilizado para acompanhamento por membros do Ministério da Saúde?
6. Qual será o preço do prasugrel até a publicação dos resultados? Como será negociada a diferença do preço pago em relação ao benefício obtido?
7. Como e em quais etapas da pesquisa na SBC o fabricante pretende cooperar/intervir?
8. Haverá auditoria externa independente?
9. O contrato entre o demandante e o Ministério da Saúde carece de aval jurídico, é possível deliberar?

12. Recomendação preliminar da Conitec

Pelo exposto, a Conitec, em sua 89ª reunião ordinária, no dia 06 de agosto de 2020, recomendou a não incorporação no SUS de prasugrel para tratamento de pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda pós angioplastia. A recomendação levou em consideração que a população alvo foi mal definida, gerando incertezas no impacto orçamentário e na proposta de redução de preços. A operacionalização da proposta de redução de preços necessita de esclarecimentos supracitados.

13. Consulta pública

A Consulta Pública nº 48 foi realizada entre os dias 15/09/2020 e 05/10/2020. Foram recebidas 262 contribuições, sendo 236 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 26 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas



interessadas no tema. Foram analisadas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 236 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 68 foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

TABELA 1 – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 48 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	234 (99,1%)
Paciente	19 (8)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	48 (21)
Profissional de saúde	131 (56)
Interessado no tema	36 (15)
Pessoa jurídica	2 (0,9)

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 48 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	79 (34)
Masculino	155 (66)
Cor ou Etnia	
Amarelo	3 (1)
Branco	196 (84)
Indígena	0
Pardo	29 (12)
Preto	6 (3)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	2 (1)
18 a 24 anos	3 (1)
25 a 39 anos	79 (34)
40 a 59 anos	112 (48)
60 anos ou mais	38 (16)
Regiões brasileiras	
Norte	0
Nordeste	3 (1)
Sul	44 (19)
Sudeste	171 (72)
Centro-oeste	18 (8)

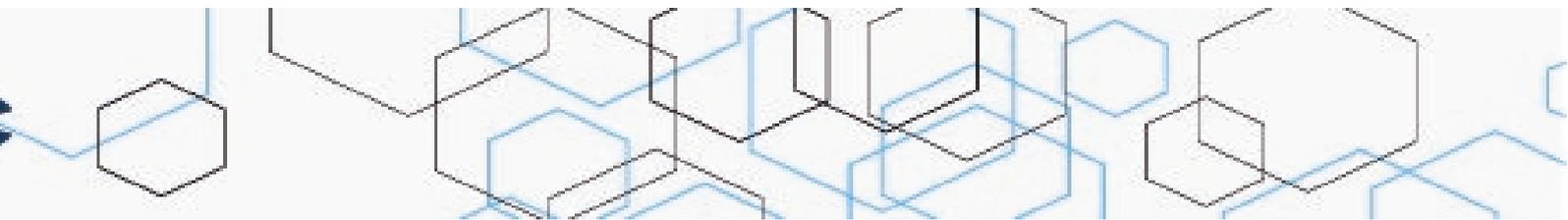
Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 43 alusivas às evidências clínicas sobre SCA em pacientes diabéticos submetidos a angioplastia primária. Foram 39 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec, 2 neutras e 2 a favor. No entanto, somente foram analisadas 6 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Dessas contribuições, 5 foram contrárias à recomendação inicial e 1 neutra. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos: efetividade superior e população elegível.

Efetividade superior

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de evidências de superioridade do tratamento com o prasugrel sobre o clopidogrel. Algumas contribuições mencionaram os resultados do estudo TRITON TIMI 38, que foi selecionado para compor as evidências clínicas deste parecer. As contribuições enfatizaram o benefício superior do prasugrel para redução de infarto e trombose de novo stent, especialmente no subgrupo de pacientes diabéticos, o que também foi demonstrado neste parecer.

Tal argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:



“(...) Entretanto, sabe-se que apesar dos referidos benefícios com a dupla antiagregação plaquetária com o AAS e clopidogrel, em pacientes com SCA, em particular os indivíduos com diabetes, continuam vulnerabilizados por uma alta carga trombótica e, portanto, elevado risco residual. Dessa forma fez-se necessário a busca por antiagregantes plaquetários mais potentes e não dependentes de variabilidade na resposta antiagregante, por consequência de polimorfismo genético, uma limitação do uso do clopidogrel. Dessa forma, estudos com novos antiagregantes, com uma antiagregação plaquetária mais potentes, entre eles o prasugrel, são descritos a seguir: 1. O Estudo TRITONTIMI 38 foi um estudo clínico multicêntrico, duplo cego, randomizado, de fase 3 para comparar a eficácia e segurança de prasugrel (60 mg Dose de Ataque (DA)/10 mg Dose de Manutenção (DM)) com um regime padrão de clopidogrel (300 mg DA/75 mg DM) em 13.608 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP). A dupla antiagregação plaquetária foi realizada por um máximo de 15 meses. 2. Em pacientes com SCA e diabetes no estudo TRITON-TIMI 38 (N=3.146), o tratamento com prasugrel comparado com clopidogrel foi associado com uma redução de 30% no risco do composto de morte cardiovascular (CV), infarto não-fatal, ou AVC não-fatal (12.2% vs. 17%; HR, 0.70; 95% IC, 0.58-0.85; p<0.001). Taxas de sangramento maior observadas foram similares em paciente com diabetes tratados com prasugrel e com clopidogrel (2.5% vs. 2.6%; HR, 1.06; 95% IC, 0.66-1.69; p=0.81), assim como foram as taxas de sangramento maior ou menor TIMI não relacionados com a cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) (5.3% vs. 4.3%; HR, 1.30; 95% IC, 0.92-1.82; p=0.13). 3. Pacientes com diabetes tratados com insulina randomizados para prasugrel, no estudo TRITON-TIMI 38, experimentaram uma redução de 37% no risco no composto de morte CV, IAM não-fatal e AVC não-fatal, em comparação com pacientes tratados com insulina e randomizados para clopidogrel (14.3% vs. 22.2%; HR, 0.63; 95% IC, 0.44-0.89; p=0.009). Prasugrel, em comparação com clopidogrel, reduziu o risco relativo de morte CV, IAM não-fatal, ou AVC não fatal em 26% para os pacientes com diabetes não tratados com insulina (11.5% vs. 15.3%; HR, 0.74; 95% IC, 0.59-0.93); p=0.009). Em resumo, o estudo TRITON-TIMI 38 demonstrou que houve superioridade de prasugrel, em relação a clopidogrel, na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com diabetes e com síndrome coronariana aguda a serem submetidos à ICP, sem detecção de diferença em sangramento maior entre os grupos de tratamento. (...)”

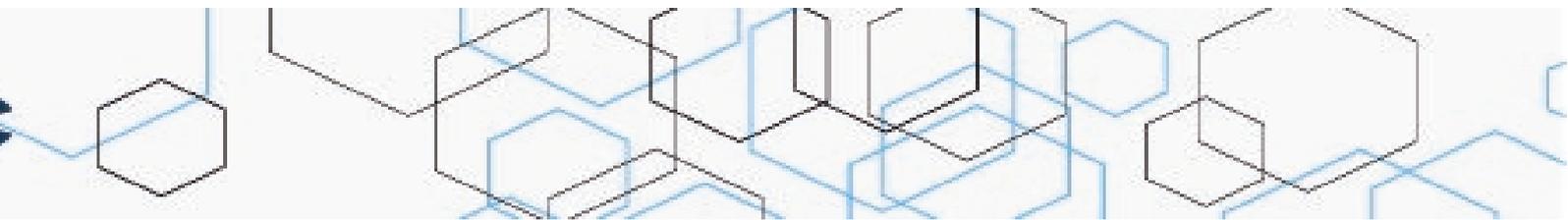
“Estudo Triton timi comparando com clopidogrel na RRR trombose de stent no diabetico, estudo fuster - pacientes não respondedores com alto índice de sobrevida cardíaca.”

População elegível

Foi discutido neste parecer que nos documentos enviados pelo demandante, a população não estava bem definida, o que poderia resultar em uso *off label*, já que 30% da população submetida a angioplastia tem diabetes mellitus. O demandante enviou uma contribuição esclarecendo a população considerada para incorporação do prasugrel: pacientes diabéticos com SCA submetidos a angioplastia primária.

“A empresa esclarece e reafirma que, a população da proposta inicial são pacientes diabéticos com SCA submetidos a angioplastia primária. Embora o título da proposta demonstre para qual população realizamos nossa submissão, gostaríamos de nos desculpar por eventuais equívocos gerados pela forma como o dossiê foi escrito. Esse entendimento pode ter impactado os resultados da avaliação do Ministério da Saúde em sua recomendação inicial.

Gostaríamos de esclarecer que a definição da população da proposta (pacientes submetidos a angioplastia coronariana primária) não foi especificada com base em um melhor dado clínico-



científico desta população, tendo o cloridrato de prasugrel demonstrado eficácia superior a clopidogrel para todos os pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a angioplastia (necessidade de se conhecer a anatomia coronariana conforme critério de inclusão do estudo TRITON TIMI 38).

A população alvo foi especificada com o objetivo de identificar qual paciente mais se beneficiaria dos melhores resultados de prasugrel (considera-se que os pacientes submetidos à angioplastia coronariana primária são aqueles mais graves) buscando contribuir para a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde.”

Avaliação Econômica

Identificadas 29 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, 28 contrárias à recomendação inicial da Conitec, e 1 favorável. No entanto, somente foram analisadas 3 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Dessas contribuições, todas foram contrárias à recomendação inicial. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos: redução de eventos a longo prazo e baixa RCEI.

Redução de eventos tromboembólicos e internações

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava a redução do custo de tratamento com prasugrel pela redução do número de eventos e hospitalizações a longo prazo. Tal argumento pode ser representado pelas seguintes contribuições:

“Com a importante diminuição do risco de trombose e/ou reestenose dos stents com o uso do prasugrel a economia com reinternações por reinfarto, insuficiência cardíaca são muito grandes.”

“A inclusão irá diminuir intensamente os eventos tromboembólicos, tratamentos de complicações, internações hospitalares e melhorará o prognóstico de qualidade vida dos pacientes.”

Razão de custo-efetividade incremental

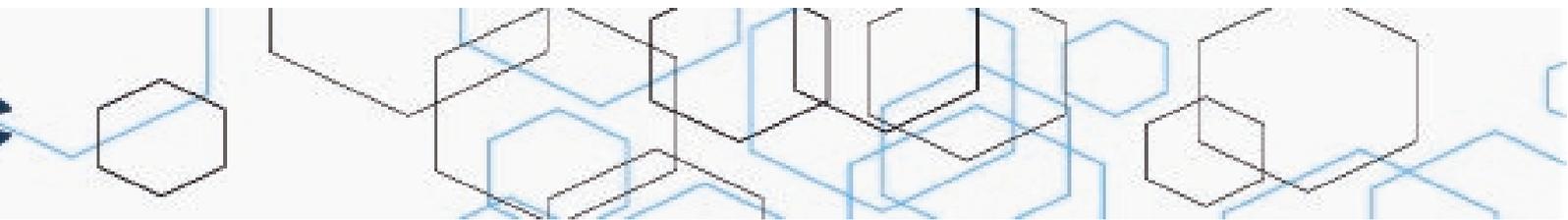
Neste parecer, foram apontadas algumas limitações presentes na avaliação econômica enviada pelo demandante e realizada uma nova análise de custo-efetividade que gerou uma nova RCEI de R\$ 12.394,53/QALY. O demandante concorda com as alterações no modelo e resalta que, embora o resultado da nova RCEI tenha sido maior do que a RCEI inicial encontrada pelo demandante, o prasugrel seria custo-efetivo para diabéticos com SCA submetidos a angioplastica primária.

“A Daiichi Sankyo considera que as premissas revisadas pelo Ministério da Saúde foram corretamente alteradas partindo do pressuposto de uma análise mais conservadora. Mesmo com todas as alterações realizadas, o resultado da Razão de Custo-Efetividade Incremental não apresentou grande diferença conforme a tabela 04.”

Tabela 04. Resultados de Razão de Custo Efetividade Incremental das análises realizadas pela empresa e refeita pelo Ministério da Saúde.

	Análise Daiichi Sanckyo	Ministério da Saúde
Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)	R\$9.325,00/Anos de vida ganho com qualidade (QALY)	R\$12.394,53/Anos de vida ganho com qualidade (QALY)

Na análise de sensibilidade probabilística onde foi realizada 1000 simulações alterando simultaneamente todos os parâmetros-chave, todos os resultados ficaram abaixo de 1 Produto Interno Bruto (PIB) per capita, demonstrando a robustez do modelo. Esta robustez pode ser confirmada na análise de sensibilidade univariada, conforme consta no próprio relatório “... O diagrama de tornado apresenta como variável de maior impacto a utilidade inicial. Notória a robustez do modelo, onde nenhum parâmetro, em seu limite superior ou inferior, causou um impacto significativo sobre o valor do RCEI (figura 4).”



Análise de Impacto Orçamentário

Foi enviada, pelo demandante, uma contribuição a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, com uma nova proposta de população alvo. Como a população não estava claramente definida no relatório de incorporação, gerando incertezas no impacto orçamentário, e devido aos questionamentos sobre os riscos de sangramento, o demandante apresentou de forma objetiva a população alvo: pacientes diabéticos com SCA e angioplastia primária, restringindo a um subgrupo com menor risco de sangramento sem perda de eficácia (pacientes com mais de 60 kg e menos de 75 anos) e passou a oferecer o fornecimento gratuito do medicamento caso a demanda supere o teto estimado do número de comprimidos. A seguinte proposta foi apresentada:

“A Daiichi Sankyo propõe a incorporação do cloridrato de prasugrel para pacientes diabéticos com mais de 60 kg e menos de 75 anos com Síndrome Coronariana Aguda submetidos a angioplastia primária a um valor de R\$3,19 o comprimido (50% de desconto no Preço Fábrica - conforme submissão inicial). Dada a preocupação demonstrada durante a avaliação do prasugrel relacionada ao risco de impacto orçamentário para todas as angioplastias, a empresa se compromete e assume o risco de arcar com os custos em forma de doação dos comprimidos para pacientes excedentes ao primeiro teto, que tenham o mesmo perfil (pacientes diabéticos com mais de 60 kg e menos de 75 anos com Síndrome Coronariana Aguda) que foram submetidos a qualquer angioplastia coronariana para a qual o produto possui indicação em bula.”

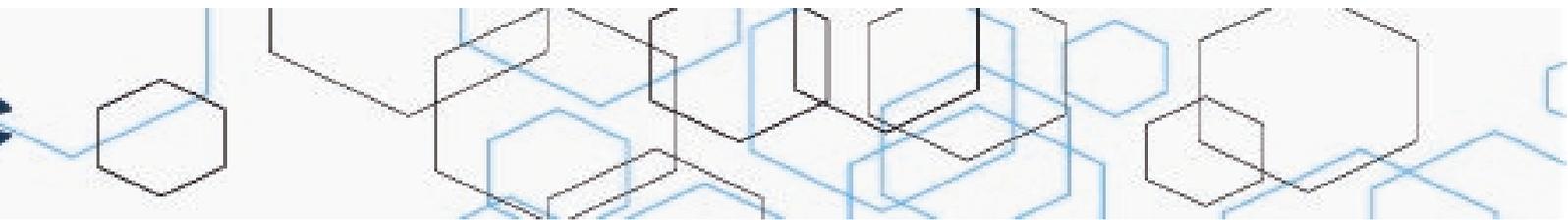
O demandante considerou ainda as críticas à taxa de difusão, apresentando nova proposta, passando de 30%, 50%, 80%, 100% e 100% para 50%, 65%, 80%, 95% e 100% nos próximos 5 anos, com base na taxa de difusão de outro medicamento oral recentemente incorporado:

“Buscando entender a difusão de outras tecnologias orais, a empresa analisou os dados de incorporações recentes pela Conitec que tivesse pelo menos 3 anos de fornecimento. Selecionouse a tecnologia cinacalcete”

Adotada a taxa média de crescimento no número de angioplastias (7,1%-DATASUS), estimaram que no primeiro ano de incorporação 1.596 pacientes (438.900 comprimidos) seriam tratados, números crescentes até o quinto ano, quando estimaram 4.200 pacientes em tratamento (1.155.000 comprimidos), equivalente a um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 10,4 milhões de reais (R\$ 1.137. 854,92 no ano 1; R\$ 1.584.246,90 no ano 2; R\$ 2.088.267,31 no ano 3; R\$ 2.655.884,47 no ano 4 e R\$ 2.994.160,28 no ano 5).

Proposta de compartilhamento de risco elaborada pelo demandante:

“Conforme a proposta de Acordo de Compartilhamento de Risco por limite de paciente, a Daiichi Sankyo assume que, caso o quantitativo de 1.596 pacientes, correspondentes a 438.900 comprimidos de prasugrel adquiridos pelo Ministério da Saúde, seja excedido no primeiro ano de incorporação, a empresa doará a quantidade de comprimidos para os



pacientes excedentes, desde que apresentem o mesmo perfil da proposta, baseado na projeção de todas angioplastias coronarianas.

Nesta proposta, o demandante estimou um teto para o primeiro ano de 7.860 pacientes, com base no número total de angioplastias projetadas para o ano de 2021 (109.642) no SUS, descontadas as angioplastias de resgate (0,7%) e para pacientes estáveis (42,2%), além de limitar aos diabéticos (30%), aos pacientes com idade < 75 anos e peso > 60 Kg (83,58%) e considerando a taxa de difusão (50% no primeiro ano).

Os pareceristas externos revisaram os números e estão de acordo com as novas estimativas.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Identificadas 134 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 122 contrárias e, 10 neutras 2 a favor. Somente 126 contribuições foram analisadas por descreveram os motivos pela concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As discordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“Com ajuste do protocolo para definição exata do critério de inclusão para pacientes diabéticos já submetidos a angioplastia, haverá incremento de QALY e redução do impacto orçamentário, abrangendo população de grande risco.”

“Pacientes diabéticos tem alta probabilidade de formar trombos, e o clopidogrel (atualmente usado como antiplaquetário) tem uma resposta pior em pacientes diabéticos, além de ter limitações onde cerca de 30% dos pacientes podem ser mal respondedores a esta droga, que aumenta a possibilidade de trombose do Stent, reinfarto e até reestenose.”

Contribuições além dos aspectos citados

Duas referências foram citadas durante a contribuição pública. O estudo ASET, estudo aberto, braço único, cujo objetivo foi avaliar monoterapia com prasugrel após implante de stent com everolimus em pacientes com doença arterial coronariana estável. Consideramos fora do escopo.

A segunda referência é relevante e gera uma necessidade de correção na frase elaborada pelo parecerista externo “O objetivo deste dossiê não é comparar tais tecnologias, embora tenhamos sim, estudos cabeça-a-cabeça demonstrando não haver diferença significativa entre estes medicamentos (ticagrelor e prasugrel) em relação a sua eficácia ou segurança”.

“A busca realizada no relatório não encontrou um importante e recente estudo cabeça-a-cabeça entre prasugrel e ticagrelor, não patrocinado por nenhuma indústria farmacêutica,

chamado ISAR REACT 5. Neste estudo, 4018 pacientes com SCA, os quais tinham um procedimento invasivo planejado para conhecimento da anatomia coronariana, foram randomizados para o grupo prasugrel ou ticagrelor... O desfecho primário avaliado neste estudo foi um desfecho composto por morte, IAM e AVC em 1 ano e os principais resultados foram: 9,3% dos pacientes em uso de ticagrelor e 6,9% com prasugrel apresentaram este desfecho (HR 1,36 IC 95% 1,09 – 1,70). O desfecho de segurança utilizado foi o sangramento maior, que foram observados 5,4% no braço ticagrelor e 4,8% no braço prasugrel (HR 1,12 IC 95% 0,83- 1,51). Este estudo e seus resultados embasaram a nova diretriz europeia para manejo de infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento de ST o qual recomenda que prasugrel deve ser considerado preferencialmente ao ticagrelor e clopidogrel nestes pacientes submetidos a angioplastia, e não recomenda a utilização do segundo antiagregante plaquetário (inibidor do receptor P2Y12) quando a anatomia coronariana é desconhecida e o procedimento invasivo está planejado”.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 26 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 4 foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

TABELA 3 – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 48 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	26 (100)
Paciente	10 (38,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	3 (11,5)
Profissional de saúde	6 (23)
Interessado no tema	7 (27)
Pessoa jurídica	0

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 48 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	14 (54)
Masculino	12 (46)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (4)

Branco	19 (73)
Indígena	0
Pardo	6 (23)
Preto	0
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	0
25 a 39 anos	5 (19)
40 a 59 anos	15 (58)
60 anos ou mais	6 (23)
Regiões brasileiras	
Norte	3 (12)
Nordeste	0
Sul	7 (27)
Sudeste	15 (58)
Centro-oeste	1 (4)

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 9 contribuições sobre experiências profissionais com o prasugrel que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram analisadas somente 2 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos: eficácia.

“O benefício de Prasugrel para pacientes diabéticos é evidente e de conhecimento mundial baseado no estudo chamado: TRITON. Nenhum antiagregante do mercado demonstrou tais benefícios, como redução de infarto e redução de trombose de stent.”

“Existem evidências na literatura de redução significativa de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com síndromes coronárias agudas.”

Uma Sociedade Médica, a Sociedade Brasileira de Diabetes apresentou a seguinte contribuição:

“A SBD sugere a incorporação do prasugrel após melhor definição da população alvo e esclarecimentos quanto à proposta de compartilhamento de risco. Sugerimos que a população alvo seja composta por pacientes com diabetes e candidatos a receberem angioplastia primária como tratamento da síndrome coronariana aguda.”

Experiência como paciente, cuidador e familiar

Foram recebidas 12 contribuições de pacientes, cuidadores ou familiares que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC e 1 a favor, no entanto, nenhum dos participantes relatou experiência com o prasugrel.

Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Identificadas 16 opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 15 contrárias e 1 a favor. As opiniões se basearam nos seguintes fundamentos: eficácia.

As concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas e podem ser representados pelas seguintes contribuições:

“Medicamento com estudos robustos que comprovam maior segurança e menor índice de óbitos.”

“Estudos tem demonstrado que este medicamento pode beneficiar esta população de pacientes.”

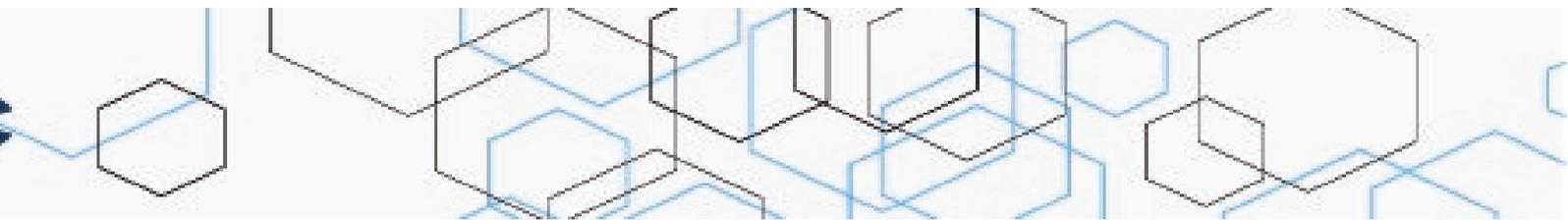
“Benefícios comprovados para o paciente. Redução de custo de re-estenose.”

13.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, principalmente que apesar da definição da população alvo e das compreensões das incertezas relacionadas ao impacto orçamentário, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

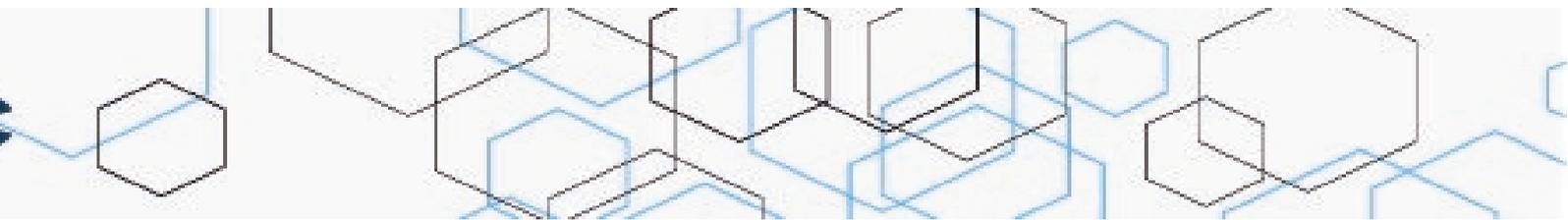
14. RECOMENDAÇÃO FINAL

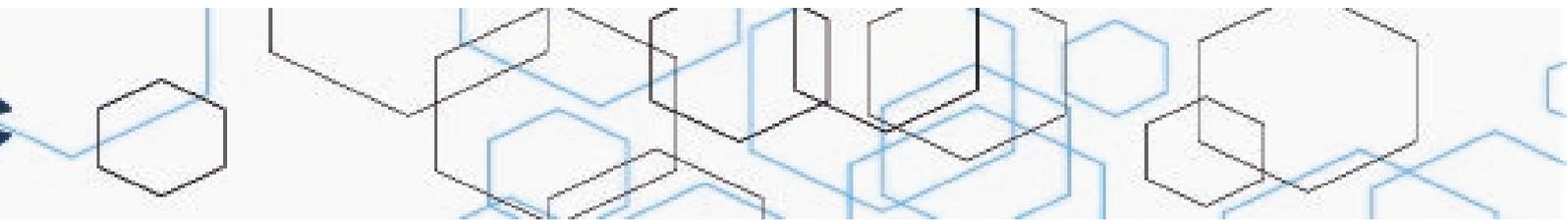
Os membros da CONITEC presentes na 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, deliberaram por recomendar a não incorporação no SUS do cloridrato de prasugrel para pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda submetidos à angioplastia primária. Os membros presentes entenderam que o medicamento atenderia um subgrupo de pacientes específico e que ainda há incertezas quanto ao seu benefício e segurança. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 573/2020.



15. Referências

- 1 Libby, P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 104, n. 3, p. 365–372, 2001.
- 2 Topol, E.J. A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 4 SUPPL. 4, p. S123–S129, 2003.
- 3 Ferreiro, J.L.; Angiolillo, D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. **Circulation**, v. 123, n. 7, p. 798–813, 2011.
- 4 Beckman, J.A.; Paneni, F.; et al. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. **European Heart Journal**, v. 34, n. 31, p. 2444–2456, 2013.
- 5 Capewell, S.; Murphy, N.F.; et al. Short-term and long-term outcomes in 133 429 emergency patients admitted with angina or myocardial infarction in Scotland, 1990-2000: Population-based cohort study. **Heart**, v. 92, n. 11, p. 1563–1570, 2006.
- 6 Carruthers, K.F.; Dabbous, O.H.; et al. Contemporary management of acute coronary syndromes: Does the practice match the evidence? The global registry of acute coronary events (GRACE). **Heart**, v. 91, n. 3, p. 290–298, 2005.
- 7 Chang, W.C.; Midodzi, W.K.; et al. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 59, n. 5, p. 427–433, 2005.
- 8 Fox, K.A.A.; Dabbous, O.H.; et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE). **British Medical Journal**, v. 333, n. 7578, p. 1091–1094, 2006.
- 9 Wang, H.; Naghavi, M.; et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459–1544, 2016.
- 10 Trost, J.C.; Lange, R.A. Treatment of acute coronary syndrome: Part 1: Non-ST-segment acute coronary syndrome. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 10, p. 2346–2353, 2011.
- 11 Anderson, J.L.; Adams, C.D.; et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise th. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 7, 2007.
- 12 Benjamin, E.J.; Muntner, P.; et al. **Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association**. 2019.
- 13 <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
- 14 <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>.
- 15 Boden, H.; Hoveen, B.L. van der; et al. Management of acute coronary syndrome: Achievements and goals still to pursue. Novel developments in diagnosis and treatment. **Journal of Internal Medicine**, v. 271, n. 6, p. 521–536, 2012.
- 16 Montalescot, G.; Zeymer, U.; et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: The international randomised open-label ATOLL trial. **The Lancet**, v. 378, n. 9792, p. 693–703, 2011.

- 
- 17 Mehran, R.; Lansky, A.J.; et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 374, n. 9696, p. 1149–1159, 2009.
- 18 Libby, P.; Ridker, P.M.; et al. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. **Nature**, v. 473, n. 7347, p. 317–325, 2011.
- 19 Ylä-Herttuala, S.; Bentzon, J.F.; et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques position paper of the european society of cardiology (ESC) working group on atherosclerosis and vascular biology. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 106, n. 1, p. 1–19, 2011.
- 20 Mehran, R.; Pocock, S.; 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 In. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 4, n. 6, p. 654–664, 2011.
- 21 Moscucci, M.; Fox, K.A.A.; et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). **European Heart Journal**, v. 24, n. 20, p. 1815–1823, 2003.
- 22 Subherwal, S.; Bach, R.G.; 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**, v. 119, n. 14, p. 1873–1882, 2009.
- 23 Koul, S.; Smith, J.G.; et al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. **European Heart Journal**, v. 32, n. 23, p. 2989–2997, 2011.
- 24 Wallentin, L.; Varenhorst, C.; et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. **European Heart Journal**, v. 29, n. 1, p. 21–30, 2008.
- 25 Cannon, C.P.; Husted, S.; 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. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 19, p. 1844–1851, 2007.
- 26 Steinhubl, S.R.; Tan, W.A.; et al. Incidence and Clinical Course of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Due to Ticlopidine Following Coronary Stenting. **JAMA**, v. 281, n. 9, p. 806–810, 1999.
- 27 Bertrand, M.E.; Rupprecht, H.J.; 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 (CLASS). **Circulation**, v. 102, n. 6, p. 624–629, 2000.
- 28 Angiolillo, D.J.; Guzman, L.A.; et al. Current antiplatelet therapies: Benefits and limitations. **American Heart Journal**, v. 156, n. 2 SUPPL., p. 3S-9S, 2008.
- 29 Serebruany, V.L.; Steinhubl, S.R.; et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, n. 2, p. 246–251, 2005.
- 30 Mega, J.L.; Close, S.L.; et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. **Circulation**, v. 119, n. 19, p. 2553–2560, 2009.
- 31 Giorgi, M.A.; Cohen Arazi, H.; et al. Beyond efficacy: Pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 12, n. 8, p. 1285–1295, 2011.
- 34 Andrade, J.D.; Piegas, L.S.; et al. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo



do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 6, p. e179-274, 2009.

35 Diercks, D.B.; Kontos, M.C.; et al. Utilization and Impact of Pre-Hospital Electrocardiograms for Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Data From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 2, p. 161–166, 2009.

36 Widimsky, P.; Bilkova, D.; et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial. **European Heart Journal**, v. 28, n. 6, p. 679–684, 2007.

37 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 randomised trials of more than 1000 patients. **The Lancet**, v. 343, n. 8893, p. 311–322, 1994.

38 Keeley, E.C.; Boura, J.A.; et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. **Lancet**, v. 361, n. 9351, p. 13–20, 2003.

39 Freemantle, N.; Cleland, J.; et al. β blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. **British Medical Journal**, v. 318, n. 7200, p. 1730–1737, 1999.

40 Wenger, N.K. 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. **Clinical Cardiology**, v. 35, n. 1, p. 3–8, 2012.

41 Kushner, F.G.; Hand, M.; 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 Guid. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 23, p. 2205–2241, 2009.

42 Chen, Z.; Jiang, L. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 366, n. 9497, p. 1607–1621, 2005.

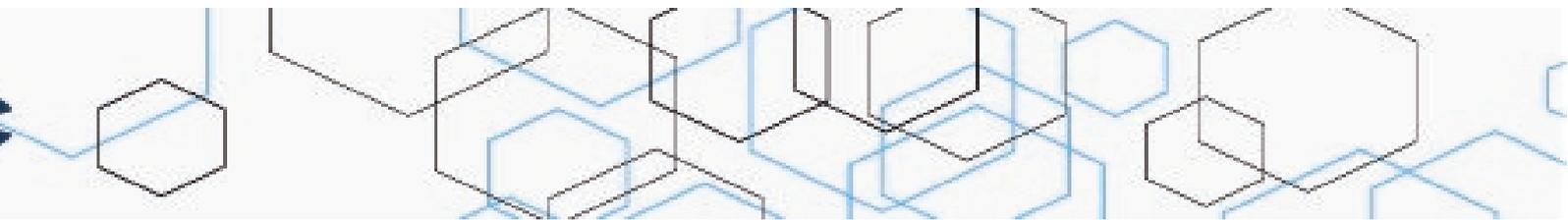
43 Fox, K.A.A.; Goodman, S.G.; et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). **European Heart Journal**, v. 23, n. 15, p. 1177–1189, 2002.

44 Mattos, L.A.P. e Racionalidade e métodos do registro ACCEPT - Registro Brasileiro da Prática Clínica nas Síndromes Coronarianas Agudas da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 2, p. 94–99, 2011.

45 Berwanger, O.; Guimarães, H.P.; 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 - Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 19, p. 2041–2049, 2012.

46 Motovska, Z.; Hlinomaz, O.; et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. **Circulation**, v. 134, n. 21, p. 1603–1612, 2016.

47 Bundhun, P.K.; Shi, J.X.; et al. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2017.



48 Gruentzig, A.; Nacional, C. Diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre angioplastia transluminal coronária. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 64, n. 5, p. 491–500, 1995.

49 Mattos, L.A.; Labrunie, A.; et al. Evolução Temporal com a Utilização da Angioplastia Coronariana Primária no Infarto Agudo do Miocárdio no Brasil. Análise dos Preditores de Sucesso e dos Eventos Adversos Hospitalares em 9.434 Pacientes. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. n° 4, p. 405–411, 2002.

50 Elliott, J.M.; Berdan, L.G.; et al. One-Year Follow-up in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT I). **AHA Journals**, v. 91, n. 8, p. 2158–2166, 1995.

51 The Royal Wolverhampton Hospitals NHS Trust. The Effect of Intravenous Cangrelor and Oral Ticagrelor on Platelets, the Microcirculation and Myocardial Damage in Patients Admitted With STEMI Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Pilot Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 out [citado 24 de julho de 2020]. Report No.: NCT02733341. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733341>

52 Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>

53 European Medicines Agency. Kengrenal. Disponível em:

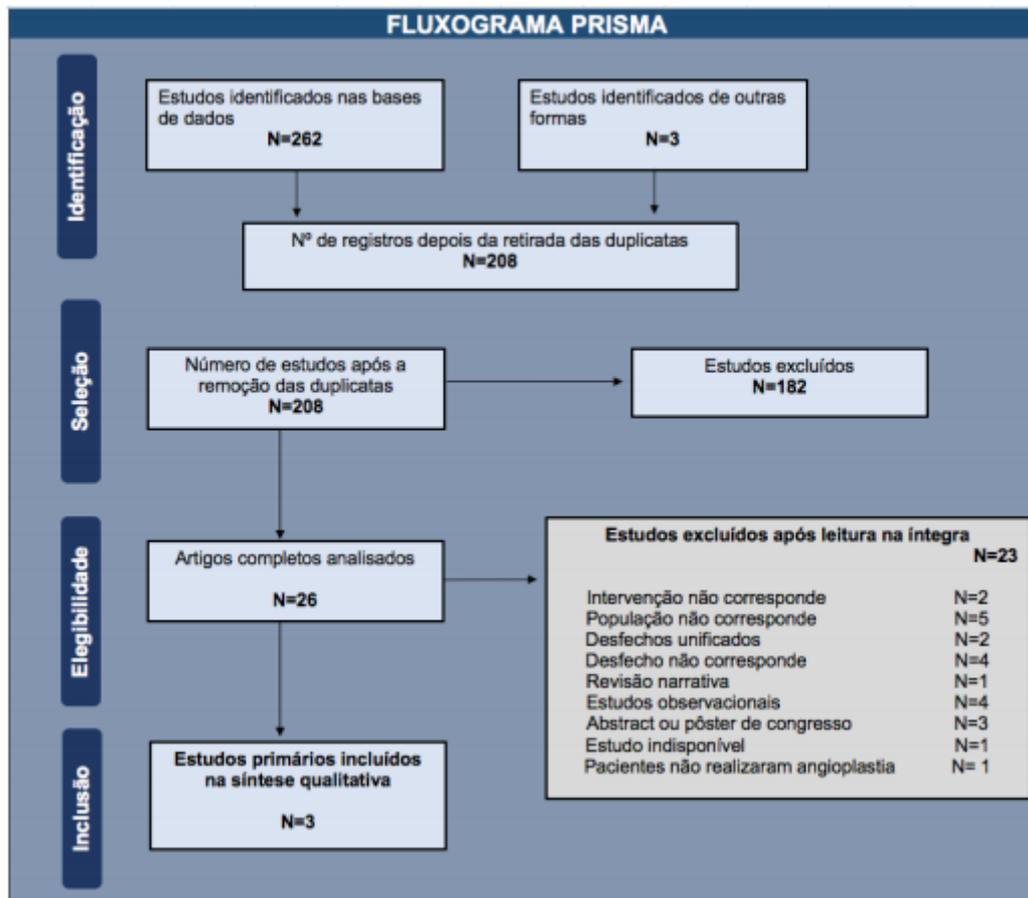
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kengrexal>. Acesso em: 24/07/2020.

ANEXOS E APÊNDICES

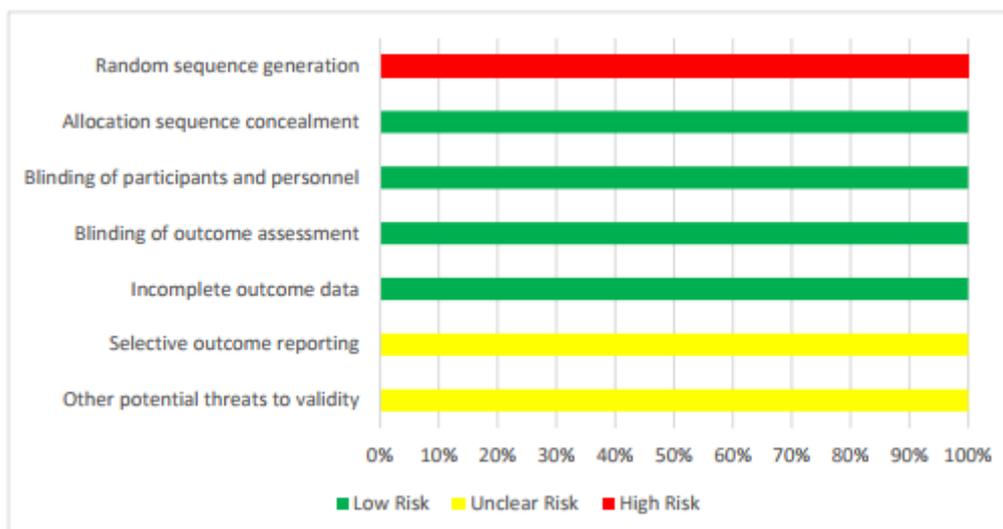
ANEXO 1 Estratégia de busca do demandante de acordo com a base de dados

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

ANEXO 2 Seleção de estudos executada pelo demandante



ANEXO 3 Risco de viés dos estudos selecionados segundo o demandante.

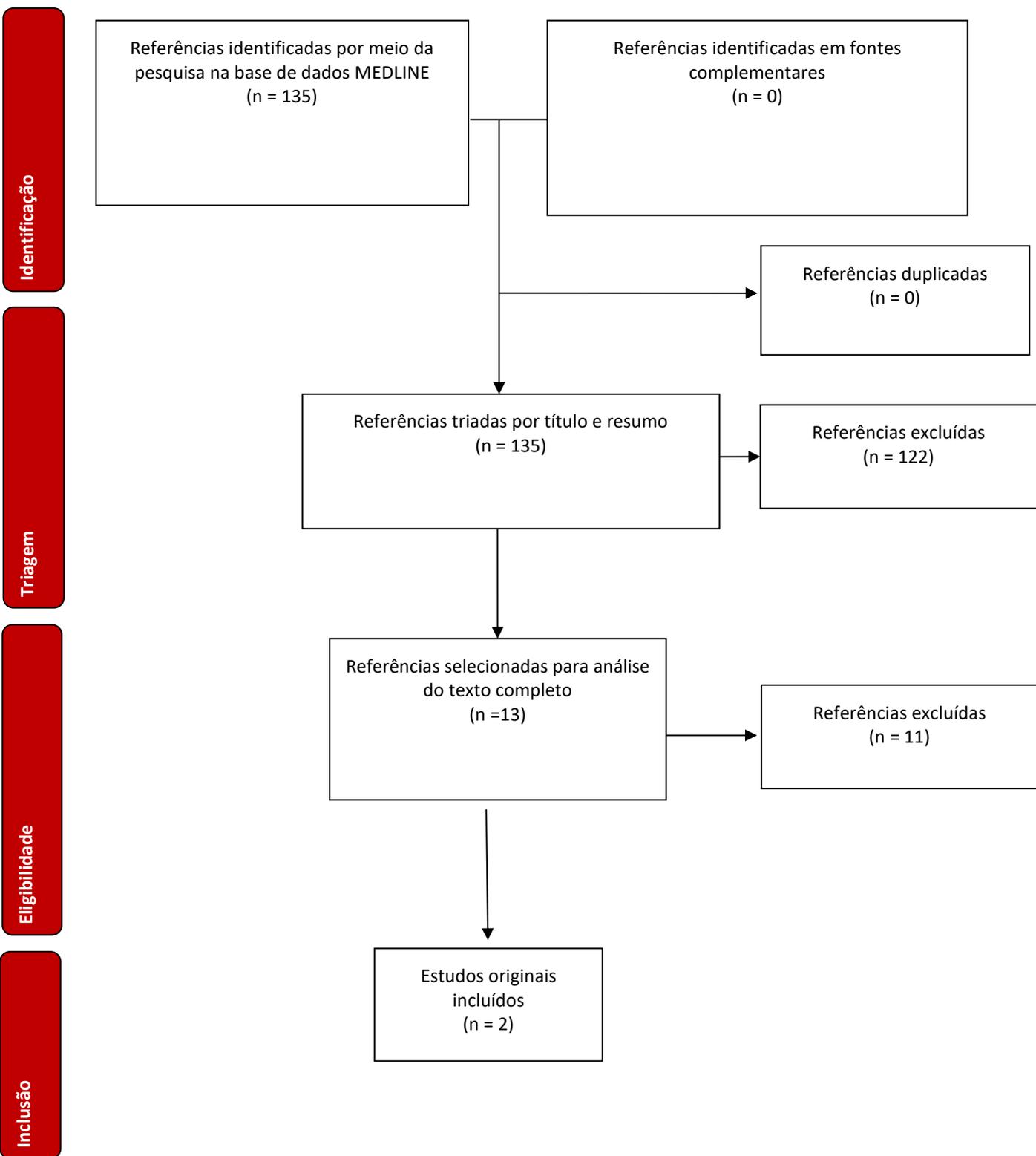


ANEXO 4 Risco de viés de cada estudo segundo demandante.

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

Baixo risco -
Risco indeterminado ?
Alto risco +

Apêndice 1. Seleção de estudos pelo parecerista externo.



Apêndice 2. Características dos estudos incluídos.

Estudo	Seguimento e desfechos	Resultados
<p>Wiviott 2007</p> <p>TRITON TIMI 38</p>	<p>Pacientes com síndrome coronariana aguda e angioplastia agendada. Os pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST foram incluídos com sintomas isquêmicos com duração de 10 minutos ou mais e ocorrendo dentro de 72 horas antes da randomização, escore de risco TIMI de 3 ou mais e desvio do segmento ST de 1 mm ou mais, ou níveis elevados de um biomarcador de necrose cardíaca. Pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST foram incluídos se dentro de 12 horas após o início dos sintomas a angioplastia primária foi agendada, ou dentro de 14 dias após o tratamento médico para IAM com supradesnivelamento do segmento ST.</p>	<p>Composição de eventos (taxa de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) - Análise dos 3146 pacientes diabéticos: 17,0% no grupo clopidogrel vs. 12,2% no grupo prasugrel (HR=0,70; 0,58 - 0,85).</p>
<p>Wiviott 2008</p> <p>Tipo de estudo: Sub-análise do TRITON TIMI 38</p>	<p>Tempo de tratamento: 6 a 15 meses.</p> <p>Desfechos de eficácia: Composição de eventos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) e trombose de stent.</p> <p>Desfecho de segurança: Sangramento maior/hemorragia grave (TIMI) não relacionado à revascularização do miocárdio; Sangramento maior ou menor (TIMI) não relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica.</p>	<p>Composição de eventos: 17,0% no grupo clopidogrel vs. 12,2% no grupo prasugrel (HR=0,70; 0,58 - 0,85).</p> <p>Morte por causas cardiovasculares: 4,2% no grupo clopidogrel vs. 3,4% no grupo prasugrel (HR=0,85; 0,58 - 1,24).</p> <p>IAM não fatal: 13,2% no grupo clopidogrel vs. 8,2% no grupo prasugrel (HR=0,60; 0,48 - 0,76).</p> <p>Trombose de stent: 3,6% no grupo clopidogrel vs. 2,0% no grupo prasugrel (HR=0,52; 0,33 - 0,84).</p> <p>Sangramento maior/hemorragia grave (TIMI) não relacionado à revascularização do miocárdio: 2,6% no grupo clopidogrel vs. 2,5% no grupo prasugrel (HR=1,06; 0,66 - 1,69).</p> <p>Sangramento maior ou menor (TIMI) não relacionada à cirurgia de revascularização miocárdica: 4,3% no grupo clopidogrel vs. 5,3% no grupo prasugrel (HR=1,30; 0,92 - 1,82).</p>

Apêndice 3. Análise do risco de viés por estudo e por desfecho.

Estudo	Desenho	Desfecho	Resultado	Análise	Risco de viés Randomização	Risco de viés Desvios das intenções	Risco de viés Dados ausentes	Risco de viés Mensuração do desfecho	Risco de viés Seleção do resultado reportado	Risco de viés geral
Wiviott 2007	ECR	Morte	Prasugrel 3,0% X Clopidogrel 3,2% HR 0,97 (0,78–1,16)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wiviott 2007	ECR	Morte CV	Prasugrel 2,1% X Clopidogrel 2,4% HR 0,89 (0,70–1,12)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wiviott 2007	ECR	Infarto não fatal	Prasugrel 7,3% X Clopidogrel 9,5% HR 0,76 (0,67–0,85)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wiviott 2007	ECR	AVC não fatal	Prasugrel 1,0% X Clopidogrel 1,0% HR 1,02 (0,71–1,45)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wiviott 2007	ECR	Trombose de stent	Prasugrel 1,1% X Clopidogrel 2,4% HR 0,48 (0,36–0,64)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wiviott 2007	ECR	Sangramento importante	Prasugrel 2,4% X Clopidogrel 1,8% HR 1,32 (1,03–1,68)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wiviott 2007	ECR	Sangramento intracraniano	Prasugrel 0,3% X Clopidogrel 0,3% HR 1,12 (0,58–2,15)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wiviott 2008	Sub-análise de ECR	Morte CV	Prasugrel 3,4% X Clopidogrel 4,2% HR 0,85 (0,58–1,24)	ITT	Questionamentos*	Baixo	Baixo	Baixo	Questionamentos*	Questionamentos
Wiviott 2008	Sub-análise de ECR	Infarto não fatal	Prasugrel 8,23% X Clopidogrel 13,2% HR 0,60 (0,48–0,76)	ITT	Questionamentos*	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Questionamentos
Wiviott 2008	Sub-análise de ECR	Trombose de stent	Prasugrel 2,0% X Clopidogrel 3,6% HR 0,52 (0,33–0,84)	ITT	Questionamentos*	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Questionamentos
Wiviott 2008	Sub-análise de ECR	Sangramento importante	Prasugrel 2,4% X Clopidogrel 1,8% HR 1,32 (1,03–1,68)	ITT	Questionamentos*	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Questionamentos
Wiviott 2008	Sub-análise de ECR	Sangramento intracraniano	Prasugrel 2,5% X Clopidogrel 2,6% HR 1,06 (0,66–1,69)	ITT	Questionamentos*	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Questionamentos

*Grupo diabetes pré definido na randomização, mas não avaliou gravidade da diabetes, não estratificou por hemoglobina glicosilada por exemplo.

** Não reportou mortalidade global.

