PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 058 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TICAGRELOR EN PACIENTES CON RE-INFARTO POR TROMBOSIS DE STENT POR FALLA A LA TERAPIA DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA CLOPIDOGREL MÁS ASPIRINA

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2016

EsSalud

IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD

2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD

3. Yuani Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

5. Cesar León-Silva Lizárraga – Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria n° 058–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP	Adenosina difosfato
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ACV	Accidente Cerebrovascular
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
GPC	Guía de Práctica Clínica
HR	Hazard ratio
IM	Infarto al miocardio
IAMCEST	Infarto al miocardio con elevación ST
IAMSEST	Infarto al miocardio sin elevación ST
NICE	instituto nacional de salud y excelencia en cuidado
P2Y	Receptor adenosino difosfato
PLATO	Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación ST
TCA	Ticagrelor

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO 5

II. INTRODUCCIÓN 7

A. ANTECEDENTES 7

B. ASPECTOS GENERALES 8

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS 9

III. METODOLOGÍA 10

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 10

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA 10

C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD 11

IV. RESULTADOS 12

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA 13

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA 13

i. Guías de Práctica Clínica 13

ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria 15

iii. Estudios Primarios 16

V. DISCUSIÓN 17

VI. CONCLUSIONES 19

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 21

ANEXO N° 1 - Condiciones de uso 23

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent y falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina.

- El síndrome coronario agudo (SCA) es un grupo heterogéneo de manifestaciones de la enfermedad coronaria cuya principal característica es la isquemia cardiaca aguda y la forma de presentación varía desde la angina inestable hasta el infarto al miocardio con o sin elevación del segmento ST.

- El tratamiento estándar en pacientes con SCA e inserción de stent consiste en la terapia dual de aspirina y clopidogrel disponible en el petitorio Farmacológico de Essalud. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que no responde a la terapia de primera línea con clopidogrel.

- No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO de interés. La evidencia encontrada más contundente, aunque indirecta para la pregunta PICO establecida, recae en un solo ensayo clínico aleatorizado, el estudio de superioridad PLATO de Wallentin et al. 2009. En este estudio se evaluaron la eficacia y seguridad de ticagrelor más aspirina frente a clopidogrel más aspirina.

- La evidencia encontrada recae en un solo ensayo clínico aleatorizado, el estudio de superioridad PLATO de Wallentin et al. 2009. En este estudio la terapia combinada ticagrelor más aspirina mostró una reducción muy modesta del riesgo de desarrollar eventos del desenlace primario de eficacia como muerte por causas vasculares, IM o ACV en comparación con clopidogrel más aspirina. Los desenlaces secundarios de eficacia presentaron similar eficacia.

- En el sub-grupo de pacientes tratados con angioplastia por inserción de stent, ticagrelor redujo la incidencia de trombosis de stent en 1.3% comparación a clopidogrel que fue de 1.9%. La diferencia en eficacia entre ambos es del 0.6%. Por lo tanto la eficacia adicional que ofrece ticagrelor frente a clopidogrel es mínima en términos de beneficio clínico neto.

- Con respecto a los desenlaces de seguridad, el estudio PLATO presentó resultados de mayor incidencia de eventos adversos (discontinuación del tratamiento por eventos adversos, discontinuación del tratamiento por sangrado y sangrado intracraneal) en el grupo de ticagrelor más aspirina, por lo que esta terapia no es más segura en comparación con clopidogrel más

aspirina. Sin embargo, la diferencia entre ambas terapias también fue mínima en términos clínicos para el paciente.

- Existe un grupo de pacientes quienes al no responder a clopidogrel podrían beneficiarse de una terapia de segunda línea con ticagrelor. El mecanismo de acción entre ticagrelor y clopidogrel daría plausibilidad biológica de que si no hay respuesta a uno, aún podría haber una respuesta favorable al otro, a pesar que la evidencia indirecta muestra solo un mínimo beneficio clínico neto y es menos seguro.

- A la fecha, no existe alternativa de tratamiento para pacientes que hayan fallado a clopidogrel en el petitorio de EsSalud, por lo que es necesario contar con una alternativa para aquellos pacientes en alto riesgo de mortalidad al haber sufrido re-infarto al miocardio por trombosis de stent aún estando en tratamiento con clopidogrel mas aspirina a dosis tope y durante un tiempo de tratamiento adecuado.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent y falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina, según lo especificado en el Anexo N°1. El Dictamen Preliminar tendrá una vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria de la eficacia y seguridad de Ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent por falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina.

La evaluación se realiza a solicitud de la médica cardióloga Dra. Jessica Espinoza Pérez, del Instituto Nacional Cardiovascular-INCOR. Así, el Comité Farmacológico del INCOR, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015** (1), envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del medicamento según la siguiente pregunta PICO:

PICO 1:

P	Población en riesgo de desarrollar trombosis de stent aguda, subaguda o tardía.
I	Ticagrelor (tabletas)
C	Clopidogrel es menos eficaz en prevenir trombosis de stent
O	Desenlaces clínicos primarios: -evitar trombosis de stent -re-infartos -menor riesgo de sangrado -reduce la mortalidad

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas en Cardiología incluidos en la autoría de este documento, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que originó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así la versión final de la pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

P	Paciente con re-infarto por trombosis de stent, que se encuentre en doble-agregación antiplaquetaria de aspirina más clopidogrel
I	Ticagrelor 90mg dos veces al día más aspirina
C	Placebo

o	Trombosis de stent Infarto al miocardio no fatal Necesidad de revascularización Rehospitalización

B. ASPECTOS GENERALES

El síndrome coronario agudo (SCA) es una condición en la que se manifiestan síntomas de isquemia cardíaca aguda y, clínicamente, se presentan de manera heterogénea. Los síndromes coronarios agudos como infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), infarto de miocardio sin elevación ST (IAMSEST) y la angina inestable comparten una fisiopatología común: la rotura o erosión de una placa de ateroma con trombosis intracoronaria superpuesta (aterotrombosis) (2).

En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, la arteria causante no suele estar ocluida (como ocurre en los pacientes con SCA con elevación del segmento ST o SCACEST), pero presenta una estenosis severa en una placa de ateroma complicada (fisura, úlcera o erosión) sobre la que asienta un trombo suboclusivo. El objetivo terapéutico inmediato es mantener la arteria abierta mediante terapia antitrombótica, para proceder en las horas o días siguientes en los pacientes de alto riesgo a la intervención coronaria percutánea. Un procedimiento usualmente empleado en la mejora de los síntomas y reducción del riesgo en pacientes con el diagnóstico mencionado son los implantes de stent, los cuales resuelven la obstrucción arterial debido a la ruptura de placa ateroesclerótica, acumulación de la misma y formación de trombosis (3).

El tratamiento estándar en pacientes con SCA con elevación ST (SCACEST) o sin elevación ST (SCASEST) es la terapia dual de aspirina y la tienopiridina clopidogrel, especialmente tras un procedimiento de stent, la cual está disponible en el petitorio Farmacológico de Essalud. Sin embargo, se sabe que aproximadamente un 5-10% de los pacientes no responden al clopidogrel y que un 10-20% adicional tienen una semirrespuesta, generando episodios recurrentes de infarto (re-infarto) y poniendo al paciente en alto riesgo de mortalidad. Es por ello, que en los casos en los que los pacientes no respondan a clopidogrel en combinación con aspirina, se buscan alternativas de tratamiento más eficaces y seguras para la prevención de la complicaciones mencionadas que involucran esta condición clínica (4).

La presente evaluación de tecnología sanitaria evaluará el manejo de aquellos pacientes con síndrome coronario agudo que hayan sufrido re-infarto por trombosis de stent y falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Dentro de los tratamientos farmacológicos para el síndrome coronario agudo se Ticagrelor (Brilinta®; AstraZeneca): un derivado pirimidínico antiplaquetario oral de nueva generación, el cual se une reversiblemente al receptor adenosino difosfato P2Y inhibiendo así la activación y agregación plaquetaria. Tiene un mecanismo de iniciación, acción y finalización más rápido que su similar clopidogrel y es considerado un tratamiento de primera línea en algunos países del primer mundo (5).

La fórmula química correspondiente a ticagrelor es $C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S$ y peso molecular de 522.57 g/mol. Se absorbe rápidamente, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1,5 horas tras su administración y la desaparición de la acción es rápida, puesto que tiene una semivida de 12 horas. Estas diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas proporcionan al ticagrelor posibles ventajas ante las tienopiridinas como clopidogrel, como un efecto antiplaquetario más rápido y potente y con menos variabilidad que el clopidogrel. Otra ventaja es que su excreción es mayoritariamente a través de la bilis y las heces, por lo que no hay necesidad de reducir las dosis en pacientes con insuficiencia renal (6).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo Ticagrelor 90mg como se detalla a continuación:

Registro Sanitario	Marca	Vía de administración	Forma Farmacéutica	Precio mínimo[1]
E22583	Brilinta 90	Oral, de libración inmediata	Comprimido recubierto	S/.4.80

La dosis de administración de ticagrelor corresponde a 90mg dos veces al día, durante un año de tratamiento lo cual involucraría un costo de S/. 3,504.00 anual por paciente.

[1] En el Sector Público, Junio 2016 según el Observatorio de la DIGEMID http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a Ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent y falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina.

Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Food and Drug Administration (FDA), y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline), The National Guideline of Clearinghouse, y Health Systems Evidence. Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC).

Se realizó además una búsqueda manual con una estrategia de "bola de nieve" mediante la revisión de listas de referencias de las guías, evaluaciones de tecnologías, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se empleó vocabulario controlado explotado, también referido como términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información.

Lenguaje libre:
Clopidogrel
Antiplatelet ADP receptor inhibitors
Ticagrelor / Brillinta /Brilique
Treatment failure
Clopidogrel resistance
Percutaneous coronary intervention
Stent
Coronary Artery by-pass graft
Second-line treatment

Términos MeSH

Acute Coronary Syndrome/drug therapy
Acute Coronary Syndrome/mortality
Adenosine/adverse effects
Adenosine/analogs & derivatives
Adenosine/therapeutic use
Double-Blind Method
Dyspnea/chemically induced
Electrocardiography
Hemorrhage/chemically induced
Kaplan-Meier Estimate
Myocardial Infarction/mortality
Purinergic P2 Receptor Antagonists
Stroke/mortality
Ticlopidine/adverse effects
Ticlopidine/analogs & derivatives
Ticlopidine/therapeutic use

Tipos de Publicación

Comparative Study
Multicenter Study
Randomized Controlled Trial
Research Support, Non-U.S. Gov't

Sustancias

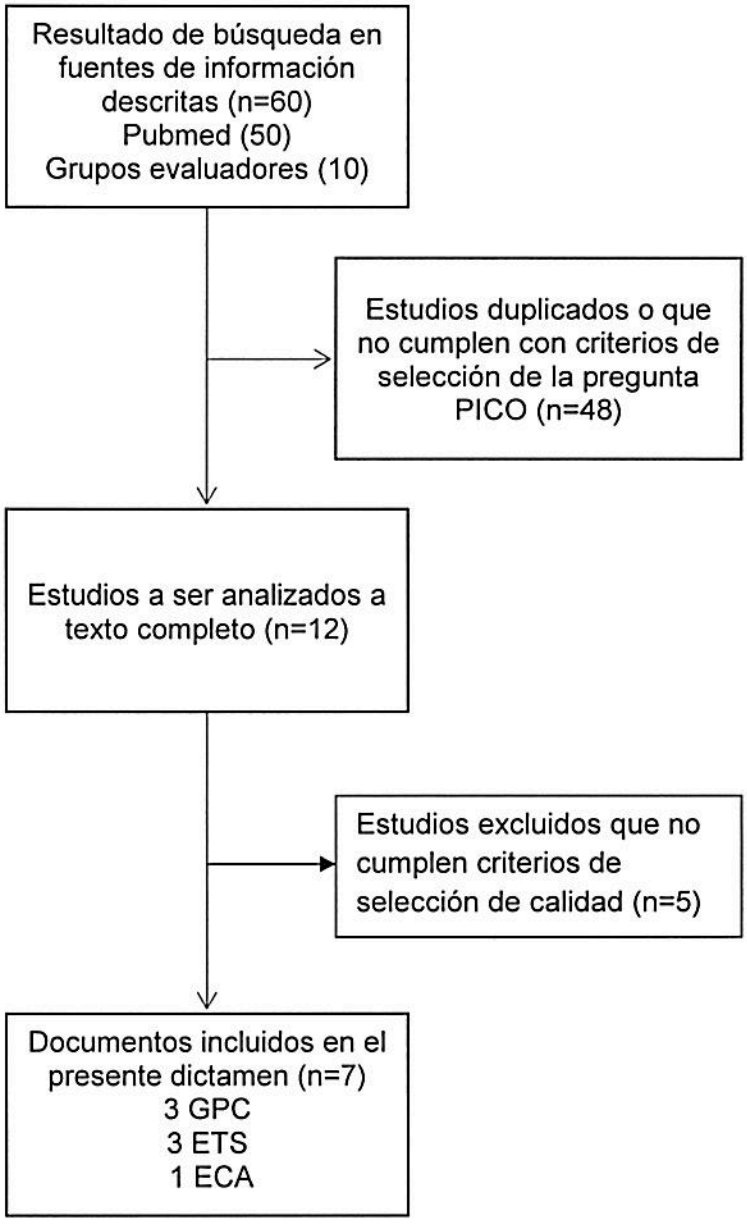
Platelet Aggregation Inhibitors
Purinergic P2 Receptor Antagonists
Clopidogrel
Ticagrelor
Adenosine
Ticlopidine

C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

La selección de la bibliografía estuvo orientada a identificar la evidencia científica que evalúe Ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent y falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina. Se priorizó la revisión de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica de elaboración, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y estudios primarios que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. De no encontrarse estudios primarios, se recurre a los citados en estudios observacionales, revisiones narrativas, y guías UpToDate para su posible inclusión en esta evaluación.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y revisión de la evidencia científica actual para la evaluación de la eficacia y seguridad de Ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent y falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina., según la pregunta PICO establecida. La evidencia disponible a la actualidad sobre el uso de ticagrelor recae en un único ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III, el estudio PLATO 2009 de Wallentin et al., a partir del cual se emiten todas las recomendaciones en guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria, y análisis exploratorios secundarios. No se encontraron ECA fase III adicionales posteriores a PLATO 2009 que evalúen el uso de ticagrelor como segunda línea de tratamiento. Este estudio y todos los documentos encontrados a partir del mismo, han sido descrita y evaluada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7), en el que se evaluó la eficacia y seguridad de de ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la aspirina. A continuación, se mencionan las recomendaciones y conclusiones adicionales de la evidencia mencionada que respondan específicamente a la pregunta PICO en evaluación en el presente Dictamen.

Guías de Práctica Clínica (GPC): Se encontraron tres documentos de recomendación como guías clínicas de la Asociación Americana de Cardiología del 2014, del Ministerio de Salud, Colombia del 2013, y de la Sociedad Europea de Cardiología del 2012.

Evaluaciones de Tecnología Sanitarias (ETS): Se encontró evidencia indirecta de la eficacia y seguridad de ticagrelor en la ETS de NICE del 2011, la ETS de la Autoridad Nacional de Salud de Francia del 2011 y la ETS de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud del 2011.

Revisiones Sistemáticas (RS): No se encontraron RS que evalúen la pregunta PICO de interés.

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA): El estudio de Wallentin et al., 2009 "*Ticagrelor versus Clopidogrel in Pacients with Acute Coronary Syndromes*" constituye el estudio pivotal de ticagrelor y el único ECA sobre el cual se sustentan todas las recomendaciones de GPCs y evaluaciones de las ETS mencionadas.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Asociación Americana de Cardiología/Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC) – "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes", 2014 (8)

Este artículo es un documento de recomendación como guía de práctica clínica, el cual ha sido descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7).

La Asociación Americana de Cardiología recomienda en este documento, la elección de ticagrelor sobre clopidogrel (sin mencionar como monoterapia o terapia combinada) en pacientes con SCASEST que hayan sido tratados con un procedimiento invasivo y/o con stent coronario (nivel de evidencia B[2], clase IIa). Esta recomendación está dirigida al uso de ticagrelor como terapia de primera línea, lo cual está fuera del ámbito de la presente evaluación, y constituye evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO.

Sociedad Europea de Cardiología (ESC) – "Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST", 2012 (9)

Este artículo es un documento de recomendación como guía de práctica clínica del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología, el cual ha sido descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7).

Específicamente con respecto al uso de Ticagrelor en segunda línea, se recomienda una dosis de180 mg inicial, seguida por dosis de 90 mg dos veces al día para todos los pacientes con un riesgo moderado a alto de desarrollar episodios isquémicos (p. ej., troponinas elevadas), incluso para los tratados previamente con clopidogrel (nivel de evidencia IB[3]). Esta recomendación está dirigida al uso de ticagrelor como terapia de segunda línea, lo cual es de interés para la presente evaluación, y constituye evidencia directa para nuestra pregunta PICO.

---

[2] Nivel B: evaluación en poblaciones limitadas, los datos derivan de un único ECA o de estudios no aleatorizados. Clase IIa: Se refiere al tamaño del efecto de tratamiento. La recomendación es A favor del tratamiento o procedimiento ya que es beneficioso y útil. Puede existir cierta evidencia confusa proveniente de un único ECA o de estudios no aleatorizados.

[3] Clase de recomendación I: Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo con datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
Nivel de evidencia B: Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.

Ministerio de Salud, Colombia – "Guía de Práctica Clínica para el síndrome coronario agudo", 2013

El documento es también como la guía anterior, descrito y detallado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7).

Con respecto al tratamiento de SCA en segunda línea, este documento recomienda el uso de ticagrelor más aspirina, en pacientes con SCASEST de riesgo intermedio o alto, independiente de la estrategia de tratamiento inicial, incluyendo aquellos que recibieron previamente clopidogrel, el cual debe suspenderse una vez se inicie ticagrelor (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta). En el caso de pacientes con SCACEST, se recomienda el uso de ticagrelor más aspirina en caso no hayan recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas y se planee intervención coronaria percutánea primaria (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta). En esta guía, las recomendaciones corresponden a una intervención con ticagrelor tanto como terapia de primera como de segunda línea, lo cual es de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud (NICE) - "*Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes*" 26 de Octubre del 2011 (10)

Esta evaluación de tecnología sanitaria ha sido descrita y detallada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7).

Con respecto a la evaluación de de ticagrelor como terapia de segunda línea, la ETS de NICE no ofrece ninguna recomendación ni emite conclusiones. NICE reconoce que a pesar de las limitaciones del estudio PLATO sobre el cual se basa su evaluación, ticagrelor reduce el riesgo relativo de desarrollar eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, ACV y muerte por causa vascular del desenlace compuesto primario con incidencia del 9.8% en comparación con el grupo de clopidogrel (11.7%), al culminar los 12 meses de tratamiento. La evidencia presentada es indirecta y solo concluye que se recomienda el uso de ticagrelor en combinación con aspirina para los pacientes con SCA (SCASEST, SCACEST y angina inestable) hasta por 12 meses. Cabe mencionar que las conclusiones de esta ETS no son específicas para la línea de tratamiento para la cual deben ser aplicadas.

Autoridad Nacional de Salud (HAS) de Francia, Comité de Transparencia - "OPINION", 7 de Diciembre del 2011 (11)

Esta evaluación de tecnología sanitaria ha sido descrita y detallada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7). La ETS respondió a la solicitud de inclusión de ticagrelor en la lista de medicamentos subvencionados por el seguro social de salud francés así como su aprobación para su uso en el ámbito hospitalario.

En base a los resultados mencionados, los investigadores consideraron que en combinación con aspirina, ticagrelor está actualmente considerado como primera línea de tratamiento para el manejo de SCA y como una alternativa a clopidogrel independientemente del tipo de SCA (SCACEST o SCASEST) en Francia. No se mencionaron consideraciones para el uso de ticagrelor como segunda línea de tratamiento tras una posible falla a clopidogrel.

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) – "Common Drug Review. CDED Final Recommendation: Ticagrelor", 16 de Noviembre del 2011 (12) .

El resumen de esta evaluación de tecnología sanitaria ha sido descrita y detallada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7). Con respecto a la respuesta a nuestra pregunta PICO de interés, el sistema sanitario canadiense considera a ticagrelor como terapia de segunda línea en combinación con aspirina para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA (angina inestable, IAMSEST e IAMCEST) incluyendo aquellos con intervención coronaria percutánea (con o sin stent) y/o bypass coronario.

iii. Estudios Primarios

Estudio PLATO: Wallentin et al., 2009 - "*Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes*" (13)

La descripción completa de la metodología, diseño y resultados de este estudio pivotal, han sido descritas previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 (7).
Cabe mencionar que los resultados de este estudio constituyen evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO de interés ya que no evaluaron los desenlaces de eficacia y seguridad tras la falla a la terapia previa a clopidogrel.

V. DISCUSIÓN

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con la terapia estándar de tratamiento para síndrome coronario agudo (SCA) clopidogrel en combinación con aspirina, terapia que es empleada como primera alternativa de elección. La solicitud que inspiró esta evaluación de tecnología involucra a pacientes que ha presentado un nuevo episodio de infarto por trombosis de stent a pesar de haber estado en tratamiento con clopidogrel, lo cual se interpreta como falla a este tratamiento. Ticagrelor es un antiplaquetario oral propuesto en el mercado para cubrir el mismo nicho farmacológico que clopidogrel. Al haber fallado a la terapia estándar con clopidogrel, se debe contar con una alternativa que cubra dicho nicho terapéutico donde clopidogrel ya no es una opción de tratamiento. Por ello, la presente evaluación se enfocó en presentar evidencia que evalúe directamente el uso de ticagrelor como terapia de segunda línea en pacientes no respondedores al uso de la primera línea de tratamiento incluida en el petitorio farmacológico de EsSalud.

Así, a la fecha (Agosto 2016), la presente evaluación de tecnología sanitaria no encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO de interés: eficacia y seguridad de ticagrelor a dosis de 90mg en pacientes con re-infarto por trombosis de stent y en doble terapia antiagregante que no responden a la terapia previa estándar con clopidogrel. La evidencia encontrada sobre la eficacia y seguridad de ticagrelor es indirecta en relación a nuestra pregunta PICO y recae en el estudio pivotal del mismo, el ensayo clínico aleatorizado fase III de superioridad PLATO 2009, en el cual se comparó ticagrelor 90mg frente a su similar clopidogrel. Tanto las GPCs, como las ETS evaluadas emitieron sus recomendaciones favorables hacia el uso de ticagrelor basados principalmente en la evidencia presentada por PLATO.

Al analizar individualmente la metodología del diseño y los resultados del PLATO, este ensayo evidenció que: 1) la calidad metodológica del estudio es buena 2) a dosis de 90mg dos veces al día ticagrelor ofrece un beneficio clínico mínimo en términos de eficacia para el desenlace principal en comparación a clopidogrel 3) en términos de seguridad ticagrelor no es más seguro que clopidogrel. Específicamente con respecto a la eficacia, si bien la incidencia del desenlace primario de eficacia (muerte por causas vasculares, IM o ACV) fue menor (9.8%) en el grupo de ticagrelor que en el grupo de clopidogrel (11.7%), la diferencia entre ambos es mínima al culminar los 12 meses de tratamiento. Esta diferencia en incidencias se traduce en una reducción absoluta de riesgo del 1.9%, es decir una diferencia de menos de 2 pacientes al año que probablemente no desarrollen eventos del desenlace primario. La diferencia entre ticagrelor y clopidogrel es aún menor cuando se observan los pacientes intervenidos con angioplastia por inserción de stent, grupo en el cual la diferencia entre ambos tratamientos es incluso menor al 1% (reducción del riesgo absoluto del 0.6%). Los eventos adversos de mayor incidencia en ticagrelor incluyeron discontinuación del tratamiento, discontinuación del tratamiento por sangrado, sangrado intracraneal, los

cuales fueron observados por la ETS de la HAS y la ETS realizada por la CADTH. Sin embargo, cabe mencionar que la diferencia entre ambas terapias fue asimismo mínima en términos clínicos para el paciente.

Sin embargo, se debe enfatizar que según la opinión de los expertos en Cardiología, el grupo de pacientes no respondedores al tratamiento estándar con clopidogrel, se encuentran en alto riesgo desarrollar eventos cardiovasculares poniéndolos en alto riesgo de mortalidad. A la fecha, no existe alternativa de tratamiento a clopidogrel en el petitorio de EsSalud, por lo que es necesario contar con una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes en alto riesgo de muerte al haber sufrido re-infarto al miocardio por trombosis de stent a pesar de encontrarse en terapia con clopidogrel más aspirina a dosis tope y durante un tiempo de tratamiento adecuado. Al poseer ticagrelor un mecanismo de acción diferente a clopidogrel (inhibidor reversible), existe la posibilidad que el paciente que haya fallado a clopidogrel y aspirina responda favorablemente a ticagrelor, a pesar que la evidencia indirecta muestra solo un mínimo beneficio clínico y es mínimamente menos seguro. A pesar que ticagrelor involucra un costo por insumo mayor que la terapia estándar con clopidogrel más aspirina, su uso se justifica en vista que un paciente no respondedor a clopidogrel se encuentra en un alto riesgo de mortalidad.

VI. CONCLUSIONES

- En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de Essalud cuenta con la terapia estándar de tratamiento para síndrome coronario agudo: clopidogrel en combinación con aspirina, terapia que es empleada como primera alternativa de elección para el manejo de pacientes con el diagnóstico mencionado.

- Se encontró evidencia indirecta en relación a la evaluación de nuestra pregunta PICO, proveniente de tres guías de práctica clínica, una evaluación de tecnología sanitaria, todas basadas en un ensayo clínico aleatorizado fase III con respecto a la eficacia y seguridad de ticagrelor como terapia de segunda línea para el tratamiento de pacientes con re-infarto por trombosis de stent y en doble terapia antiagregante que no responden a la terapia previa estándar con clopidogrel

- La evidencia encontrada recae en un solo ensayo clínico aleatorizado, el estudio de superioridad PLATO de Wallentin et al. 2009. En este estudio la terapia combinada ticagrelor más aspirina mostró una reducción muy modesta del riesgo de desarrollar un evento del desenlace primario de eficacia como muerte por causas vasculares, IM o ACV en comparación con clopidogrel más aspirina. En el sub-grupo de pacientes tratados con angioplastia por inserción de stent, la reducción de incidencia de trombosis de stent fue asimismo muy modesta en comparación a clopidogrel. Por lo tanto la eficacia adicional que ofrece ticagrelor frente a clopidogrel es mínima en términos de beneficio clínico neto.

- Con respecto a los desenlaces de seguridad, el estudio PLATO presentó resultados de mayor incidencia de eventos adversos (discontinuación del tratamiento por eventos adversos, discontinuación del tratamiento por sangrado y sangrado intracraneal) en el grupo de ticagrelor más aspirina, por lo que esta terapia no es más segura en comparación con clopidogrel más aspirina. Sin embargo, la diferencia entre ambas terapias también fue mínima en términos clínicos para el paciente.

- A pesar de la leve diferencia entre las terapias ticagrelor y clopidogrel, existe un grupo de pacientes que al no responder a clopidogrel podrían beneficiarse de una terapia de segunda línea con ticagrelor. Al poseer ticagrelor un mecanismo de acción diferente a clopidogrel (inhibidor reversible), existe la posibilidad que el paciente que haya fallado a clopidogrel y aspirina responda favorablemente a ticagrelor, a pesar que la evidencia indirecta muestra solo un mínimo beneficio clínico y es menos seguro.

- A la fecha, no existe alternativa de tratamiento a clopidogrel en el petitorio de EsSalud, por lo que es necesario contar con una alternativa para aquellos pacientes en alto riesgo de muerte al haber sufrido re-infarto al miocardio por trombosis de stent a pesar de encontrarse en terapia con clopidogrel más aspirina, a dosis tope y durante un tiempo de tratamiento adecuado.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de Ticagrelor en pacientes con re-infarto por trombosis de stent y falla a la terapia de doble antiagregación plaquetaria clopidogrel más aspirina.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. *Directiva N° 002-IETSI-ESALUD-2015 "Directiva para el Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD.* [Online] Agosto 05, 2015. [Cited: Julio 15, 2016.] http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Resolucion_02_IETSI_ESSALUD_2015_Fuera_del_petitorio.pdf.

2. *Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I.* Kumar, Amit and Cannon, Christopher. 10, 2009, Vol. 84, pp. 917-938.

3. Cutlip, Donald. UptoDate: Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. [Online] Junio 8, 2015. [Cited: Octubre 3, 2015.] http://www.uptodate.com/contents/antiplatelet-therapy-after-coronary-artery-stenting.

4. James, Stefan, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *American Heart Journal.* 2009, Vol. 157, pp. 599-605.

5. Hamm, Christian, et al. Guía de Práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Revista Española de Cardiología.* 2012, Vol. 65, 2.

6. Agencia Europea de Medicamentos. Assessment Report for Brilique. [Online] Setiembre 2010, 23. [Cited: Julio 20, 2016.] EMA/7143/2011.

7. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria n° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. *Eficacia y Seguridad de Ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la aspirina.* [Online] Agosto 2016. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros.html.

8. Amsterdam, Ezra, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2014, pp. e344-e426.

9. Sociedad Europea de Cardiología. Guía práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Revista Española de Cardiología.* 2012, Vol. 65, 2.

10. Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud (NICE). Ticagrelor for the tretament of acute coronary syndromes. *Technology appraisal guidance.* [Online] Octubre 26, 2011. [Cited: Julio 12, 2016.] www.nice.org.uk/guidance/ta236.

11. Autoridad Nacional de Salud (HAS). Haute Autorité de Santé. *Transparency Committee: Opinion.* [Online] Diciembre 7, 2011. [Cited: Julio 5, 2016.]

12. Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH). Common Drug Review. CDED Final Recommendation: Ticagrelor. [Online] Noviembre 16, 2011. [Cited: Julio 10, 2016.] https://www.cadth.ca/ticagrelor-12.

13. Wallentin, Lars, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine.* 2009, Vol. 361, 11.

ANEXO N° 1 - Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir Ticagrelor, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con síndrome coronario agudo que haya presentado re-infarto por trombosis de stent y recibe terapia de doble antiagregación clopidogrel más aspirina
Grupo Etario	Adultos a partir de los 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	- Falla a la terapia con clopidogrel evidenciada por re-infarto por trombosis de stent
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	- Exámenes electrocardiograma y niveles de troponinas - Evaluación de cateterismo y angiografía coronaria
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.	- Tiempo de sobrevida desde el inicio del tratamiento. - Tiempo a ocurrencia de infarto al miocardio desde el inicio del tratamiento. - Tiempo a ocurrencia de ACV desde el inicio del tratamiento. - Tiempo a ocurrencia de eventos de sangrado desde el inicio del tratamiento.