



Instituto Nacional de Cardiologia Núcleo de
Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS

Estudo de custo-efetividade *do prasugrel* em pacientes
submetidos a angioplastia com implante de stent
farmacológico

Márcia Gisele Santos da Costa
Marisa Santos
Rafaela Tavares Peixoto

Dezembro 2016

Sumário

| | |
|---------------------------|----|
| INTRODUÇÃO | 2 |
| TECNOLOGIA | 3 |
| PERGUNTA CLÍNICA | 5 |
| ANÁLISE DA EVIDÊNCIA..... | 5 |
| MÉTODO | 6 |
| RESULTADOS | 6 |
| DISCUSSÃO | 15 |
| RECOMENDAÇÃO | 17 |
| REFERÊNCIAS | 19 |

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC), está presente quando um paciente tem um ou mais sintomas, ou complicações de uma oferta inadequada de sangue para o miocárdio, que ocorre geralmente devido à obstrução das artérias coronárias decorrente da aterosclerose¹. É a primeira causa de óbito nas sociedades modernas². Para melhorar os sintomas, os pacientes com DAC obstrutiva são submetidos com frequência a intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de stents³.

A trombose de stent é uma complicação rara mas grave, que se apresenta como um grande infarto do miocárdio não fatal, geralmente com elevação do segmento ST ou morte. Estima-se que menos de 10 % dos óbitos cardíacos após a colocação do stent são atribuíveis à trombose do stent, sendo a maior parte devido à progressão da doença. Pode ocorrer de forma aguda (dentro de 24 horas), subaguda (dentro de 30 dias) ou até um ano (tardio) ou mais após a colocação do stent. A trombose do stent dentro do primeiro ano parece ocorrer com frequência similar independente do tipo de stent implantado e recomenda-se que os pacientes sejam tratados com terapia antiplaquetária dupla. A maioria dos casos de trombose de stent ocorre nos primeiros 30 dias após a colocação, independentemente do tipo de stent. Considera-se que a taxa de trombose de stent em um ano é de cerca de 1% e que a taxa anual após um ano é de cerca de 0,2 % por ano. A interrupção prematura da terapia antiplaquetária dupla é o fator de risco mais importante para trombose de stent⁴.

A terapia antiplaquetária dupla utilizada para prevenção de trombose de stent está associada a um risco aumentado de sangramento maior. Os fatores de risco associados a um sangramento maior durante ou depois da ICP são: intensidade da terapia antitrombótica (terapia antiplaquetária dupla associada a um anticoagulante oral por exemplo); idade acima de 75 anos; história de sangramento prévio; insuficiência cardíaca, doença arterial periférica; hipertensão; insuficiência renal ou hepática; e acidente vascular encefálico⁵.

A incidência de sangramento após ICP em pacientes que receberam terapia antiplaquetária dupla tem sido bem estudada. No estudo ADAPT-DES⁶, que avaliou a terapia dupla antiplaquetária com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, cujo objetivo foi caracterizar os determinantes e as consequências do sangramento pós-alta após ICP com stent farmacológico em 8.582 pacientes, a hemorragia pós-alta ocorreu em 535 de 8.577 altas hospitalares (6,2 %) em um tempo mediano de 300 dias (intervalo interquartilico: 130 a 509 dias) após a alta. O sangramento gastrointestinal foi o

mais frequente (61,7 %). Os autores concluíram que em uma população sem restrições após ICP com stent farmacológico, o sangramento pós-alta não é incomum e tem uma forte relação com a mortalidade subsequente por todas as causas (13,0% versus 3,2%, $p < 0,0001$), e após o ajuste multivariável, o sangramento pós-alta foi fortemente associado à mortalidade em 2 anos (hazardratio [HR]: 5,03; $p < 0,0001$), com um tamanho de efeito maior do que o pós-alta de infarto do miocárdio (HR: 1,92; $p = 0,009$). Os esforços para reduzir o sangramento podem melhorar ainda mais o prognóstico após a implantação bem sucedida do stent farmacológico⁷. No estudo EDUCATE⁸ com 2.159 pacientes submetidos a ICP com colocação de stent farmacológico o sangramento maior (OR: 12,83, IC de 95% : 7,55 a 21,80, $p < 0,001$) foi o único preditor de não adesão no período de 6 meses⁸.

O Colégio Americano de Cardiologia (American College of Cardiology) e a Associação Americana de Cardiologia (American Heart Association) na atualização realizada em 2016, focada na duração da terapia antiplaquetária dupla em pacientes com doença coronariana, recomenda para pacientes tratados com ICP com alto risco de sangramento em uso de anticoagulante oral, o clopidogrel como o bloqueador do receptor P2Y₁₂ de escolha. Diante das evidências, avaliadas por Cutlip e Abbott^{4,5}, autores que realizaram uma revisão de atualização sobre o tema, eles recomendam o uso do clopidogrel em vez de prasugrel ou ticagrelor em pacientes estáveis e em pacientes tratados com anticoagulante oral como o bloqueador do receptor P2Y₁₂ na terapia antiplaquetária dupla. Para pacientes com síndrome coronariana aguda em uso de terapia anticoagulante oral (aumentando o risco de hemorragia) utiliza-se clopidogrel ou ticagrelor no lugar do prasugrel⁵.

TECNOLOGIAS

Prasugrel⁹

Trata-se de um antagonista do receptor ADP (adenosina difosfato) das plaquetas, disponível comercialmente na forma de sal, cloridrato de prasugrel; que inibe a ativação e a agregação plaquetária por meio de ligação irreversível de seu metabólito ativo aos receptores plaquetários da classe P2Y₁₂. Como resultado desta inibição pode-se ter redução da taxa de eventos cardiovasculares como mortes, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). Contraindicações: pacientes com sangramento patológico ativo; história conhecida de ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral; insuficiência hepática grave e

hipersensibilidade ao prasugrel ou qualquer componente do comprimido. O medicamento deve ser administrado com uma dose inicial de ataque de 60 mg, e dar continuidade ao tratamento com uma dose de 10 mg, uma vez ao dia, por 12 meses. No caso de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supra de ST a dose de ataque deve ser administrada no momento da intervenção coronariana percutânea (ICP). Todos os pacientes em tratamento também devem tomar ácido acetilsalicílico de 75 a 325 mg, diariamente caso não haja contra-indicação⁹.

Clopidogrel¹⁰

O clopidogrel está disponível na forma do sal bissulfato de clopidogrel; é um pró-fármaco, e um de seus metabólitos é um inibidor da agregação plaquetária, devendo ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P-450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. Este metabólito ativo inibe de forma seletiva, a ligação da ADP ao seu receptor plaquetário P2Y₁₂ e, conseqüentemente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, e portanto, inibição da agregação plaquetária. Está indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos (IAM, AVC e morte vascular), em pacientes adultos que apresentaram IAM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida; pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou IAM sem onda Q), incluindo todos aqueles controlados clinicamente ou submetidos à ICP com ou sem colocação de stent. Contra-indicações: hipersensibilidade ao clopidogrel ou outro componente da fórmula; sangramento patológico ativo. O medicamento deve ser administrado com uma dose inicial de ataque de 300 mg, e dar continuidade ao tratamento com uma dose de 75 mg, uma vez ao dia, por 12 meses. Todos os pacientes em tratamento também devem tomar ácido acetilsalicílico de 75 a 325 mg, diariamente caso não haja contra-indicação¹⁰.

Ticagrelor¹¹

O ticagrelor é um antagonista seletivo oral, de ação direta e de ligação reversível ao receptor P2Y₁₂ que previne a ativação e agregação plaquetária mediada por ADP P2Y₁₂ dependente. Está indicado para a prevenção de eventos tromboticos (morte cardiovascular, IAM e AVC em pacientes com SCA com ou sem elevação do segmento ST, incluindo todos aqueles controlados clinicamente ou submetidos à ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Contra-indicações: hipersensibilidade ao ticagrelor ou outro componente da fórmula; sangramento patológico ativo, com antecedente de hemorragia intracraniana ou com insuficiência hepática grave. No caso de sangramentos a terapia antifibrinolítica (ácido aminocaprótico ou ácido tranexâmico) ou fator VIIa

recombinante pode aumentar a hemostasia. Deve ser administrado com uma dose inicial de 180 mg e então continuada com 90 mg 2 vezes ao dia por 12 meses. Todos os pacientes em tratamento também devem tomar ácido acetilsalicílico de 75 a 150 mg, diariamente caso não haja contraindicação¹¹.

PERGUNTA CLÍNICA

O uso do prasugrel 10 mg na prevenção da trombose de stent farmacológico em pacientes infartados é mais custo-efetivo quando comparado ao clopidogrel 75 mg e ao ticagrelor 90 mg?

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Instituto Nacional de Cardiologia

| | |
|-----------------------|---|
| População | Pacientes com infarto do miocárdio submetidos a angioplastia com implante de stent farmacológico. |
| Intervenção | Prasugrel 10 mg |
| Comparação | Clopidogrel 75 mg ou Ticagrelor 90 mg |
| Desfechos | Redução de episódios de trombose de stent Sangramento maior |
| Tipo de estudo | Metanálises ; Ensaio clínico randomizado; |

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICO).

Evidências descritas pelo demandante:

- O Serviço de Farmácia informa que o medicamento foi padronizado no INC após ser submetido à Comissão de Farmácia e Terapêutica pela segunda vez, e foi aprovado em maio.
- O demandante declara que os produtos existentes na lista de padronização com estrutura química e ação semelhante apresentam metabolismo e meia-vida diferentes e menor potência antiagregante.

- O preço médio de aquisição pelo INC é de R\$ 0,60 para o clopidogrel 75 mg e de R\$ 3,19 para o ticagrelor 90 mg.
- Como o prasugrel ainda não foi adquirido pelo INC, o preço de aquisição utilizado foi o praticado no registro de preço localizado no site de compras governamentais¹² com vigência até 15 de outubro de 2016, realizado pelo Hospital das Forças Armadas, pregão 31/2015 que foi de R\$ 5,79.
- Prevê um consumo para 15 pacientes (com IAM, submetidos a ICP com colocação de stent farmacológico) por mês
- Não foi anexado nenhum artigo científico.
- O Serviço de Farmácia forneceu planilhas de consumo ambulatorial referentes a dispensação de clopidogrel e ticagrelor entre janeiro e outubro de 2016.

MÉTODO

- A análise foi elaborada sob a perspectiva do Instituto.
- População - pacientes adultos com IAM e implante de stent farmacológico.
- Realizada uma revisão da literatura por meio de busca de artigos na base de dados Medline via Pubmed Clinical Queries, com os termos “prasugrel and stent”, categoria de terapia, com escopo limitado. Utilizado o resultado, para revisões sistemáticas, obtido no dia 05 de janeiro de 2017. Não foram feitas restrições de data ou idioma. Critérios de inclusão:
 - a. estudos de segurança e eficácia do prasugrel em relação aos desfechos trombose de stent em pacientes com IAM e sangramento maior.
 - b. avaliação de potência antiagregante em relação ao clopidogrel e ao ticagrelor.
- Pressupostos adotados para análise de custos:
 - a. como a tecnologia ainda não foi adquirida pela instituição, o preço foi levantado no site de compras governamentais¹²;
 - b. não foi levando em consideração o custo do procedimento de implante de *stent*, uma vez que o medicamento é utilizado no período de acompanhamento pós-procedimento, a nível ambulatorial;
 - c. os custos com tratamento de sangramento, foram estimados a partir do protocolo de reversão de sangramentos importantes relacionado ao uso de anticoagulação oral do Instituto Nacional de Cardiologia.
 - d. Para o custo do tratamento da trombose de stent foi adotado o valor estimado pelo - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP)²⁸ para tratamento de trombose venosa profunda (código 0303060298) – R\$ 322,48.

RESULTADOS

Foi realizada uma revisão rápida da literatura na base de dados Medline, via Pubmed (Pubmed Tools – Clinical Queries; escopo limitado; Revisões Sistemáticas), com a seguinte estratégia de busca: `systematic[sb] AND (("prasugrel hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("prasugrel"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "prasugrel hydrochloride"[All Fields] OR "prasugrel"[All Fields]) AND ("stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields]))`. Na figura 1 encontram-se descritos os resultados da busca. Mais 2 artigos foram inseridos na análise por meio de busca manual, sendo avaliados um total de 13 artigos. O resumo dos estudos encontram-se na tabela 1.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos

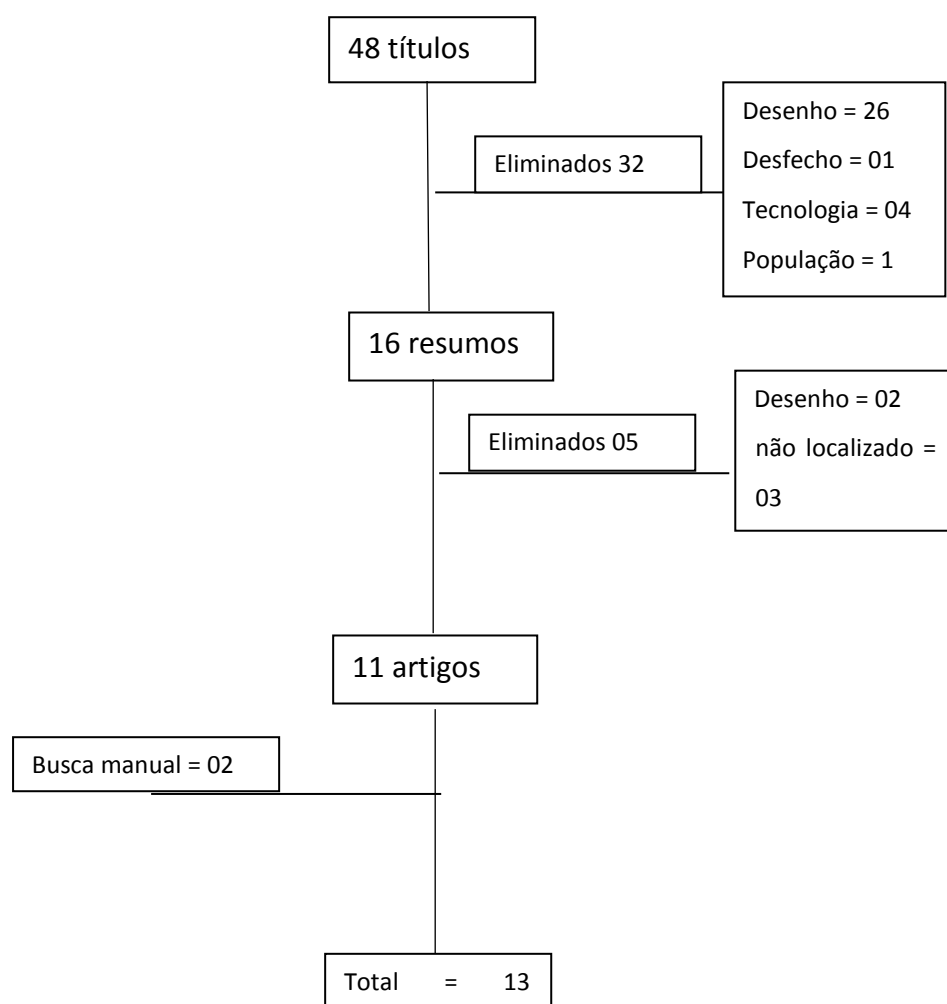


Tabela 1 – Tabela resumo dos artigos para análise qualitativa

| Autor | Tipo estudo | Desfechos avaliados de interesse | Resultados |
|--|---|---|---|
| <p>Motovska et al., 2016¹³</p> | <p>Comparação de eficácia e segurança do prasugrel em relação ao ticagrelor em pacientes com IAM tratados com ICP imediata ou primária. 1230 pacientes em 14 centros tratados com prasugrel ou ticagrelor iniciado antes da intervenção percutânea coronariana (IPC). Prasugrel n=634). Ticagrelor n=596</p> | <p>Primários: hemorragia grave que exija transfusão ou prolongamento da hospitalização . Secundário: trombose de stent desfechos em 30 dias; e ocorrência de sangramento. Folow-up = 1ano finalizado em 2017.</p> | <p>Estudo finalizado prematuramente por não apresentar diferença nos desfechos entre intervenção e comparador. Desfecho primário: hemorragia grave que exija transfusão ou prolongamento da hospitalização – prasugrel n=8(1,3%); ticagrelor n =7 (1,2%); OR 1.07 IC 95% (0.39; 2.96), p = 0,900. Desfecho secundário: trombose de stent - prasugrel n=3(0,5%); ticagrelor n =5 (0,9%); OR 0,53 IC 95% (0.13; 2.35), p = 0,428. Sangramento TIMI maior – prasugrel n= 3 (0,6%); ticagrelor n=3 (0,7%); OR 0.86 IC 95% (0.17; 4.27), p = 0.851 Esta comparação cabeça a cabeça não suporta a hipótese que um seja mais efetivo ou seguro que o outro, na prevenção de eventos isquêmicos e hemorrágicos na fase aguda do infarto do miocárdio tratados com uma estratégia de intervenção coronariana percutânea primária</p> |
| <p>Trenk et al., 2012¹⁴</p> | <p>Ensaio Randomizado em pacientes com reatividade plaquetária elevada ao clopidogrel após intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stents farmacológicos – orientação a terapia alternativa com prasugrel. TRIGGER PCI</p> | <p>Desfechos de eficácia e segurança com redução da reatividade plaquetária em pacientes com doença arterial coronariana estável com alta reatividade plaquetária ao clopidogrel (>208P2Y12 unidades de reação[URP])</p> | <p>Prasugrel (n=212), a URP diminuiu de 245 (225 para 273) (mediana [intervalo interquartil]) na linha de base para 80 (42 para 124) aos 3 meses. Clopidogrel (N=211), a URP diminuiu de 249 (225 a 277) para 241 (194 a 275) (p < 0,001 vs. prasugrel). desfecho primário de eficácia: morte cardíaca ou infarto do miocárdio aos 6 meses clopidogrel (n=1) x prasugrel (n=0). Trombólise no infarto do miocárdio com sangramento maior aos 6 meses ocorreu em 1,4% em prasugrel (n=3) e 0,5% em clopidogrel (n=1). A troca de clopidogrel para prasugrel em doentes com alta reatividade proporcionou uma inibição plaquetária eficaz. No entanto, dada a baixa taxa de eventos isquêmicos adversos após IPC com stent farmacológico, a utilidade clínica desta estratégia não pôde ser demonstrada.</p> |
| <p>Singh et al., 2016.¹⁵</p> | <p>Meta-análise . Pacientes com doença arterial coronariana (DAC); síndrome coronariana aguda (SCA) submetidos à intervenção percutânea; submetidos à colocação de stent. Doentes tratados com clopidogrel SD (75 mg / dia), clopidogrel HD (150 mg ou mais), ticagrelor (90 mg duas vezes por dia) ou prasugrel (10 mg / dia) além da aspirina. 30 ECR incluídos. Total: 34563 pacientes</p> | <p>Primários: Eficácia- trombose de stent provável ou definido Segurança: sangramento maior e qualquer sangramento</p> | <p>Trombose de stent (provável ou definida): Prasugrel melhor tratamento para prevenir trombose de stent, seguido de Ticagrelor e Clopidogrel em altas doses, por último Clopidogrel em dose padrão. Sangramento maior (TIMI) O clopidogrel dose padrão foi o melhor tratamento em todas as análises principais e de todos os subgrupos. Ticagrelor foi o segundo melhor tratamento, e o Prasugrel apresentou pior resultado de sangramento em todos os grupos.</p> |
| <p>Rafique et al., 2016¹⁶</p> | <p>Metanálise de rede -comparações diretas e indiretas entre os ensaios baseados em um comparador comum;</p> | <p>trombose de stent (TS) provável / definida e sangramento maior.</p> | <p>Eficácia clínica (1 mês): TS provável/ definida (13 estudos com n = 29.907), e sangramento maior (12 estudos com n = 42.084). Prasugrel foi associado a menor incidência de trombose de stent que clopidogrel em doses de ataque e padrão. Não houve diferença significativa em sangramento maior entre</p> |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | | | <p>prasugrel, ticagrelor e clopidogrel.</p> <p>Eficácia clínica (1 a 3 anos): TS provável/ definida (6 estudos com n = 32.115), e sangramento maior (7 estudos com n = 23.489). Prasugrel foi associado a menor incidência de TS comparado a doses de ataque e padrão de clopidogrel, mas não comparado ao ticagrelor. Não houve diferença significativa em sangramento maior entre prasugrel, ticagrelor e clopidogrel.</p> |
| Briasoulis et al., 2016¹⁷ | Revisão sistemática e metanálise comparando Prasugrel e Ticagrelor com Clopidogrel | trombose de stent (TS) e sangramento maior. Pacientes com ou sem IPC | 11 estudos com 70.239 pacientes (clopidogrel = 39.792; 35.447 com ticagrelor (29,4%), prasugrel (35,2%) e cangrelor IV(35,4%). Comparado ao clopidogrel, ticagrelor foi associado a significante redução de TS e similar taxa de sangramento; já o prasugrel foi associado a significante redução de TS e aumento significativo na taxa de sangramento. |
| Gan et al., 2015¹⁸ | Metanálise. 12 estudos com n = 71.097 pacientes com IPC. Comparando Clopidogrel com Prasugrel e Ticagrelor | Trombose de stent e sangramento maior | Prasugrel e ticagrelor reduzem significativamente a trombose de stent (OR 0.58; 95% IC 0.49-0.69, p<0.00001); e não apresentam diferenças significativas em relação a sangramento maior (OR 1.22; 95% IC 0.99-1.52, p = 0.06) comparados ao clopidogrel. |
| Jia et al., 2015¹⁹ | Meta-análise. 6 ECR, 5 prospectivos 1 retrospectivo. Total 29.041 pacientes. Controle: Clopidogrel. Intervenção: Prasugrel | Sangramento maior Sangramento maior/menor Trombose de stent | Sangramento maior - significativamente maior com o Prasugrel no nível limítrofe (Pooled RR: 1.19; 95% CI: 0.99–1.44, p=0.06, I2=0%) Sangramento maior/menor - significativamente maior com Prasugrel (Pooled RR: 1.19; 95% CI: 0.99–1.44, p=0.06, I2=0%). Trombose de stent - significativamente menor com Prasugrel (Pooled RR: 0.46; 95% CI: 0.34–0.61, p<0.00001, I2=0%) |
| Tang et al., 2014²⁰ | Metanálise – 6 ECR com inibidores P2Y12 orais, 2 deles em análise de subgrupo PLATO e TRITON TIMI 38 N total = 43.875 pacientes; 22.334 com novos agentes e 21.541 com clopidogrel | Trombose de stent e sangramento maior | Trombose de stent redução de 47%, de 2.00% para 1.09% (OR: 0.53, 95% IC: 0.38 -0.75, p =0.0003), e NNT = 110. Sangramento maior = sem diferença significativa entre novos e clopidogrel - 4,13% versus 3,88% , p = 0,55. Após análise de sensibilidade com remoção do maior estudo, TS – resultados persistem; e sangramento maior = 1,55% com clopidogrel versus 1,99% com novos (OR 1,21 ; 95% IC 1,00-1,46, p = 0,05). Análise específica novos x clopidogrel : apenas prasugrel apresentou aumento de sangramento maior = OR 1,28 95% IC 1,04 – 1,57, p= 0,02 |
| Verdoia et al. 2014²¹ | Metanálise – 8 ensaios clínicos randomizados (n= 67.851). clopidogrel n=33.912; novos agentes = 33.939 | Trombose de stent e sangramento maior | TS – avaliada em 6 estudos (n = 50.929). TS ocorreu em 714 pacientes. Novos agentes reduzem TS significativamente [1.1% (275/25,249) vs. 1.7% (439/2280); OR (95% IC) = 0.60 (0.51–0.71), p =0.00001, Phet = 0.13]. Benefícios foram observados nos novos agentes (prasugrel e ticagrelor [1.5% (187/12,653) vs. 2.4% (306/12,698); OR (95% IC) = 0.61 (0.50–0.73), p = 0.00001, Phet = 0.04] Sangramento maior – não houve diferença significativa entre os novos agentes e clopidogrel : [4.1% (862/20,839) vs. 3.8% (799/20,819); OR (95% IC) = 1.08 (0.98–1.19), p = 0.14, Phet = 0.42] |

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>Chatterjee et al., 2012²²</p> | <p>Metanálise de rede – 4 estudos JUMBO, TRITON TIMI 38, DISPERSE-2 e PLATO</p> | <p>Sangramento (trombose de stent foi avaliado junto com outros eventos isquêmicos por isso não consideramos o resultado)</p> | <p>Sangramento: Prasugrel (n total = 7391, n eventos = 149) x clopidogrel (n total = 6970; n eventos = 113). OR(95% IC) = 1.30 (1.01, 1.66) Ticagrelor (n total = 9892, n eventos = 267) x clopidogrel (n total = 9513; n eventos = 203). OR(95% IC) = 1.13 (0.82, 1.55). Risco de sangramento comparável entre prasugrel e ticagrelor.</p> |
| <p>Steiner et al., 2012²³</p> | <p>Revisão Sistemática - 14 ECR incluídos (dose padrão e altas doses de clopidogrel, ticagrelor e prasugrel) Dos estudos com Prasugrel: Prasugrel versus dose padrão de Clopidogrel (n=14.512); Prasugrel versus doses altas de Clopidogrel (n=213). Estudos com ticagrelor versus dose padrão de clopidogrel (n= 13.408)</p> | <p>Primários: Eficácia - trombose de stent; Segurança - sangramentos maiores</p> | <p>Trombose de stent - prasugrel foi associado a um risco significativamente menor em relação ao ticagrelor, enquanto que o risco reduzido em relação ao clopidogrel em altas doses não alcançou significância estatística Prasugrel (n total = 6422; n eventos = 68), clopidogrel dose padrão (n total = 6.422, n eventos = 142) HR (IC 95%) 0,48 (0,36; 0,64)[TRITON TIMI 38] Ticagrelor (n total = 4.949, n eventos = 104), clopidogrel (n total = 4.928, n eventos = 142) HR (IC 95%) 0,73 (0,57; 0,94) [PLATO] Sangramentos maiores - prasugrel foi associado a um risco aumentado de sangramento maior em relação ao ticagrelor, mas não foram encontradas diferenças em comparação com a dose elevada de clopidogrel. Prasugrel (n total = 6.741; n eventos = 170), clopidogrel dose padrão (n total = 6.716, n eventos = 117) OR (IC 95%) 1,46 (1,15; 1,85)[TRITON TIMI 38] Ticagrelor (n total = 6.651, n eventos = 476), clopidogrel (n total = 6.585, n eventos = 474) HR (IC 95%) 1,00 (0,88; 1,14) [PLATO]</p> |
| <p>Navarese et al., 2011²⁴</p> | <p>7 ECR incluídos - Total: 58591 pacientes Só considerar pacientes dos estudos PLATO; TRITON TIMI 38 , DISPERSE (comparação de interesse) Follow up 30 dias, 12 e 15 meses</p> | <p>Trombose de stent; Complicações do sangramento maior</p> | <p>Trombose de stent definida n= 517 (n total = 40.276 – PLATO E TRITON). Redução significativa em relação a dose padrão de clopidogrel - (0.9% vs. 1.7%, OR = 0.52, 95% IC 0.43–0.63, P < 0.0001. Complicações do sangramento maior – subgrupo ICP (PLATO e TRITON)n novos agentes n eventos = 667, n total = 13.154; n clopidogrel 300mg eventos = 662, n total = 13098. Sem diferenças significativas OR = 1,00 95% IC 0,78 – 1,28.</p> |
| <p>Biondi-Zoccai et al., 2011²⁵</p> | <p>Meta-análise indireta comparando prasugrel x ticagrelor : 3 ensaios clínicos controlados incluídos: DISPERSE-2 - ECR duplo cego; 990 pacientes; PLATO -ECR duplo cego; 18624 pacientes TRITON - ECR duplo cego; 13608 pacientes; Total: 33222 pacientes. Comparação de clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor em pacientes com SCA . Follow-up de 3, 9 e 15 meses</p> | <p>Primários: <i>Segurança</i> - Taxa de sangramentos maiores/graves; Secundários: <i>Eficácia</i> – trombose de stent provável ou definido.</p> | <p>Taxa de sangramentos maiores: Tendência do Prasugrel e Ticagrelor para o aumento do risco de hemorragia importante (OR = 1,09 [0,99-1,21], p = 0,08), TIMI maior e menor sangramento (OR=1.10 [1.01–1.20],p=0.02), e descontinuação do medicamento (OR=1.12 [1.05–1.19],p<0.001); Comparação indireta Prasugrel x Ticagrelor mostrou risco aumentado de sangramento maior com o Prasugrel em qualquer TIMI (OR = 1,43 [1,10-1,85], p = 0,007) Trombose de stent (provável ou definido): Superioridade Prasugrel e Ticagrelor em relação ao Clopidogrel em 12 meses (OR=0.61 [0.51–0.74], p<0.001); Comparação indireta Prasugrel x Ticagrelor mostrou risco de trombose de stent significativamente menor com o Prasugrel(OR=0.64 [0.43–0.93],p=0.020)</p> |

TIMI = critério de trombólise por infarto do miocárdio

A partir da leitura dos artigos da tabela 1, foram identificados 3 grandes estudos com a população alvo, de onde foram retirados os dados quantitativos de sangramento maior e trombose de stent, para realização da metanálise. Na tabela 2 encontram-se resumidos estes estudos. Os custos referente ao tratamento do sangramento estão descritos na tabela 3. E os dados de custo e efetividade com as respectivas fontes encontram-se na tabela 4.

Tabela 2 – tabela resumo dos estudos utilizados na análise quantitativa

| Autor | Tipo estudo | Desfechos avaliados de interesse | Resultados |
|--------------------------------------|---|---|---|
| Wallentin et al., 2009 ²⁶ | Ensaio clínico randomizado duplo-cego comparando ticagrelor com clopidogrel para prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes internados com síndrome coronariana aguda. Estudo PLATO. | Trombose de stent e sangramento maior | Trombose de stent provável/definido - 2.2% versus 2.9%, a favor do ticagrelor, OR 0.75 IC 95% (0.59–0.95) p=0.02 Sangramento maior não relacionado a cirurgia 2.8% versus 2.2%, a favor do clopidogrel, OR 1.25 ic 95% (1.03, 1.53) 0.03. Estudo financiado pela AstraZeneca. |
| Trenk et al., 2012 ¹⁴ | Ensaio Randomizado em pacientes com reatividade plaquetária elevada ao clopidogrel após intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stents farmacológicos – orientação a terapia alternativa com prasugrel. TRIGGER PCI | Desfechos de eficácia e segurança com redução da reatividade plaquetária em pacientes com doença arterial coronariana estável com alta reatividade plaquetária ao clopidogrel (>208P2Y12 unidades de reação[URP]) | Prasugrel (n=212), a URP diminuiu de 245 (225 para 273) (mediana [intervalo interquartil]) na linha de base para 80 (42 para 124) aos 3 meses. Clopidogrel (N=211), a URP diminuiu de 249 (225 a 277) para 241 (194 a 275) (p < 0,001 vs. prasugrel). desfecho primário de eficácia: morte cardíaca ou infarto do miocárdio aos 6 meses clopidogrel (n=1) x prasugrel (n=0). Trombólise no infarto do miocárdio com sangramento maior aos 6 meses ocorreu em 1,4% em prasugrel (n=3) e 0,5% em clopidogrel (n=1). A troca de clopidogrel para prasugrel em doentes com alta reatividade proporcionou uma inibição plaquetária eficaz. No entanto, dada a baixa taxa de eventos isquêmicos adversos após IPC com stent farmacológico, a utilidade clínica desta estratégia não pôde ser demonstrada. Investigadores ligados a indústria farmacêutica |
| Wiviott et al., 2007 ²⁷ | Ensaio clínico randomizado duplo-cego comparando prasugrel com clopidogrel para prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes a serem submetidos a intervenção percutânea coronariana. Acompanhamento de 6 a 15 meses Estudo TRITON TIMI 38. | Secundário: Eficácia- trombose de stent provável ou definido Segurança: sangramento maior | Trombose de stent (provável ou definida): 1.1% versus 2.4% a favor do prasugrel, hazard ratio, 0.48; 95% IC, (0.36 - 0.64); p<0.001). Sangramento maior não relacionado a cirurgia (TIMI) 2.4% versus 1.8% a favor do clopidogrel (hazard ratio 1.32 ; IC 95% (1.03–1.68) ; p=0.03 Estudo financiado pela Daiichi Sankyo e Eli Lilly. |

TIMI = critério de trombólise por infarto do miocárdio

Tabela 3 – Cálculo do custo do tratamento para o desfecho sangramento

| Descrição | Observações | Custo Unitário (R\$) | Custo Total (R\$) | Fonte |
|--|---|----------------------|-------------------|------------------------------|
| Internação (24 horas) | Valor da internação para tratamento de outras doenças do sangue e órgãos hematopoéticos é de R\$ 265,51 para média de permanência de 5 dias. Assim foi calculado o valor equivalente à 1 dia de internação. | 53,10 | 53,10 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| Complexo Protrombínico 500 UI (25 UI/KG) | | 1009,00 | 4036,00 | Custo médio INC em jan/2017 |
| Transfusão Plasma Fresco (15 a 20 ml/kg até 8/8 h) | | 8,39 | 25,17 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| Vitamina K 10mg/ml - 1ml Ampola | | 2,96 | 2,96 | Custo médio INC em jan/2017 |
| Soro Fisiológico 0,9%-100ml Sistema Fechado | | 1,55 | 1,55 | Custo médio INC em jan/2017 |
| Hemograma com contagem plaquetas | Somatório do custo de Hemograma (R\$ 4,11) com a contagem de plaquetas (R\$ 2,73) | 6,84 | 6,84 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| Transfusão de Concentrado de Hemácias | | 8,39 | 8,39 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| Transfusão de Concentrado de Plaquetas | | 8,39 | 8,39 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| Coleta com Processamento Automático | | 504,90 | 504,90 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| Triagem de Pacientes | | 10,00 | 10,00 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| INR (4 vezes ao dia) | | 2,73 | 10,92 | SIGTAP – competência 01/2017 |
| Custo Total | | | 4668,22 | |

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde ²⁸.

Tabela 4 - Dados de custo e efetividade

| Dado | Clopidogrel | Prasugrel | Ticagrelor | Fonte |
|---|--------------|--------------|--------------|--|
| Probabilidade de ocorrer trombose de stent provável ou definida (%) | 2,4* | 1,1* | 2,2** | *TRITON TIMI 38 |
| | 2,9** | | | **PLATO |
| Probabilidade de ocorrer sangramento (TIMI) maior ou menor | 3,8* | 5,0* | 2,8** | *TRITON TIMI 38 |
| | 2,2** | | | **PLATO |
| Custo unitário tecnologia | R\$ 0,60* | R\$ 5,79** | R\$ 3,19* | *INC – MV sistemas **site de compras governamentais ¹² |
| Custo tratamento sangramento | R\$ 4.668,22 | R\$ 4.668,22 | R\$ 4.668,22 | Ver tabela 3. |

TIMI = critério de trombólise por infarto do miocárdio. INC = Instituto Nacional de Cardiologia. MV Sistemas = sistema integrado de gestão do INC.

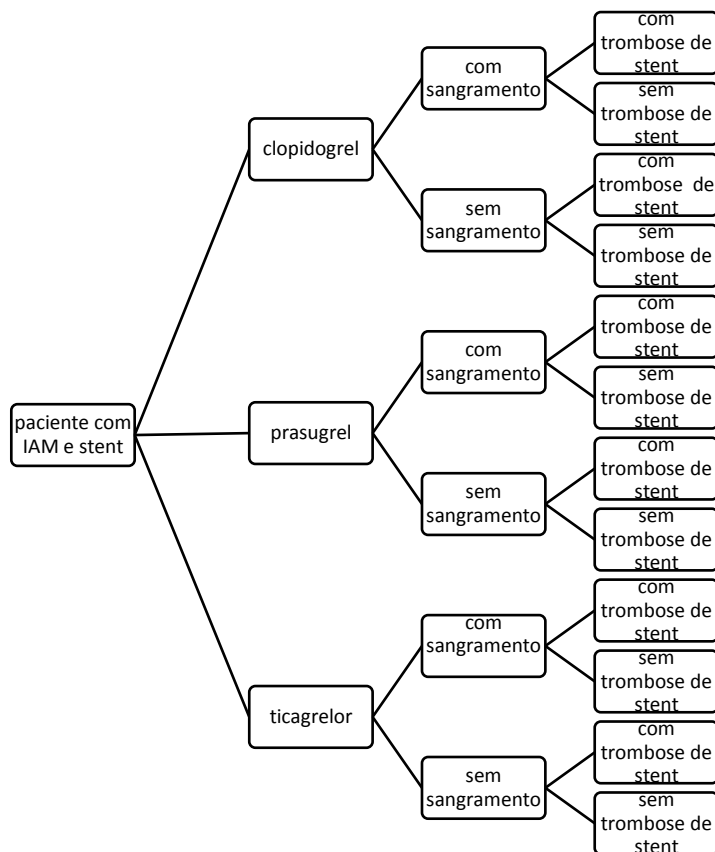
Estudo de custo-efetividade:

Elaborado um modelo de árvore de decisão (figura 1). A população utilizada foi a prevista na solicitação de padronização: n = 15.

O custo total estimado para cada tecnologia foi: clopidogrel = R\$ 18.566,07; prasugrel = R\$ 132.172,88 e ticagrelor = R\$ 141.941,79

Prasugrel apresenta uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) em relação ao clopidogrel de **R\$ 113.606,81**; e em relação ao ticagrelor de **- R\$ 9.768,91**.

Figura 1 – Árvore de decisão proposta



Impacto Orçamentário (tabela 5)

Pressupostos:

- a) Cenário atual dispensação ambulatorial: clopidogrel n = 574; ticagrelor n = 56 (até outubro de 2016)
- b) Cenário 1: inserção de 15 pacientes em uso de prasugrel.
- c) Cenário 2: substituição do ticagrelor pelo prasugrel nos pacientes tratados a nível ambulatorial.

Tabela 5 – Impacto Orçamentário

| CENÁRIO ATUAL | | | CENÁRIO 1 | | | CENÁRIO 2 | | |
|---------------------------|---|-------------------|---------------------------|---|-------------------|---------------------------|---|-------------------|
| Clopidogrel | = | R\$ 10.656.924,18 | Clopidogrel | = | R\$ 10.656.924,18 | Clopidogrel | = | R\$ 10.656.924,18 |
| Ticagrelor | = | R\$ 7.948.740,24 | Ticagrelor | = | R\$ 7.948.740,24 | Prasugrel | = | R\$ 9.384.274,48 |
| | | | Prasugrel | = | R\$ 1.967.593,20 | | | |
| TOTAL = R\$ 18.605.664,42 | | | TOTAL = R\$ 20.573.257,62 | | | TOTAL = R\$ 20.041.198,66 | | |
| Impacto Orçamentário | | | R\$ 1.967.593,20 | | | R\$ 1.435.534,24 | | |

RECOMENDAÇÃO INTERNACIONAL

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*²⁹, publicou em 23 de julho de 2014 para o sistema de saúde da Inglaterra uma avaliação do prasugrel com intervenção coronariana percutânea para tratamento de síndrome coronariana aguda (SCA), em que **recomenda** prasugrel 10mg associado ao ácido acetilsalicílico, **como uma opção** para prevenção de eventos aterotrombóticos em adultos com SCA com ICP. O comitê avaliador concorda que:

1. o prasugrel tem uma vantagem sobre o clopidogrel na trombose de stent, devido a sua rápida ação antiplaquetária;
2. prasugrel aumenta a possibilidade de sangramento maior (potencialmente fatal) comparado com clopidogrel;
3. no caso de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, tem-se alguma evidência de equivalência clínica entre prasugrel e ticagrelor.

DISCUSSÃO

O prasugrel foi incorporado (apesar de ainda não ter sido adquirido pelo Serviço de Farmácia) à lista de medicamentos padronizados no INC em maio de 2016, com a justificativa, por parte do demandante, do produto apresentar maior potência antiagregante do que os já disponíveis no Instituto (clopidogrel e ticagrelor); e com estimativa de consumo para atender a 15 pacientes com IAM submetidos a angioplastia com implante de stent farmacológico. Trenk et al¹⁴, realizaram um ensaio randomizado em pacientes com reatividade plaquetária elevada ao clopidogrel após intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stents farmacológicos com objetivo do prasugrel ser a terapia alternativa. A troca de clopidogrel para prasugrel proporcionou uma inibição plaquetária eficaz. No entanto, não houve diferenças significativas nas taxas de mortalidade e infarto, não sendo possível a comprovação da utilidade clínica desta estratégia, sendo o estudo interrompido prematuramente.

Em uma revisão da literatura realizada por Greenhalgh et al³⁰, o prasugrel foi associado com um potencial superior de inibição plaquetária, porém com elevadas taxas de sangramento maior

quando comparado ao clopidogrel, dado corroborado pelo ensaio clínico realizado por Nanau et al³¹.

Diversos estudos associam o prasugrel com um melhor desempenho para reduzir a trombose de stent, porém com taxas de sangramento maiores em relação ao clopidogrel^{15,17,19 e 20}. Outra série de estudos^{16,18,21 e 24}, por comparação direta ou indireta concluem que não há diferenças significativas nas taxas de sangramento entre as 3 tecnologias. Biondi-Zoccai et al²⁵ realizaram uma comparação indireta com desfechos favoráveis ao prasugrel em relação ao ticagrelor.

No estudo de Chatterjee et al²², não foi possível avaliar a trombose de stent, pois o resultado está associado a outros eventos cardiovasculares, porém o prasugrel apresentou resultados piores para o desfecho sangramento, assim como o encontrado no estudo de Chen et al³².

Em uma revisão sistemática com 14 ensaios clínicos randomizados²³, o prasugrel se mostrou superior ao ticagrelor na redução de trombose de stent, no entanto há diferenças nas populações e definições de desfechos nos estudos sugerindo sérios problemas de viéses.

Reduzir o sangramento pós-implante de stent, melhora o prognóstico, uma vez que este evento adverso grave está associado a mortalidade^{6 e 7}; e foi identificado como preditor de não adesão ao tratamento⁸.

Podemos citar como limitações dos artigos mencionados acima: conflitos de interesse com a indústria por parte de quase todos os autores; heterogeneidade de alguns estudos; diferenças nas definições de desfecho sangramento; nem todos os ensaios relataram cada medida de resultado avaliada; período de acompanhamento variou de 6 a 15 meses.

Recentemente foi publicado um estudo¹⁶ comparando prasugrel com ticagrelor, sendo o mesmo interrompido precocemente por não apresentar diferenças nos desfechos entre eles. Os autores concluíram que um não é mais efetivo ou seguro que o outro, na prevenção de eventos isquêmicos e hemorrágicos na fase aguda do infarto do miocárdio tratados com uma estratégia de intervenção coronariana percutânea primária.

O Serviço de Farmácia dispensa atualmente clopidogrel e ticagrelor para os pacientes do INC a cada 30 dias. No relatório de dispensação do período de janeiro a outubro de 2016, verifica-se 100% de falhas na adesão ao tratamento; o que talvez possa estar relacionado ao intervalo entre as consultas, período no qual o paciente retira o medicamento na farmácia. Os chamados “novos” inibidores de agregação plaquetária, diante das evidências encontradas, tem sua superioridade na

redução da trombose de stent em relação ao clopidogrel, para a população alvo, comprometida pela heterogeneidade dos estudos; para o desfecho sangramento os “novos” inibidores apresentam piores resultados sem heterogeneidade. A baixa incidência de sangramento está relacionada a uma maior adesão ao tratamento e a um implante de stent bem sucedido ^{7,8}. O que sugere aos gestores um reflexão: empregar recursos em mais uma opção terapêutica com maior custo ou em projeto para melhoria da adesão?

RECOMENDAÇÃO

Favorável a um processo de desincorporação.

REFERÊNCIAS

1. Kannam, J.P., Aroesty, J.M., Gersh B.J. Stable ischemic heart disease: Overview of care. UpToDate. Acesso em: 20 de novembro de 2016. Disponível em: www.uptodate.com
2. Wilson, P.W.F., Douglas P.S. Epidemiology of coronary heart disease. UpToDate. Acesso em: 20 de novembro de 2016. Disponível em: www.uptodate.com
3. Cutlip D., Nicolau J.C. Long-term antiplatelet therapy after coronary artery stenting in stable patients. UpToDate. Acesso em: 20 de novembro de 2016. Disponível em: www.uptodate.com
4. Cutlip D., Abbott J.D. Coronary artery stent thrombosis: Incidence and risk factors. UpToDate. Acesso em: 20 de novembro de 2016. Disponível em: www.uptodate.com
5. Abbott J.D. High bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. UpToDate. Acesso em: 20 de novembro de 2016. Disponível em: www.uptodate.com
6. Stone G.W., Witzenbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.J., Metzger D.C. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-623. Published Online July 26, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61170-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61170-8)
7. Génereux P., Giustino G., Witzenbichler B., et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1036.
8. Cutlip D.E., Kereiakes D.J., Mauri L., et al. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:404.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico - Effient. Acesso em: 30 de outubro de 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico – Bissulfato de clopidogrel. Acesso em: 30 de outubro de 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico - Brilinta. Acesso em: 30 de outubro de 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
12. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Portal de Compras Governamentais. Acesso em: 30 de novembro de 2016. Disponível em: <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>
13. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):1603-1612.
14. Trenk D, Stone G W, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo D J, Muller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents. *JACC*. 2012 Jun; Vol. 59, No. 24: 2159-64.
15. Singh S, Singh M, Grewal N, Khosla S. Comparative Efficacy and Safety of Prasugrel, Ticagrelor, and Standard-Dose and High-Dose Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis. *Am J Ther*. 2016 Jan-Feb;23(1):e52-62.

16. Rafique AM, Nayyar P, Wang TY, Mehran R, Baber U, Berger PB, Tobis J, Currier J, Dave RH, Henry TD. Optimal P2Y12 Inhibitor in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 May 23;9(10):1036-46.
17. Briasoulis A, Telila T, Palla M, Siasos G, Tousoulis D. P2Y12 receptor antagonists: which one to choose? A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2016 Jun 8.
18. Gan XD, Wei BZ, Fang D, Fang Q, Li KY, Ding SL, Peng S, Wan J. Efficacy and safety analysis of new P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in patients with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015 Dec;31(12):2313-23.
19. Jia M, Li Z, Chu H, Li L, Chen K. Novel oral P2Y12 inhibitor prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: evidence based on 6 studies. *Med Sci Monit.* 2015 Apr 20;21:1131-7.
20. Tang XF, Fan JY, Meng J, Jin C, Yuan JQ, Yang YJ. Impact of new oral or intravenous P2Y12 inhibitors and clopidogrel on major ischemic and bleeding events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis.* 2014 Apr;233(2):568-78.
21. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Cassetti E, Piccolo R, Galasso G, Marino P, Sinigaglia F, De Luca G. Benefits from new ADP antagonists as compared with clopidogrel in patients with stable angina or acute coronary syndrome undergoing invasive management: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014 Apr;63(4):339-50.
22. Chatterjee S, Ghose A, Sharma A, Guha G, Mukherjee D, Frankel R. Comparing newer oral anti-platelets prasugrel and ticagrelor in reduction of ischemic events-evidence from a network meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Oct;36(3):223-32.
23. Steiner S, Moertl D, Chen L, Coyle D, Wells GA. Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions. *Thromb Haemost.* 2012 Aug;108(2):318-27.
24. Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A, Suriano P, Kozinski M, Castriota F, De Servi S, Kubica J, De Luca G. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM.* 2011 Jul;104(7):561-9.
25. Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Lotrionte M, Modena MG. Prasugrel during primary percutaneous coronary intervention: evidence from clinical data. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jul;10(4):454-7. PubMed PMID: 22339255.
26. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon C P, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
27. Wiviott S D, Braunwald E, MacCabe C H, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
28. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único da Saúde (SIGTAP – SUS), versão 1.4.1603111400. Competência janeiro de 2017. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>. Acesso em: 05 de janeiro de 2017.
29. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes. Technology appraisal guidance [TA317]. Publicado em 23 de julho de 2014. Disponível em: <http://nice.org.uk/guidance/ta317>. Acesso em: 05 de janeiro de 2017.
30. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Saborido CM, Fleeman N, McLeod C, Dundar Y, Dickson R, Proudlove C, Kolamunnage-Dona R, Fisher M. Prasugrel for the treatment of acute coronary

artery syndromes with percutaneous coronary intervention. *Health Technol Assess.* 2010 May;14 Suppl 1:31-8.

31. Nanau RM, Delzor F, Neuman MG. Efficacy and safety of prasugrel in acute coronary syndrome patients. *Clin Biochem.* 2014 May;47(7-8):516-28.
32. Chen HB, Zhang XL, Liang HB, Liu XW, Zhang XY, Huang BY, Xiu J. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Risk of Major Adverse Cardiac Events and Bleeding in Patients With Prasugrel Versus Clopidogrel. *Am J Cardiol.* 2015 Aug 1;116(3):384-92.