



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° 057 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TICAGRELOR COMO MONOTERAPIA DE
PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO,
INTERVENCIÓN PERCUTÁNEA, E INTOLERANCIA A LA 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



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 – Médico Cardiólogo, 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 como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la aspirina. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria n° 057–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP	Adenosina difosfato
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud
CLP	Clopidogrel
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
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.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	10
III. METODOLOGÍA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD.....	12
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	14
i. GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA.....	14
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA.....	16
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	21
V. DISCUSIÓN.....	25
VI. CONCLUSIONES.....	25
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la 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 con elevación ST (SCACEST) o sin elevación ST (SCASEST) incluye la terapia dual de aspirina y clopidogrel, tras un procedimiento de implante de stent coronario, lo cual está disponible en el Petitorio Farmacológico de Essalud. La eficacia y seguridad de terapias antiplaquetarias en SCA que excluyan la combinación con aspirina no han sido establecidas claramente en las guías de práctica clínica ni existe un consenso a nivel internacional para el manejo de casos de contraindicación a la aspirina. Para la presente evaluación de tecnología sanitaria, ticagrelor requiere demostrar un beneficio clínico para el paciente considerablemente superior como monoterapia respecto al clopidogrel.
- No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO de interés. Específicamente, se encontraron guías de práctica clínica para el manejo general de SCA (SCASEST y SCASEST), sin embargo ninguna menciona recomendaciones para el manejo de los casos de SCA con alergia a la aspirina o del cambio de la terapia combinada a una monoterapia en el tratamiento de SCA.
- La evidencia encontrada, 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 terapia combinada ticagrelor más aspirina mostraron una incidencia del desenlace primario menor (9.8%) en comparación con el grupo de clopidogrel (11.7%), al culminar los 12 meses de tratamiento. Esto evidencia que la diferencia entre ambos tratamiento es menor al 2%, es decir que menos de 2 pacientes por cada 100 tratados al año, lograrían prevenir eventos del desenlace primario (muerte por causas vasculares, infarto al miocardio o accidente cerebrovascular)



- 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%, es decir que de 0 a 1 paciente por cada 100 tratados con inserción de stent al año, podría evitar el riesgo de desarrollar trombosis de stent al recibir ticagrelor en lugar de clopidogrel.
- Con respecto a los desenlaces de seguridad, el estudio PLATO presentó resultados de mayor incidencia de discontinuación del tratamiento por eventos adversos (ticagrelor 7.4%; clopidogrel 5.4%), y discontinuación del tratamiento por sangrado (ticagrelor 2.9%; clopidogrel 1.2%). Asimismo, el sangrado intracraneal fue más frecuente con ticagrelor (0.3%; 27 hemorragias en 26 pacientes) que con clopidogrel (0.2%; 14 hemorragias), de los cuales 11 fueron fatales en el grupo de ticagrelor y solo 1 en el grupo de clopidogrel.
- En el balance riesgo- beneficio de ticagrelor, el beneficio clínico mínimo que la terapia con ticagrelor (2% anual) habla de un beneficio neto muy modesto frente a clopidogrel, lo que añadido a los riesgos de eventos adversos, la adherencia a la terapia, y la diferencia de costo 56 veces mayor, no permite establecer que las ganancias atribuibles al ticagrelor son de relativo significado clínico desde la perspectiva del paciente como lo son disminución de mortalidad por causas vasculares, prevenir la necesidad de revascularización, evitar la rehospitalización y mejorar la calidad de vida. Esto limita seriamente la posibilidad de recomendar el uso de este medicamento sobretodo en el contexto en el que se cuenta aún con una alternativa de similar eficacia (clopidogrel) en el Petitorio Farmacológico de Essalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la aspirina.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria de la eficacia y seguridad de Ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la aspirina.

La evaluación se realiza a solicitud de los médicos cardiólogos Dr. Marcos Pariona Javier y del Dr. Luis Antonio Inga Ayac, ambos pertenecientes a la Red Asistencial Rebagliati. Así, el Comité Farmacológico de la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015** (1), envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, las solicitudes de uso fuera del petitorio del medicamento según las siguientes preguntas PICO:

PICO 1:

P	Paciente con diagnóstico de un Síndrome Coronario Agudo, manejado con angioplastia coronaria percutánea; que tiene como antecedente alergia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo la aspirina.
I	Ticagrelor (Brilinta) 180mg dosis de carga en la fase aguda, seguido de 90mg cada 12 horas por un año.
C	Clopidogrel 300 o 600mg de dosis de carga en la fase aguda, seguido de 90 mg de cada 24 horas por un año
O	Reducción de eventos cardiovasculares como: mortalidad cardiovascular e infarto al miocardio. Reducción de mortalidad por cualquier causa Reducción de Trombosis por stent

PICO 2:

P	Pacientes con enfermedad coronaria tras angioplastia con trasplante de stent fármaco activo con reacción adversa a ácido acetilsalicílico
I	Ticagrelor 90mg, 1 tableta cada 12 horas por 12 meses
C	Clopidogrel 75mg 1 tableta cada 24 hrs vía oral
O	Evitar trombosis del stent Se quiere lograr antiagregación plaquetaria plena con uso de un solo antiagregante

PICO 3:

P	Paciente con diagnóstico de infarto al miocardio (ST elevado) con implantación de stent medicado y alergia a aspirina
I	Ticagrelor
C	Clopidogrel
O	Disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares, en especial trombosis intra-stent.

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 las preguntas PICO originales para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron las solicitudes 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	Pacientes con síndrome agudo, intervención percutánea, con indicación de terapia con doble antiagregación, y alergia a la aspirina
I	Ticagrelor (monoterapia de primera línea)
C	Clopidogrel
O	Mortalidad Trombosis de stent Necesidad de revascularización Hospitalización Calidad de vida Infarto no-fatal Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES

El síndrome coronario agudo (SCA) es una condición en la que se manifiestan síntomas de isquemia cardíaca aguda y tiene formas variadas de presentación. 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 (SCASEST), la arteria causante no suele estar ocluida (como sí 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 arteroesclerótica, acumulación de la misma y formación de trombosis (3).



El tratamiento estándar en pacientes con SCACEST o SCASEST tras una intervención coronaria percutánea (ej.: inserción de stent) es la terapia combinada aspirina y clopidogrel con el objetivo de evitar la re-trombosis por stent (4) (5), lo cual está disponible en el petitorio Farmacológico de Essalud. Sin embargo, existe un sub-grupo de pacientes no tributarios a recibir aspirina debido a reacciones alérgicas a esta. La sensibilidad a la aspirina u otras drogas anti-inflamatorias no-esteroides es atribuible a una reacción inmunológica, pudiendo escalar a una reacción de hipersensibilidad y presentar dificultades del tracto respiratorio, reacciones cutáneas (urticaria, angioedema) o incluso sistémicas (anafilaxia). Por un lado, para este sub-grupo de pacientes, la desensibilización a la aspirina puede ser considerada dependiendo del tipo de reacción alérgica, a excepción de los pacientes con urticaria crónica idiopática. Por otro lado, existe la posibilidad de continuar el tratamiento con monoterapias orales antiplaquetarias, aunque la eficacia y seguridad de terapias antiplaquetarias que excluyan la combinación con aspirina no han sido establecidas claramente en las guías de práctica clínica ni existe un consenso a nivel internacional. Cabe mencionar que antes de considerar una cambio a otra alternativa de tratamiento antiplaquetario o intentar un proceso de desensibilización, se debe determinar la causa de la reacción alérgica apoyándose con una detallada historia clínica (4) (5).

La presente evaluación de tecnología sanitaria evaluará el manejo de aquellos pacientes con síndrome coronario agudo e intervención percutánea, cuya condición


alérgica a la aspirina, les impida recibir la terapia estándar con doble-antiagregación, por lo cual se propone un cambio a una monoterapia con ticagrelor.

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 (6).

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 (7).

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 y Clopidogrel 75mg como se detalla a continuación:



Registro Sanitario	Marca	Vía de administración	Forma Farmacéutica	Precio mínimo ¹
E22583	Brilinta 90	Oral, de libración inmediata, dos veces al día	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. Por el contrario, el precio de clopidogrel 75mg es de S/. 0.17 por tableta recubierta, a dosis diaria una vez al día, significaría un costo de S/. 62.05 anual por paciente. Así, bajo este escenario, la terapia con ticagrelor significa un costo de 56 veces más que la terapia estándar con clopidogrel.

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


alérgica a la aspirina, les impida recibir la terapia estándar con doble-antiagregación, por lo cual se propone un cambio a una monoterapia con ticagrelor.

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 (6).

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 (7).

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 y Clopidogrel 75mg como se detalla a continuación:



Registro Sanitario	Marca	Vía de administración	Forma Farmacéutica	Precio mínimo ¹
E22583	Brilinta 90	Oral, de libración inmediata, dos veces al día	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. Por el contrario, el precio de clopidogrel 75mg es de S/. 0.17 por tableta recubierta, a dosis diaria una vez al día, significaría un costo de S/. 62.05 anual por paciente. Así, bajo este escenario, la terapia con ticagrelor significa un costo de 56 veces más que la terapia estándar con clopidogrel.

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 como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la 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), que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov y www.clinicaltrialsregister.eu para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

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	First-line treatment
Antiplatelet ADP receptor inhibitors	
Ticagrelor / Brillinta /Brilique	
Aspirin allergy	
Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs	
Percutaneous coronary intervention	
Stent	
Coronary Artery by-pass graft	

Términos MeSH

Acute Coronary Syndrome/drug therapy
Acute Coronary Syndrome/mortality
Adenosine/adverse effects
Adenosine/analogs & derivatives
Adenosine/therapeutic use
Aged
Double-Blind Method
Dyspnea/chemically induced
Electrocardiography
Female
Hemorrhage/chemically induced
Humans
Kaplan-Meier Estimate
Male
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

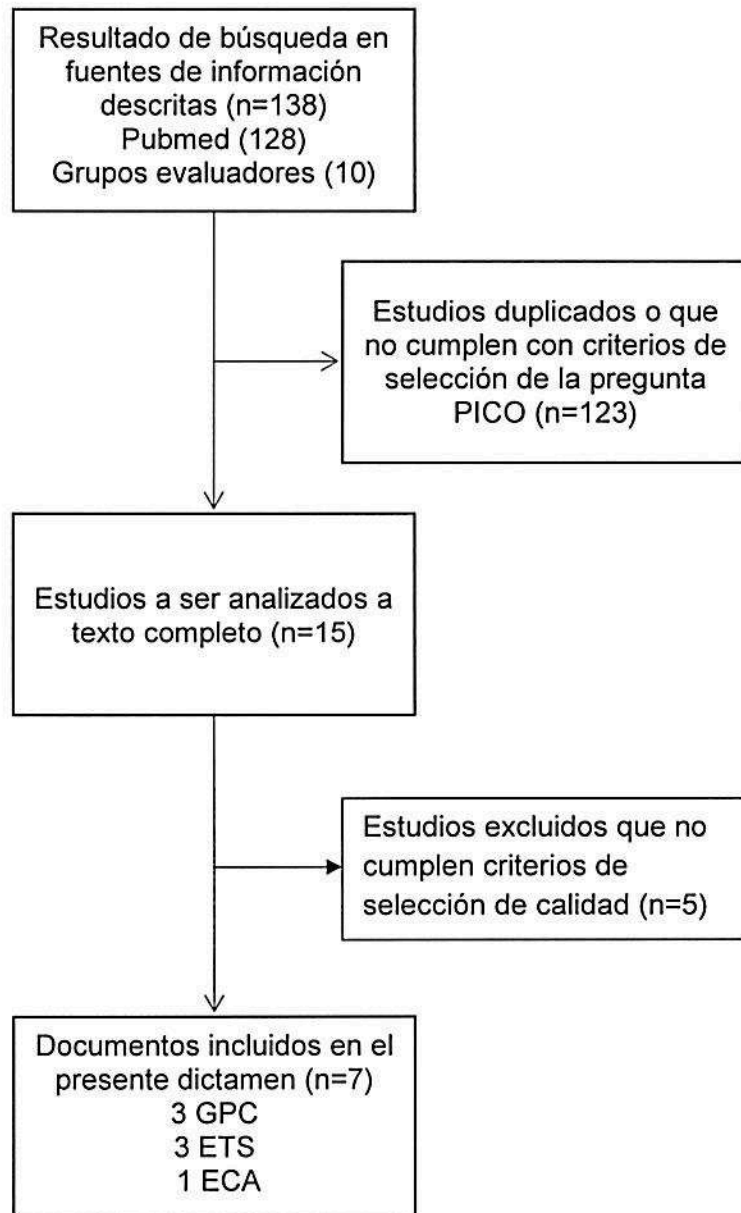
Platelet Aggregation Inhibitors
Purinergic P2 Receptor Antagonists
Clopidogrel
Ticagrelor
Adenosine
Ticlopidine
Aspirine
NSAIDS

C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

La selección de la bibliografía estuvo orientada a identificar la evidencia científica que evalúe ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la 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 como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la aspirina, según la pregunta PICO establecida.

Guías de Práctica Clínica (GPC): No se encontraron guías de práctica clínica de buena calidad de metodológica, sin embargo se cuenta con 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 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 Patients 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 consiste en una revisión completa de la guía AHA/ACC del 2007 para el manejo de pacientes con angina inestable y SCACEST, además de la revisión de la actualización realizada en el 2012. El enfoque de las recomendaciones de este documento, fue el manejo de SCASEST. Los autores incluyeron una breve descripción de los tipos de literatura e información incluidos para las recomendaciones generadas, así como una escala de niveles y grados de recomendación. Sin embargo la descripción de la elaboración de la misma y su metodología no es suficiente para considerarla de buena calidad.

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 B², clase IIa). No se menciona la referencia para esta recomendación, pero según el nivel de evidencia y grado de recomendación, se presume que la evidencia proviene únicamente del estudio pivotal de ticagrelor más aspirina versus clopidogrel más aspirina, PLATO 2009, el cuál será descrito más adelante en el presente documento.

A pesar que esta recomendación está dirigida al uso de ticagrelor como terapia de primera línea, lo cual es de interés para la presente evaluación, constituye aun así evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, ya que no menciona el empleo específico de la monoterapia de ticagrelor o el manejo de pacientes con contraindicación a aspirina.

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, elaborada en consenso de expertos y financiado en su totalidad por le ESC sin ninguna participación de la industria. El documento cuenta con una descripción detallada de la metodología de la elaboración de la guía, sin embargo, establece niveles de evidencia y grados de recomendación para sus pautas.

Específicamente con respecto al uso de Ticagrelor en primera línea, se recomienda una dosis de 180 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), independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, e incluso para los tratados previamente con clopidogrel (nivel de evidencia IB³). El estudio primario de referencia para esta recomendaciones el estudio PLATO 2009.

A pesar que esta recomendación está dirigida al uso de ticagrelor como terapia de primera línea, lo cual es de interés para la presente evaluación, constituye aun así evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, ya que es incierto el empleo específico

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.

de la monoterapia de ticagrelor o el manejo de pacientes con contraindicación a aspirina.

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

El documento es también como la guía anterior, un artículo de recomendación como GPC. Los autores incluyeron una breve descripción de los tipos de literatura e información incluidos para las recomendaciones generadas, así como una escala de niveles y grados de recomendación. Sin embargo la descripción de la elaboración de la misma y su metodología no es suficiente para considerarla de buena calidad.

En este documento, la evaluación de la eficacia y seguridad del ticagrelor en los pacientes con síndrome coronario agudo fue basada en los resultados del estudio PLATO 2009. Los autores recomiendan 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).

Cabe mencionar que estas recomendaciones corresponden a una intervención con ticagrelor como terapia de primera y segunda línea, sin embargo solo se establece su uso como terapia combinada con aspirina y no se hace mención del manejo de pacientes con contraindicación a esta última droga. Por lo tanto, estas recomendaciones responden indirectamente a nuestra pregunta PICO de evaluación.

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)

El grupo evaluador de NICE realizó una evaluación de tecnología sanitaria en base al estudio PLATO considerando que fue el único estudio relevante para la evaluación de eficacia, seguridad y costo-efectividad de Ticagrelor como tratamiento de SCA. El grupo NICE calificó el estudio PLATO como un ensayo clínico de diseño adecuado y robusto en cuanto a su metodología y procesos de aleatorización y cegamiento. El estudio PLATO será descrito en su totalidad más adelante en la sección “Estudios primarios” del presente dictamen. Sin embargo, el grupo evaluador encontró limitaciones acerca de ciertos aspectos del estudio pivotal que cabe detallar, ya que repercuten en la validez externa de los resultados en la población de interés.

Objetivo primario

En primer lugar, el objetivo primario (desenlace compuesto por eventos de ACV, infarto al miocardio y muerte por causas vasculares) fue inconsistente ya que sus componentes individuales no tuvieron similar importancia clínica para el paciente. Esto se concluyó tras identificar que en el estudio de costo-utilidad del fabricante, los valores de utilidad para los diferentes componentes diferían en importancia siendo 0.246 para muerte por causas vasculares, 0.812 para infarto al miocardio y 0.736 para ACV. Seguidamente, el objetivo primario también fue encontrado inconsistente en la frecuencia de ocurrencia de los eventos individuales que componen el objetivo primario; en la población total de pacientes participantes, ocurrieron 795 muertes vasculares, 1097 infartos al miocardio y 231 ACVs. El objetivo principal fue inconsistente con respecto al efecto de la intervención, ya que todo sus componentes individuales deben tener magnitudes y direcciones similares, sin embargo en PLATO, el efecto HR para ACV fue diferente (no-significativo) a comparación del efecto de infarto al miocardio (significativo) y muerte por causas vasculares (significativo). Por lo tanto, el grupo evaluador de NICE opinó que los resultados del objetivo primario de eficacia deben ser interpretados con cautela.

Tiempo de seguimiento

Se observó que la duración de la intervención no fue uniforme, por el contrario, el tiempo de seguimiento promedio fue de 9.1 meses, ya que el protocolo estipuló que los pacientes pueden abandonar al estudio al sexto o noveno mes en caso se haya alcanzado el número predeterminado de eventos necesarios para probar superioridad de ticagrelor más aspirina para el objetivo primario. El grupo NICE criticó que si el diseño del ensayo fue planeado para evaluar eficacia a los 12 meses de tratamiento, entonces todos los pacientes debieron ser tratados por 12 meses completos y no permitir abandono temprano del estudio. En consecuencia, solo 44% de los pacientes registrados fueron seguidos por 12 meses, incrementando la incertidumbre de los estimados de eficacia del objetivo primario. Cabe mencionar que este último criterio también afectaría los resultados del modelo de costo-efectividad (favorable para el uso de ticagrelor mas aspirina) presentado a NICE por los investigadores de PLATO, el cual midió los beneficios a largo plazo en los pacientes.

Análisis por sub-grupos

Otro punto de observación de NICE, fue el análisis de 25 grupos pre-especificados y ocho sub-grupos post-hoc en PLATO. El grupo evaluador recalcó que no se ajustaron los resultados para comparaciones múltiples y que cualquier resultado estadísticamente significativo producto de estos análisis puede estar sobreestimado y haber ocurrido al azar producto del excesivo número de comparaciones. Para los sub-grupos pacientes con SCACEST, pacientes con SCASEST, y angina inestable no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre tratamientos

tras la presentación de SCA ($p=0.41$). Se mencionó asimismo que los resultados del desenlace calidad de vida, evaluado en uno de los análisis por sub-grupos, no indicaron una diferencia en la calidad de vida de los participantes del grupo ticagrelor más aspirina versus clopidogrel más aspirina. Finalmente, el grupo NICE observó que el estimado obtenido para el desenlace mortalidad total se puede considerar únicamente como un resultado exploratorio. Los desenlaces secundarios (que constituían los componentes individuales del desenlace primario compuesto) fueron probados uno por uno en orden jerárquico determinado a priori hasta encontrar el primer resultado no-significativo. Debido a esto, mortalidad total no debió evaluarse debido a que seguía al resultado no-significativo de ACV al estar ambos desenlaces correlacionados.

Finalmente, a pesar de las limitaciones presentadas en el único estudio evaluado, NICE reconoce que hay una reducción del riesgo relativo del 16% de desarrollar eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, ACV y muerte por causa vascular considerado en el desenlace compuesto primario. El comité también notó que si los componentes son evaluados individualmente, la reducción de infarto al miocardio y muerte por causa vascular es clínica y estadísticamente significativa (16% para IM y 21% para muerte por causa vascular). Sin embargo, concluyeron que es importante mencionar que en PLATO se muestra un incremento(aunque estadísticamente no-significativo) de la incidencia de ACV, específicamente ACV no-hemorrágico en el grupo de pacientes asignados a ticagrelor. El grupo concluye que se recomienda el uso de ticagrelor en combinación con aspirina para los pacientes con SCA (SCASEST, SCACEST y angina inestable) como tratamiento de primera línea hasta por 12 meses.

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

Esta 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 la evaluación de ticagrelor, los investigadores evaluaron este medicamento únicamente basado en los resultados del estudio pivotal del mismo, el ensayo clínico aleatorizado fase III, PLATO del 2009 en el que se comparó ticagrelor versus clopidogrel, ambos coadministrados con aspirina. El detalle del estudio fue evaluado por la Comisión de Transparencia y descrito también en su totalidad por nuestro equipo evaluador en la siguiente sección del presente Dictamen.

La Comisión de Transparencia discutió los resultados de PLATO estableciendo que a) el 15% de los pacientes no culminó su última visita a los 12 meses de tratamiento, b) el 10% de la población total abandonó el estudio, c) una alta proporción de pacientes asignados recibió clopidogrel previo a la aleatorización, d) finalmente para determinar el

impacto de ticagrelor frente a clopidogrel se debe evaluar el beneficio del riesgo frente al riesgo de desarrollar hemorragia.

En esta instancia, la Comisión concluyó que en el tratamiento de SCA, el medicamento ticagrelor solo presenta resultados del estudio PLATO 2009, en los cuales se evidenció una reducción de la incidencia de los componentes primarios del desenlace principal de eficacia a favor de ticagrelor excepto para el componente ocurrencia de ACV. La reducción de mortalidad por cualquier causa en la población total del estudio no pudo ser demostrada, tomando en cuenta el exceso de comparaciones múltiples realizadas para el análisis estadístico. Para los pacientes con inserción de endoprótesis, la incidencia de eventos de trombosis por stent fue menor en el grupo de ticagrelor que en clopidogrel. Sin embargo, sí se observó un mayor riesgo de eventos de sangrado así como mayor incidencia de disnea y arritmia cardíaca.

Brevemente, se consideró relevante mencionar los resultados de eventos adversos de PLATO que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de ticagrelor en comparación a clopidogrel: discontinuación del tratamiento por eventos adversos (7.4% ticagrelor frente a 5.4% clopidogrel; $p < 0.001$), discontinuación del tratamiento por sangrado no relacionado a algún procedimiento (2.9% ticagrelor frente a 1.2%; $p < 0.001$), sangrados mayores y menores sangrado intracraneal no relacionado a un procedimiento (0.3% ticagrelor frente a 0.2% en clopidogrel), de los cuales 11 fueron fatales en el grupo de ticagrelor versus solo uno en el grupo de clopidogrel. También se encontró que hubo mayor sangrado no relacionado a bypass coronario arterial (4.5% ticagrelor frente a 3.8% clopidogrel) y disnea (13.8% para ticagrelor versus 7.8% para clopidogrel; $p < 0.001$).

En base a los resultados mencionados, los investigadores consideraron que el beneficio observado en eficacia es modesto pero clínicamente significativo. Dado el número significativo de pacientes hospitalizados por SCA en Francia, la comisión consideró que "en comparación a clopidogrel, ticagrelor sí ofrece un beneficio adicional, aunque modesto, en términos de mortalidad cardiovascular e infarto al miocardio recurrente. Por lo tanto, se espera una reducción en la morbilidad y mortalidad en la población (del seguro social) pero al costo de un posible aumento en efectos adversos que incluyen riesgo de sangrado, disnea y problemas de arritmia cardíaca que requieran de monitoreo." 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.

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

Resumen de la evaluación de tecnología sanitaria de ticagrelor con el objetivo de recomendar la subvención de ticagrelor al precio solicitado por el fabricante para la prevención de eventos tromboembólicos en SCA. En el sistema sanitario canadiense, Ticagrelor en combinación con aspirina está indicado como una terapia de segunda línea 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, siendo el de primera línea el tratamiento con clopidogrel más aspirina.

Para esta ETS, se evaluaron una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego (no se encontró la referencia), un modelo farmacoeconómico realizado por el fabricante e información provista por los pacientes de desenlaces y problemas relevantes para ellos. De la revisión sistemática, se menciona que solo se incluyó el estudio PLATO 2009 como único ECA en pacientes con SCA (resultados individuales de este ECA serán descritos posteriormente en la siguiente sección del presente dictamen). Con respecto a la información provista por pacientes, se menciona que los pacientes se interesan por resultados como la disminución de mortalidad, la prevención de la recurrencia de eventos coronarios, disminución del riesgo de sangrado excesivo en caso de procedimientos invasivos y la reducción de la productividad y riesgos que el sistema financiero de aseguramiento pueda sufrir a futuro.

El comité evaluador consideró que en base al análisis de la información mencionada, ticagrelor no probó ser superior que clopidogrel en base a los resultados del análisis por sub-grupo incluidos en PLATO para la población de la región norteamericana. Específicamente, la superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel para el desenlace primario compuesto no ha sido demostrada en la población de pacientes norteamericanos. Asimismo, el comité observó que el modelo farmacoeconómico provisto por el fabricante para la evaluación, contiene diversas limitaciones que impidieron una evaluación adecuada de la costo-efectividad de ticagrelor. Seguidamente, el comité recalcó la falta de ECAs adicionales en la población de interés para apoyar el uso de ticagrelor sobre clopidogrel. Finalmente un punto que los canadienses también discutieron fue la adherencia a la terapia ya que ticagrelor debe ser administrado dos veces al día, mientras que clopidogrel solo una vez al día, siendo esto una desventaja para una recomendación a favor de la terapia con ticagrelor. Por lo tanto, el comité evaluador de la CADTH, consideró que no hay suficiente evidencia para sustentar y recomendar la subvención de ticagrelor a un precio mayor que clopidogrel.

iii. Estudios Primarios

Se encontró que la evidencia acerca de la eficacia y seguridad proviene de un único ensayo clínico aleatorizado fase III descrito a continuación.

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

Es el estudio pivotal de ticagrelor "Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)" cuyo objetivo fue valorar la superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel para la prevención de eventos vasculares (muerte por causas vasculares, infarto al miocardio o accidente cerebrovascular) en la población de pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación ST.

El diseño de este estudio es un ensayo clínico aleatorizado fase III de superioridad, multicéntrico, doble-ciego, *double-dummy*, financiado por el laboratorio fabricante de ticagrelor AstraZeneca. Se reclutaron 18,624 pacientes de 862 centros en 43 países de octubre del 2006 a julio del 2008, terminando el periodo de seguimiento en febrero del 2009. Se aleatorizaron a los pacientes 1:1 en los grupos de intervención ticagrelor o clopidogrel, siendo la aleatorización durante las 24 horas siguientes a la presentación de síntomas cardíacos isquémicos y antes de cualquier cirugía o intervención percutánea. Ambos grupos recibieron aspirina concomitante durante toda la duración del estudio. El tratamiento se administró bajo el siguiente esquema: una dosis inicial de 180mg seguida de dos dosis de 90mg al día para el grupo de ticagrelor, mientras que el grupo de clopidogrel recibió una dosis inicial de 300mg seguida de una dosis de 75mg diaria. Los pacientes asignados a clopidogrel que ya venían recibiendo la droga previamente a la aleatorización, continuaron recibiendo la dosis de 75mg diaria. Se continuó este esquema de tratamiento durante un mínimo de 6 meses hasta un máximo de 12 meses, siendo el promedio de intervención 11 meses en la población tratada.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron adultos mayores a 18 años, hospitalizados por sospecha de síndrome coronario agudo (con o sin elevación ST). Se excluyeron pacientes con contraindicación al uso de clopidogrel, terapia fibrinolítica dentro de las 24 horas previas a la aleatorización, con necesidad de anticoagulación oral, con riesgo incrementado de bradicardia y terapia concomitante con un inhibidor o inductor fuerte de citocromo P-450 3A.

Con respecto al análisis estadístico, la población se estratificó según el criterio tratamiento con angioplastia o bypass arterial coronario. Todos los pacientes aleatorizados fueron incluidos en el análisis por intención a tratar (ITT) para la evaluación de desenlaces primarios. Se empleó un modelo proporcional de Cox para el análisis tanto de los objetivos primarios como de los secundarios. El cálculo del número de participantes requeridos se determinó asumiendo una ocurrencia de 1790 eventos, lo cual sería lo necesario para lograr una potencia del 90% y así detectar una reducción de riesgo relativo del 13.5% en el grupo de ticagrelor y un 11% de incidencia en el

grupo de clopidogrel para el objetivo primario a los doce meses de tratamiento. Aquí, es importante enfatizar que el cálculo de la muestra fue realizado para encontrar una reducción del riesgo relativo (RRR) del 13.5% con ticagrelor, lo cual corresponde a una RRR del 11.5% con clopidogrel. La diferencia de efecto entre la nueva terapia con ticagrelor y la terapia estándar con clopidogrel es entonces solo del 2%, con lo cual se evidencia que el objetivo real del estudio es prevenir eventos cardiovasculares del desenlace primario en 2% de la población (o 2 pacientes de cada 100 tratados). Para lograr este objetivo se necesitó reclutar una muestra muy grande de participantes (más de 18 mil) para lograr encontrar diferencias significativas tan pequeñas.

El objetivo principal de eficacia fue definido como la ocurrencia (al año de tratamiento) del primer evento del desenlace compuesto que incluyó muerte por causas vasculares, infarto al miocardio (IM) y/o accidente cerebrovascular (ACV) estimados por curvas Kaplan-Meier. La muerte por causa vascular incluyó muertes cardiovasculares, cerebrovasculares y cualquier muerte en la que no haya una documentación clara de causa no-vascular.

Los objetivos secundarios incluyeron a) el desenlace principal de eficacia aplicado al subgrupo de pacientes con intención de recibir manejo invasivo al momento de aleatorización; b) mortalidad por cualquier causa; c) los componentes primarios del objetivo de eficacia evaluados individualmente; e) eventos de trombosis de stent. Cabe mencionar que para estos desenlaces secundarios se empleó una técnica de análisis jerárquica múltiple (hierarchical-multiple-testing). Así los desenlaces secundarios individuales, fueron analizados uno por uno en orden jerárquico hasta encontrar el primer resultado no-significativo entre los grupos de intervención, tras lo cual se dejó de lado el análisis para los siguientes desenlaces secundarios. Sin embargo es importante resaltar que no se realizaron ajustes a los intervalos de confianza de las diferencias encontradas entre los grupos ticagrelor y clopidogrel, y así controlar el sesgo que pueda surgir producto de las múltiples comparaciones.

El objetivo principal de seguridad fue el tiempo al primer evento de hemorragia mayor. Desenlaces de seguridad secundarios adicionales incluyen sangrado menor, sangrado relacionado y no-relacionado a bypass coronario arterial, disnea, arritmia, bradicardia eventos adversos clínicos no anticipados y tests de laboratorio de seguridad. Aquí también se evaluaron por separado los pacientes que recibieron intervención percutánea coronaria y bypass arterial coronario.

Las características generales de la población constituyó pacientes en su mayoría hombres (71.6%), edad promedio 62 años (15% sobre los 75 años), un 20% de ellos con historia previa de infarto al miocardio y 13.6% historia previa de intervención percutánea coronaria. Del total de pacientes admitidos con SCA, el 38% presentó diagnóstico de SCACEST, el 43% de SCASEST, y el 17% de angina inestable. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes (46%) recibió clopidogrel tras la admisión a hospitalización pero previo a la aleatorización a cualquiera de los dos grupos.

Con respecto a los resultados de eficacia de este estudio, cabe recordar que se trata de un estudio de superioridad en el cual el objetivo principal es probar si ticagrelor es superior a clopidogrel, ambas administradas concomitantemente al ácido acetilsalicílico. En el grupo de ticagrelor, la incidencia del desenlace primario de eficacia (muerte por causas vasculares, IM o ACV) fue menor (9.8%) en comparación con el grupo de clopidogrel (11.7%), también entendido como una reducción absoluta del 1.9% a favor de ticagrelor y una reducción relativa del riesgo de desarrollar el objetivo principal del 16% (RR 0.84; 95% CI [0.77 a 0.92]; $p=0.0003$) al culminar los 12 meses de tratamiento.

Los resultados de los desenlaces secundarios revelaron que ticagrelor fue superior que clopidogrel para dos de los componentes individuales del desenlace compuesto primario de eficacia: 1) la incidencia de muerte por causa vascular ocurrió en el 4.0% de los pacientes con TCA versus 5.1% para CLP (RR 0.79; 95%CI [0.69 a 0.91]; $p=0.0013$) 2) TCA fue superior que CLP en la reducción de riesgo de infarto al miocardio (RR=0.84; 95%CI [0.75 a 0.95]; $p=0.0045$), tras mostrar menor incidencia de este evento en el grupo de TCA (5.8%) versus CLP (6.9%). Sin embargo para el desenlace individual de eventos de ACV, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (1.3% para TCA versus 1.1% para CLP; $p=0.2249$). Más del 60% de los pacientes fueron tratados con angioplastia por inserción de stent. Ticagrelor redujo la incidencia de trombosis de stent en comparación a clopidogrel (1.3% para ticagrelor versus 1.9% para clopidogrel), lo cual significó una reducción del riesgo absoluto del 0.6% (RR 0.67 [95%CI 0.50 a 0.91]; $p=0.009$).

Con respecto a los desenlaces de seguridad se observó mayor discontinuación del tratamiento por eventos adversos en el grupo de ticagrelor (7.4%) frente a clopidogrel (5.4%), lo cual fue estadísticamente significativo ($p<0.001$). También se evidenció mayor frecuencia de discontinuación del tratamiento por sangrado no relacionado a algún procedimiento para los asignados a ticagrelor (2.9%) frente a clopidogrel (1.2%), siendo también estadísticamente significativo ($p<0.001$). Asimismo, el sangrado intracraneal no relacionado a un procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (0.3%; 27 hemorragias en 26 pacientes) que con clopidogrel (0.2%; 14 hemorragias), de los cuales 11 fueron fatales en el grupo de ticagrelor y solo 1 en el grupo de clopidogrel. Las hemorragias fatales relacionadas a bypass arterial coronario fueron similares entre ambos grupos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Con respecto a otros eventos adversos como disnea se observó un 13.8% de incidencia para ticagrelor versus 7.8% para clopidogrel ($p<0.001$).

Es importante enfatizar que los resultados de este estudio deben ser interpretados con cautela. El objetivo primario es un desenlace compuesto en el cual se consideraron eventos de muerte por causas vasculares, IM o ACV lo cual aumenta la probabilidad de encontrar cualquier diferencia estadísticamente significativa. Además no se evaluaron concretamente los desenlaces duros establecidos por nuestra pregunta PICO de interés y que son finalmente los únicos relevantes a tomar en cuenta desde la perspectiva de vista del paciente. Debido las limitaciones mencionadas, los resultados

de PLATO no permiten establecer que la ganancia mínima en eficacia atribuible a ticagrelor es de considerable significado clínico para el paciente ya que no se traducen en desenlaces duros evaluados por nuestra pregunta PICO como lo son mortalidad por cualquier causa, necesidad de revascularización, rehospitalización y calidad de vida.



V. DISCUSIÓN

En la actualidad, el petitorio de Essalud cuenta con la terapia estándar de tratamiento para SCA clopidogrel en combinación con aspirina, terapia que es empleada como primera alternativa de elección para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo. Ticagrelor es un antiplaquetario oral propuesto en el mercado para cubrir el mismo nicho farmacológico que clopidogrel. Al disponer en la institución de clopidogrel, ticagrelor requeriría demostrar ser considerablemente superior en términos de beneficio clínico adicional en el paciente que clopidogrel. Es importante enfatizar que la presente evaluación se enfocó en pacientes que no pueden recibir aspirina concomitantemente, por lo que la pregunta PICO de interés se centra en presentar evidencia que evalúe directamente el uso de ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con contraindicación al uso de aspirina además de poseer riesgo de desarrollar trombosis de stent debido a intervención percutánea.

Así, la presente evaluación de tecnología sanitaria no encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO de interés. Específicamente, se encontraron guías de práctica clínica para el manejo general de SCA (SCASEST y SCACEST), sin embargo ninguna menciona recomendaciones para el manejo de los casos de alergia a la aspirina o del cambio de la terapia combinada a una monoterapia en el tratamiento de SCA.

La evidencia encontrada, aunque indirecta para la pregunta PICO establecida, recae en un solo ensayo clínico aleatorizado, el estudio de superioridad PLATO de Wallentin et al. 2009. Tomando en cuenta los resultados de eficacia de PLATO, cabe observar que 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 del riesgo del 1.9%, es decir que menos de 2 pacientes por cada 100 tratados al año podrían prevenir sufrir eventos del desenlace primario al recibir la terapia con ticagrelor versus clopidogrel. Incluso al evaluar individualmente los componentes de este desenlace primario (tal como lo realizó la ETS de NICE), las diferencias entre los grupos ticagrelor y clopidogrel son, aunque favorables para ticagrelor, siempre menores al 2%. En especial en el sub-grupo de pacientes tratados con angioplastia por inserción de stent, también se observó una diferencia mínima menor al 1% , es decir que de 0 a 1 paciente al año por cada 100 tratados con inserción de stent, podría evitar el riesgo de desarrollar trombosis de stent con ticagrelor frente a clopidogrel.

Es importante enfatizar que el cálculo de la muestra fue realizado para encontrar una diferencia de efecto entre la nueva terapia con ticagrelor y la terapia estándar con clopidogrel de solo el 2%, con lo cual se reclutó una muestra muy grande de participantes para lograr encontrar diferencias significativas tan pequeñas. También es

importante mencionar que el objetivo primario es un desenlace compuesto en el cual se consideraron eventos de muerte por causas vasculares, IM o ACV lo cual aumenta la probabilidad de encontrar cualquier diferencia estadísticamente significativa. NICE criticó que la utilidad de los componentes individuales del desenlace difería en importancia para el paciente. Asimismo, el desenlace fue inconsistente en la frecuencia de ocurrencia de sus componentes individuales, sus magnitudes y direcciones. Además no se evaluaron concretamente los desenlaces duros establecidos por nuestra pregunta PICO de interés, los cuales finalmente marcan la diferencia con respecto a la sobrevida y mejora en la calidad de vida del paciente. Debido a las limitaciones mencionadas, los resultados de PLATO no permiten establecer que la ganancia mínima en eficacia atribuible a ticagrelor es de relativo significado clínico desde la perspectiva del paciente traducido en los desenlaces mortalidad por causas vasculares, necesidad de revascularización, rehospitalización y calidad de vida.

Un aspecto de interés tiene que ver con el rol de la aspirina en la terapia combinada. El estudio PLATO presenta resultados mínimamente favorables para el grupo de ticagrelor más aspirina frente a clopidogrel más aspirina, esta pequeña diferencia entre tratamientos podría deberse al efecto adicional de la aspirina en la intervención por un fenómeno de interacción sinérgica de modesto tamaño. Por lo tanto, no es posible concluir con la evidencia actualmente disponible que la eficacia de ticagrelor como terapia combinada es la misma que la de ticagrelor como monoterapia. La eficacia y seguridad de terapias antiplaquetarias que excluyan la combinación con aspirina no han sido claramente establecidas ni existe un consenso de expertos a nivel internacional que indiquen el cambio a una monoterapia con ticagrelor.

Finalmente, se debe resaltar que se evidenció una mayor incidencia de eventos adversos (i.e. discontinuación del tratamiento, discontinuación del tratamiento por sangrado, sangrado intracraneal) en el grupo de ticagrelor y observados por la ETS de la HAS son clínicamente relevantes, y algunos de ellos como el riesgo de sangrado, de importante preocupación por parte de los pacientes participantes de la ETS realizada por la CADTH. Se debe considerar asimismo, la magnitud de adherencia a la terapia, ya que ticagrelor debe ser administrado dos veces al día, mientras que clopidogrel solo una vez al día, siendo esto una desventaja para una recomendación a favor de ticagrelor. Así, en el balance beneficio-riesgo de ticagrelor como monoterapia, el beneficio clínico mínimo que ticagrelor ofrece junto con aspirina al paciente para la prevención de muerte en síndrome coronario agudo, genera dudas sobre su beneficio neto por encima de clopidogrel, especialmente ante la enorme diferencia de costos (costo anual de ticagrelor por paciente es 56 veces mayor que clopidogrel). Esto limita seriamente la posibilidad de recomendar el uso de este medicamento sobretodo en el contexto en el que se cuenta aún con una alternativa de similar eficacia (clopidogrel) en el Petitorio Farmacológico de Essalud.

VI. CONCLUSIONES

- La pregunta PICO de interés se centra en presentar evidencia que evalúe directamente el uso de ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con contraindicación al uso de aspirina además de poseer riesgo de desarrollar trombosis de stent debido a intervención percutánea.
- En la actualidad, el petitorio 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 síndrome coronario agudo. Ticagrelor requiere demostrar un beneficio clínico considerablemente superior como monoterapia para el paciente no cubierto por clopidogrel.
- No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO de interés. Específicamente, se encontraron guías de práctica clínica para el manejo general de SCA (SCASEST y SCASEST), sin embargo ninguna menciona recomendaciones para el manejo de los casos de alergia a la aspirina o del cambio de la terapia combinada a una monoterapia en el tratamiento de SCA.
- La evidencia encontrada, 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 terapia combinada ticagrelor más aspirina mostraron una incidencia del desenlace primario menor (9.8%) en comparación con el grupo de clopidogrel (11.7%), al culminar los 12 meses de tratamiento. Esto evidencia que la diferencia entre ambos tratamientos es menor al 2%, es decir que menos de 2 pacientes por cada 100 tratados al año, lograrían prevenir eventos del desenlace primario (muerte por causas vasculares, infarto al miocardio o accidente cerebrovascular)
- 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, la diferencia entre ambos es del 0.6%, es decir que de 0 a 1 paciente por cada 100 tratados con inserción de stent al año, podría evitar el riesgo de desarrollar trombosis de stent al recibir ticagrelor en lugar de clopidogrel.
- Con respecto a los desenlaces de seguridad, el estudio PLATO presentó resultados de mayor incidencia de discontinuación del tratamiento por eventos adversos (ticagrelor 7.4%; clopidogrel 5.4%), y discontinuación del tratamiento

por sangrado (ticagrelor 2.9%; clopidogrel 1.2%). Asimismo, el sangrado intracraneal fue más frecuente con ticagrelor (0.3%; 27 hemorragias en 26 pacientes) que con clopidogrel (0.2%; 14 hemorragias), de los cuales 11 fueron fatales en el grupo de ticagrelor y solo 1 en el grupo de clopidogrel.

- En el balance riesgo- beneficio de ticagrelor, el beneficio clínico mínimo que la terapia con ticagrelor (2% anual) habla de un beneficio neto muy modesto frente a clopidogrel, lo que añadido a los riesgos de eventos adversos, la adherencia a la terapia, y la diferencia de costo 56 veces mayor, no permite establecer que las ganancias atribuibles al ticagrelor son de relativo significado clínico desde la perspectiva del paciente como lo son disminución de mortalidad por causas vasculares, prevenir la necesidad de revascularización, evitar la rehospitalización y mejorar la calidad de vida. Esto limita seriamente la posibilidad de recomendar el uso de este medicamento sobretodo en el contexto en el que se cuenta aún con una alternativa de similar eficacia (clopidogrel) en el Petitorio Farmacológico de Essalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de Ticagrelor como monoterapia de primera línea en pacientes con síndrome coronario agudo, intervención percutánea e intolerancia a la aspirina.



VII. RECOMENDACIONES

La desensibilización a la aspirina puede ser considerada dependiendo del tipo de reacción alérgica. Adicionalmente, según la opinión de expertos en cardiología, la condición de alergia a la aspirina no es razón suficiente para cambiar de una monoterapia con clopidogrel a una monoterapia con ticagrelor. Así, clopidogrel continua siendo el tratamiento de elección en este tipo de pacientes.

Se necesitan ECAs adicionales en la población de interés para apoyar el uso de ticagrelor como monoterapia de primera línea sobre clopidogrel. El grupo evaluador estará atento a la nueva evidencia disponible que evalué el uso de ticagrelor como monoterapia de primera línea en la población de pacientes mencionada.



VIII. 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. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). *Circulation*. 2012, Vol. 126, pp. 875-910.
5. Vandvik, P O, Lincoff, A M and Gore, J M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012, Vol. 141, 2 Suppl, pp. e637S-668S.
6. 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.
7. Agencia Europea de Medicamentos. Assessment Report for Brilique. [Online] Setiembre 2010, 23. [Cited: Julio 20, 2016.] EMA/7143/2011.
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 treatment 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.
14. 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.

