



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 039-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE TRIMETAZIDINA 35MG EN PACIENTES ADULTOS
CON CARDIOPATIA ISQUEMICA REFRACTARIA Y NO TRIBUTARIOS A
REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA PERCUTÁNEA O QUIRÚRGICA**



**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

Junio, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-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 Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.



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 Trimetazidina 35 mg en pacientes adultos con cardiopatía isquémica refractaria y no tributarios a revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
ANSM	Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos de Salud de Francia
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EMA	Agencia de Medicamentos Europea
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GCP	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HAS	Alta Autoridad de Salud de Francia
MA	Meta-Análisis
MD	Diferencia Promedio
MR	Liberación Modificada
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
OR	Razón de Momios u Odds Ratio
RS	Revisión Sistemática
SCC	Sociedad Canadiense de Cardiología
SMC	Consortio Escocés de Medicinas
SMD	Diferencia Promedio Estándar



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 BUSQUEDA	11
B. TERMINOS DE BUSQUEDA	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	15
i. GUIAS DE PRACTICA CLINICA	15
ii. REVISIONES SISTEMATICAS	16
iii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA	24
V. DISCUSION	29
VI. CONCLUSIONES	32
VII. RECOMENDACIONES	33
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria acerca de la eficacia y seguridad del fármaco Trimetazidina 35mg para el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica refractaria y no tributarios a revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica.
- La angina pectoris estable es el principal síntoma de la cardiopatía isquémica severa e involucra un síndrome clínico de dolor o presión crónica en el pecho, el cual puede afectar drásticamente la calidad de vida del paciente. El tratamiento tradicional de primera línea para la reducción de la frecuencia de episodios de angina consiste en terapia óptima con beta-bloqueadores, antagonistas de calcio y nitratos de acción prolongada entre otros. El objetivo de estas terapias es detener o minimizar los síntomas de incomodidad causadas por la angina, mejorando así la calidad de vida del paciente, morbilidad y mortalidad a largo plazo. Sin embargo, existen pacientes cuya condición clínica no haya sido controlada adecuadamente por los agentes anti-angínicos mencionados o que son intolerantes a ellos.
- El medicamento Trimetazidina (Vastarel®, Laboratorios Servier) es un anti-angínico inhibidor parcial de la oxidación de ácidos grasos, que inhibe la enzima β -Ketoacil-CoA tiolasa en el proceso de oxidación de ácidos grasos en las células. A través de este mecanismo de acción, trimetazidina (TMZ) incrementaría la oxidación de la glucosa y por ende la eficiencia en condiciones de insuficiencia cardíaca como lo es la cardiopatía isquémica severa. TMZ ha sido propuesto como monoterapia, así como agente concomitante a otros anti-angínicos en pacientes refractarios a tratamiento con terapia óptima, siendo el esquema de terapia combinada, la intervención de interés del presente dictamen.
- Se encontraron dos guías de práctica clínica de baja calidad metodológica, en cuyas recomendaciones no está establecido con evidencia contundente que el uso de TMZ es recomendable para el tratamiento de pacientes con angina estable. Los resultados de las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados evidencian que TMZ no ha demostrado ser superior a otros agentes anti-angínicos como monoterapia de primera línea. Sin embargo, se encontró evidencia que indica que el tratamiento con TMZ como medicamento añadido a terapias óptimas como beta-bloqueadores, calcio-antagonistas y nitratos es mínimamente más eficaz que el uso exclusivo de dichos agentes en esquema combinado.



- La limitada eficacia de TMZ en terapia combinada, fue evaluada para desenlaces blandos y no relevantes para la pregunta de evaluación propuesta en el presente dictamen. No existen a la actualidad, estudios que evalúen desenlaces duros y clínicamente importantes desde la perspectiva del paciente. La evidencia disponible a la fecha, no ha demostrado que TMZ añadido a otras terapias óptimas concomitantes, genera un cambio clínicamente significativo en la limitación de actividades físicas ordinarias que comprometen la calidad de vida del paciente con cardiopatía isquémica refractaria.
- El beneficio mínimo de esta terapia combinada fue balanceado contra los riesgos de desarrollar eventos adversos serios como síndromes de Parkinson y desórdenes motores. El equipo evaluador concluyó que el beneficio otorgado no es de suficiente magnitud en términos de mejora clínica desde la perspectiva del paciente como para contrarrestar el riesgo de desarrollar eventos adversos neurológicos como síndrome de Parkinson y desordenes motores severos.
- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de Trimetazidina 35mg para el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica refractaria y que no son tributarios a revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica. El presente Dictamen Preliminar tiene vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.

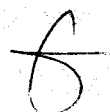




II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria acerca de la eficacia y seguridad del medicamento Trimetazidina 35mg para el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica refractaria y no tributarios a revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica.

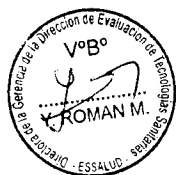
Así, el Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Pesheira Carrillo”, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de Trimetazidina según la siguiente pregunta PICO:



P	Pacientes con cardiopatía isquémica y angina estable sintomática severa (clasificación canadiense III o IV) Terapia optima con nitratos, calcio-antagonistas y beta bloqueadores. No tributarios de ser beneficiados mediante revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica
I	Trimetazidina MR 35mg BID vía oral
C	Terapia de soporte con nitratos, calcio-antagonistas y beta-bloqueadores
O	Mejora de clase funcional a clase I o II Mejora de calidad de vida

Luego de reuniones técnicas con el médico asistencial del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Pesheira Carrillo”, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron 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	Pacientes con cardiopatía isquémica refractaria definida como angina estable sintomática severa (clasificación canadiense ¹ III o IV) que reciben concomitantemente terapia óptima con nitratos, calcio – antagonistas y beta bloqueadores (a dosis máximas tolerables) y no tributarios de revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica
I	Trimetazidina 35 mg, liberación prolongada (MR), vía oral, dos veces al día (BID)
C	Terapia de soporte con nitratos, calcio-antagonistas y beta bloqueadores
O	<p>Desenlaces Primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio en clase funcional a clase I o II de la clasificación canadiense¹ - Cambio en la calidad de vida: test de Seattle Angina Questionnaire (calidad física, emocional y global), evaluados a los 6 meses de tratamiento - Eventos adversos: mortalidad <p>Desenlaces Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia de eventos de angina asociado a <ul style="list-style-type: none"> o 1) prolongación del tiempo al infradesnivel en prueba de esfuerzo o o 2) porcentaje de isquemia en estudio de imágenes en perfusión miocárdica



¹ **Grado I** - actividad física ordinaria no causa angina como subir escaleras y caminar. Episodios de angina con ejercicio rápido o prolongado en el trabajo o de recreación.

Grado II - Pequeña limitación de actividades ordinarias: caminar o subir escaleras rápidamente y después de comer, caminar cuesta arriba o durante pocas horas al despertar. Caminar más de dos cuerdas sin elevación y subir más de un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales.

Grado III - Marcada limitación de actividad física ordinaria: caminar una o dos cuerdas sin elevación y subir más de un piso de escaleras a paso normal.

Grado IV - Inhabilidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin distrés, el síntoma de angina puede presentarse incluso en estado de reposo.

B. ASPECTOS GENERALES

La angina pectoris estable es un síndrome clínico de dolor, presión o molestia temporal en el pecho pudiéndose extender a la mandíbula, hombro, espalda o brazo. Es la manifestación clínica más común de la cardiopatía isquémica, la cual es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Los factores pronósticos más importantes de la angina pectoris son la función sistólica ventricular y clase funcional además de comorbilidades como la diabetes mellitus y la enfermedad vascular periférica (1).

El tratamiento tradicional para la reducción de la frecuencia de episodios de angina pectoris estable, incluye beta-bloqueadores (como terapia de primera línea), antagonistas de calcio, nitratos de acción prolongada, nicorandil y molsidomine cuyo mecanismo de acción reduce el ritmo cardíaco y presión arterial al incrementar la producción de ATP a través del refuerzo de circulación sanguínea. El objetivo de estas terapias es detener o minimizar los síntomas de incomodidad causadas por la angina, mejorando así la calidad de vida del paciente, morbilidad y mortalidad a largo plazo (2). Sin embargo, existen pacientes cuya condición clínica no haya sido controlada adecuadamente por los agentes anti-angínicos mencionados o que son intolerantes a ellos, en cuyo caso se habla de una angina refractaria.

Cuando la angina es refractaria, se convierte en una enfermedad que afecta drásticamente la calidad de vida del paciente, ya que estos sufrirán de episodios de dolor recurrentes prolongados, un estado de salud pobre, estrés psicológico, restricciones para realizar actividades ordinarias e inhabilidad de autogestionarse. La proporción de pacientes que padecen esta condición va en aumento a nivel mundial con un estimado de 50,000 casos nuevos por año en los Estados Unidos y entre 30,000 y 50,000 en el continente europeo (3).



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El medicamento Trimetazidina (Vastarel®, Laboratorios Servier) es un anti-angínico, inhibidor parcial de la oxidación de ácidos grasos, con fórmula química Trimetazidina-1-(2,3,4 trimetoxi benzil)-piperazina dihidroclorido, que inhibe la enzima β -Ketoacil-CoA tiolasa, la cual forma parte del proceso de oxidación de ácidos grasos en las células (4).

El mecanismo de acción está basado en observaciones en modelos animales; al inhibir una enzima en el proceso de oxidación de ácidos grasos, la Trimetazidina (TMZ) incrementaría la oxidación de la glucosa y por ende la eficiencia del músculo cardíaco en condiciones de insuficiencia. Esto se debe a que un corazón con insuficiencia cardíaca, disminuye su producción de energía por oxidación de la glucosa, conllevando a un déficit de energía debido al incremento de producción de ácido láctico y protones, lo cual genera un déficit en la eficiencia cardíaca. Así, una de las maneras de incrementar la eficiencia cardíaca, es aumentar la producción de energía por oxidación de glucosa o disminuir la producción de energía por oxidación de ácidos grasos, siendo este último camino el mecanismo de acción de TMZ. Se le ha atribuido además la propiedad de tener un efecto directo en la función ventricular izquierda al preservar altos niveles de energía de fosfato intracelular en células del miocardio (4).

Su autorización en el mercado europeo se inició en 1978 en su presentación como comprimidos recubiertos de 20mg. Un año después (1979), se autorizó la presentación de solución oral en gotas de 20mg/ml y su versión de comprimidos recubiertos de liberación modificada (MR) de 35mg fue aprobado por la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) en el 2001. La autorización incluyó el uso de TMZ como a) tratamiento profiláctico de episodios de angina pectoris, b) para el tratamiento sintomático complementario para vértigo y tinnitus/acúfenos y c) como tratamiento complementario para decadencia de agudeza visual y de la pérdida de agudeza visual y las alteraciones del campo visual por problemas vasculares (5). En el Perú, según la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID), el mercado cuenta con registro sanitario de TMZ bajo la siguiente presentación:

Marca Registrada	Dosis	Presentación	Precio en S/. por unidad ²
Vastarel® ³	35mg	Comprimido recubierto de liberación prolongada	S/. 1.91 – S/.2.68

² El precio se presenta en rangos, ya que depende del laboratorio titular y la farmacia de venta

³ Precio de venta en el sector privado del Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta>

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de TMZ 35mg en pacientes con angina estable sintomática severa que han recibido terapia óptima con nitratos, calcio – antagonistas y beta bloqueadores en dosis máximas tolerables y no son tributarios de ser beneficiarios mediante revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica. Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), la EMA y la 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, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.



B. TERMINOS DE BUSQUEDA

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:

- Trimetazidine/Trimetazidina
- Stable angina

- beta blockers, nitrates, calcium antagonists
- revascularization

Terminos MeSH:

- Angina, Stable/drug therapy
- Angina, Stable/physiopathology
- Recovery of Function/drug effects
- Recovery of Function/physiology

- Trimetazidine/pharmacology
- Trimetazidine/therapeutic use
- Vasodilator Agents/pharmacology
- Vasodilator Agents/therapeutic use

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de evidencia científica que evalúe TMZ 35mg en pacientes con angina estable sintomática severa que han recibido terapia óptima con nitratos, calcio – antagonistas y beta bloqueadores en dosis máximas tolerables y no son tributarios de ser beneficiarios mediante revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica.

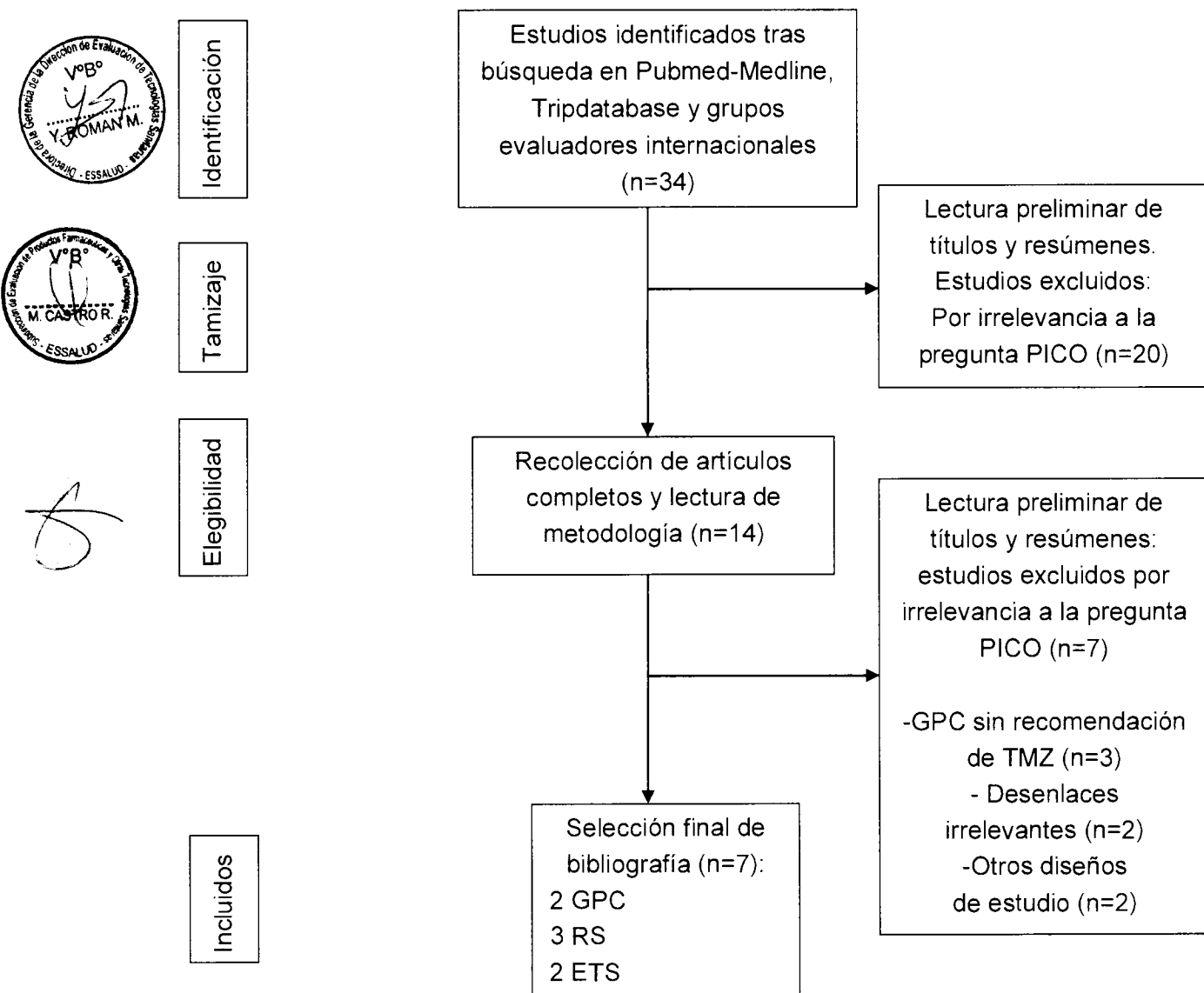
De esta manera, se priorizó la revisión de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica y que cuenten con una descripción de la elaboración de las recomendaciones emitidas, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de mejor calidad metodológica que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En caso las revisiones sistemáticas exhiban gran heterogeneidad entre los estudios, que no permita observar el verdadero efecto de interés para la pregunta PICO, se extraerán los estudios primarios para ser analizados individualmente. De no encontrarse estos ensayos clínicos aleatorizados, se recurrirá a los estudios observacionales, revisiones narrativas, y revisiones UpToDate para su posible inclusión en esta evaluación.



IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica se encontró evidencia que sustenta la eficacia y seguridad de TMZ 35mg en pacientes con angina estable sintomática severa que han recibido terapia óptima con nitratos, calcio – antagonistas y beta bloqueadores a dosis máximas tolerables y no son tributarios de ser beneficiarios mediante revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica.

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se encontró evidencia acerca de la eficacia y seguridad de TMZ 35mg en pacientes con angina estable sintomática severa que han recibido terapia óptima con nitratos, calcio – antagonistas y beta bloqueadores a dosis máximas tolerables y no son tributarios de ser beneficiarios mediante revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica.

Guías de Práctica Clínica (GPC): Se consideraron solo las guías de la Sociedad Cardiovascular Canadiense 2012, y la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2013. Existen guías para el manejo de pacientes con angina estable como la ACC/AHA/ACP 1999, SIGN 2007, NICE 2011, sin embargo, ninguna de estas guías emitió recomendaciones acerca del uso de TMZ como tratamiento para la angina estable o subdiagnósticos de esta condición, por lo que no pudieron ser consideradas para el presente dictamen.

Revisiones Sistemáticas (RS): Se encontraron la RS Cochrane de Ciapponi et al., 2005, la RS con network meta-análisis de Danchin et al., 2011 y la RS con meta-análisis de Peng et al., 2014.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): Se encontraron y describieron el Reporte de Re-evaluación de Vastarel® del Comité de Transparencia de la Alta Autoridad de Salud (HAS) de Francia, del 2011 y el Reporte de Evaluación de la autorización comercial de Trimetazidina por Agencia de Medicamentos Europea (EMA), del 2012

Estudios Primarios: No se encontraron estudios primarios adicionales que no hayan sido incluidos en las guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas evaluadas, ni ensayos publicados posteriores a las búsquedas de dichas revisiones que evalúen la pregunta PICO de interés. Tampoco se encontraron estudios no-publicados o en proceso que actualmente hayan evaluado TMZ en nuestra población PICO de interés.



8

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

I. GUIAS DE PRACTICA CLINICA

McGillion et al 2012: Documento de recomendación como Guía de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (3)

Esta guía, actualizada de su versión en el 2009, tuvo el objetivo de proveer pautas para el manejo de pacientes con angina refractaria en colaboración con la Sociedad Canadiense de Dolor. Con respecto al uso del medicamento TMZ, los autores consideraron la evidencia presentada por la revisión Cochrane de Ciapponi et al., 2005 que será descrita más adelante. La evidencia disponible sugiere que TMZ podría ser efectivo en el tratamiento de síntomas de angina refractaria ya sea solo o en terapia de combinación con otros agentes anti-angínicos. Sin embargo, se enfatiza que se necesitan más ensayos clínicos de buena metodología que evalúen el seguimiento de pacientes a largo plazo, así como el riesgo de mortalidad y eventos adversos y el impacto de TMZ en el estado funcional del paciente. Solo así se podría estimar la verdadera eficacia de TMZ antes de ser recomendada para el tratamiento de angina refractaria.

Los autores concluyeron que dada la escasa información clara y contundente acerca de la eficacia, riesgo de mortalidad y eventos adversos de TMZ, la calidad de la evidencia disponible fue calificada de bajo grado según la evaluación con *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Por lo tanto, la guía indica que aún se necesitan ensayos clínicos aleatorizados robustos y de adecuada potencia, con un largo periodo de seguimiento para examinar más definitivamente los efectos anti-angínicos, el riesgo de mortalidad y eventos adversos asociados a TMZ antes de recomendar este medicamento como terapia para angina refractaria.

Montalescot & Sechtem 2013: Documento de recomendación como Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (6)

Es una guía para el manejo de pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad coronaria aguda: a) con angina pectoris estable u otros síntomas relacionados a enfermedad coronaria como disnea; b) pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria sintomática obstructiva o no-obstructiva confirmada que se han vuelto asintomáticos a través de tratamiento y necesitan seguimiento continuo; c) pacientes que reporten síntomas por primera vez y han sido determinados en condición crónica estable. Por ende, el enfoque de esta guía es amplio, desde pacientes asintomáticos hasta pacientes en condición estable de enfermedad coronaria.



Específicamente con respecto al tratamiento con TMZ, la guía considera su uso como terapia de segunda línea, siendo la clase de la recomendación IIb, es decir que su uso y eficacia no están bien establecidos por evidencia científica ni opinión de expertos. El nivel de evidencia es B, indicando que la data es derivada de un solo ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios observaciones no aleatorizados.

La indicación mencionada en esta guía es que TMZ (35mg dos veces al día) puede ser administrada junto con un beta-bloqueador (ej.: atenolol), ya que se mejoraría la isquemia miocárdica inducida por esfuerzo según la revisión de la Agencia de medicamentos europea (EMA) en junio del 2012 (7), la cual será descrita posteriormente. Existe contraindicación para los pacientes con Parkinson y desordenes motores. Sin embargo, este medicamento no ha sido evaluado aún en un estudio con grandes poblaciones de participantes.

Los mayores efectos secundarios incluyen malestar gástrico, náuseas, dolor de cabeza, y desordenes motores. Las contraindicaciones incluyen alergia, enfermedad de Parkinson, desordenes motores y temblores e insuficiencia renal. No se reportan interacciones con otras drogas. Como parte de las precauciones se indica insuficiencia renal moderada y especial cuidado en pacientes ancianos.

Las pautas para la elaboración de la guía no se describieron en la misma, sino que se encontraron anexadas a la página web de la sociedad europea de cardiología. Tras la revisión de las mismas, se observó que solo se cuenta con un flujograma de quince pasos en los que se describe vagamente, el proceso de elaboración de recomendaciones. No se sigue una metodología AGREE, ni se describe el proceso de evaluación de calidad de evidencia, a pesar que la guía si cuenta con niveles y grados de fuerza de las recomendaciones. Por lo tanto, no es posible considerar las recomendaciones emitidas por este documento.

ii. REVISIONES SISTEMATICAS

Ciapponi, et al., 2005 (8) - Es una revisión sistemática Cochrane con meta-análisis cuyo objetivo fue determinar los efectos de TMZ en el tratamiento de angina pectoris como monoterapia o como terapia combinada en comparación con placebo u otros medicamentos anti-angínicos.

En esta revisión se buscaron estudios hasta octubre del 2003, en los que se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciegos, paralelos o cross-over en pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con historia de angina estable (definida como síntomas o parámetros isquémicos al menos durante un mes, y confirmado por tests de esfuerzo al comienzo y al final del periodo de pre-selección). Las intervenciones consistieron en monoterapia (i.e. TMZ versus placebo o TMZ versus otro anti-angínico), así como, de terapia combinada (i.e. TMZ mas anti-angínico versus placebo más anti-



angínico o TMZ mas anti-angínico versus anti-angínico mas anti-angínico). Con respecto a los tratamientos específicos incluidas en los estudios de evaluación de terapia combinada, estos incluyeron Diltiazem, Nifedipina, Propanolol, Penilamina, e Isosorbide mononitrato. Los desenlaces principales fueron mortalidad global (proporciones), mortalidad cardiovascular (proporciones), eventos cardiovasculares (proporciones), calidad de vida (escalas, diferencia en promedios), número de episodios de angina por semana (diferencia de promedios), uso de nitroglicerina por semana (diferencia de promedios). Como desenlace secundario se consideró además el tiempo para la aparición de 1mm de la depresión ST durante el test de esfuerzo (diferencia de promedios estandarizada).

La revisión incluyó 23 ensayos clínicos aleatorizados doble ciegos, controlados con placebo para un total de 1378 pacientes, en su mayoría varones (90% del total de pacientes) y edades entre 50 y 75 años. Con respecto a la calidad de los estudios incluidos, 5 estudios del total seleccionado alcanzaron el puntaje máximo en la escala de Jadad (muy bajo riesgo de sesgo), 4 estudios presentaron calidad moderada de evidencia con un puntaje de Jadad 4. Dos estudios fueron considerados de baja calidad, por lo que solo se incluyeron en el análisis de desenlaces de seguridad y los 11 restantes fueron también de calidad moderada a baja. El estudio de mayor peso (Szwed et al., 2001 (9) ; 347 pacientes) obtuvo buena calidad y rigor metodológico tras la evaluación. Los resultados de los desenlaces de eficacia y seguridad se presentaron en efectos de diferencias promedio (MD) y diferencias promedio estandarizadas (SMD). Estos resultados se describen a continuación según los diferentes esquemas de tratamiento.

Eficacia

TMZ monoterapia versus placebo

Se observó que TMZ redujo el número de ataques semanales de angina (5 estudios; 143 participantes; efecto MD -1.18) siendo este resultado estadísticamente significativo (95% CI -2.12 a -0.25, $p=0.01$) y sin heterogeneidad considerable ($I^2=39.6\%$; $p=0.17$). También redujo el consumo semanal de tabletas de nitroglicerina (4 estudios; 139 participantes; MD -1.68) siendo esto estadísticamente significativo (95% CI -2.93 a -0.43; $p=0.008$) y presentando cierta heterogeneidad ($p=0.07$; $I^2=58\%$). Sin embargo, en la prolongación del tiempo al infradesnivel en prueba de esfuerzo, los datos fueron aportados solo por un estudio de 32 participantes (efecto SMD 0.32) y el resultado no fue significativo estadísticamente (95% CI -0.38 a 1.03; $p=0.37$).

TMZ monoterapia versus otro anti-angínico

Para este esquema de tratamiento solo se evaluaron tres estudios en total y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los desenlaces de eficacia.

[TMZ + otro anti-angínico] versus [placebo + otro anti-angínico]

Se observó que TMZ redujo el número de ataques semanales de angina (7 estudios; 549 participantes; MD -1.71) siendo este resultado estadísticamente significativo (95% CI -2.75 a -0.66; $p=0.001$) y sin heterogeneidad considerable ($I^2=47.2\%$; $p=0.09$). También redujo el consumo semanal de tabletas de nitroglicerina (4 estudios; 139 participantes; MD -1.33) siendo esto estadísticamente significativo (95% CI -2.38 a -0.27; $p=0.01$) y sin presentar heterogeneidad ($I^2=45.2\%$; $p=0.12$). Finalmente, se observó un cambio favorable en la prolongación del tiempo al infradesnivel en prueba de esfuerzo (SMD 0.32 segundos) con significancia estadística (95% CI 0.15 a 0.48; $p=0.0002$) y sin heterogeneidad significativa ($I^2=0\%$; $p=0.61$).



[TMZ + otro anti-angínico] versus [otro anti-angínico + otro anti-angínico]

Para este esquema de tratamiento un estudio (Michaelidis et al 1997 (10)) evaluó los desenlaces de episodios de angina semanal y uso de nitratos. Se observó que TMZ más propranolol redujo el número de ataques de angina con un MD -1.30 siendo el resultado estadísticamente significativo (95% CI -22.28 a -0.32; $p=0.009$), en comparación con isosorbide dinitrato y propranolol. El uso de nitratos fue asimismo menor en un -1.30 siendo esto también estadísticamente significativo (95% CI -2.18 a -0.42; $p=0.004$). Seguidamente, dos estudios (Hanania et al., 2002 (11) y Michaelidis et al., 1997) evaluaron el efecto de TMZ con nitratos frente a isosorbide más propranolol para el desenlace de prolongación del tiempo al infradesnivel. Este último desenlace de eficacia, bajo esta comparación, es el único que fue de interés para nuestra pregunta PICO, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



Seguridad

Los eventos adversos (EA) más frecuentes asociados a la terapia con TMZ en los tres estudios más grandes (Guillaumet 1982, Swed 1997 y Drobinsky 1985; $n=2026$ pacientes en total) fueron malestares gástricos incluyendo náuseas y vómitos, sensación de boca seca y bochornos, dolor de cabeza, diarrea o distensión, alteraciones del sueño y cansancio. Los estudios no clasificaron los EA en magnitud o severidad como leves, moderados o severos. Se presentan los estimados ponderados de TMZ en monoterapia y terapia combinada.

Se observó que para la comparación TMZ versus placebo, el efecto OR tanto para abandono del estudio como para eventos adversos por TMZ no fue estadísticamente

significativo. Con respecto a la comparación TMZ versus otro anti-angínico, se midieron los mismos desenlaces que en la comparación anterior con placebo. Hubo menor número de pacientes que abandonó el estudio por EA en el grupo TMZ en comparación con otro anti-angínico (3 estudios y 448 pacientes; OR 0.23) siendo el resultado estadísticamente significativo (95% CI 0.08 a 0.69; $p=0.008$) y sin presencia de heterogeneidad ($p=0.55$; $I^2=0\%$). La probabilidad de desarrollar un evento adverso, fue mayor en el grupo de TMZ frente a otro anti-angínico (4 estudios con 448 sujetos; OR 0.42) lo cual fue estadísticamente significativo (95% CI 0.25 a 0.70; $p=0.008$) y también con heterogeneidad significativa ($I^2=59\%$; $p=0.06$).

La calidad de esta revisión sistemática fue buena, habiendo definido claramente la metodología completa de elaboración. Con respecto a la interpretación y evaluación de los resultados expuestos, es importante considerar que si bien esta revisión sistemática mostró que existen cambios significativos en eficacia en el grupo de TMZ frente a placebo (independientemente del esquema en monoterapia o combinada), no se encontró una interpretación clara de los efectos (expresados en diferencias promedio o MD) en términos clínicamente comprensibles (i.e.: aumento de resistencia en segundos en prueba de esfuerzo). Esto se debió a que las mediciones de los desenlaces difirieron considerablemente entre los estudios, por lo que fue necesario estandarizar la medición de los resultados de todos estos desenlaces. Basado en los estimados obtenidos, solo se puede estipular que el beneficio de la terapia con TMZ es mínimo, ya que a pesar que las diferencias encontradas a favor de TMZ son estadísticamente significativas, los intervalos de confianza son amplios (ej. 95% CI -22.28 a -0.32) y fueron estimados en una muestra pequeña (aproximadamente 1300 participantes), lo cual se traduce en un tamaño de efecto con limitada importancia clínica.

Por lo tanto, se desconoce si el beneficio de la terapia con TMZ es de suficiente magnitud en términos clínicos de resolución de síntomas de angina y si repercutirían en una mejora considerable en la calidad de vida del paciente. A este beneficio limitado en eficacia se le añadiría una mayor probabilidad de desarrollar EA frente a otras terapias anti-angínicas de soporte como beta-bloqueadores, calcio-antagonistas y/o nitratos. Por último, cabe resaltar que los investigadores reportan que no se encontró suficiente data que compare el efecto de TMZ en desenlaces duros de alta importancia clínica y que son a su vez de interés para nuestra pregunta PICO tales como mortalidad, eventos adversos serios (cardiovasculares) y calidad de vida. Es por esta razón que solo se obtuvieron resultados de eficacia en parámetros clínicos como ataques de angina y consumo de nitratos semanales, así como en el parámetro ergométrico más importante (según la GPC ACC/AHA 2002) que es el tiempo de prolongación al infradesnivel. De estos desenlaces, solo el último fue de interés secundario en nuestra pregunta de evaluación del presente Dictamen, para el cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



Danchin et al.,2011 (12) – En este estudio, los investigadores buscaron analizar a través de comparaciones indirectas en un Network-Meta-Análisis (NMA), la eficacia relativa de tratamientos como TMZ frente a otras alternativas terapéuticas de combinación como las reductoras de ritmo cardíaco.

Se realizó una búsqueda en Medline y Embase hasta mayo del 2010, incluyendo estudios de diseño aleatorizado, controlado, doble-ciegos o ciego-simple, de grupos paralelos o cross-over que evalúen el tratamiento de angina pectoris o enfermedad isquémica estable en pacientes adultos. No se incluyó literatura gris o estudios en proceso de publicación. Para cada ensayo a ser incluido en el NMA, se consideraron como intervenciones de interés (en al menos uno de los brazos de intervención) a un agente anti-angínico no reductor de ritmo cardíaco registrado en Francia o Europa (no incluyendo beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio no-dihidropiridinos o ivabradina). Los comparadores podrían ser cualquier otro agente anti-angínico o placebo y el seguimiento del tratamiento de al menos una semana. Los ensayos también debieron considerar como desenlaces a evaluar, la tolerancia al ejercicio (duración total del ejercicio y/o el tiempo de inicio de síntomas de angina) y/o criterios clínicos (número de ataques de angina por semana y/o uso semanal de nitratos). Para este NMA no se evaluaron desenlaces de seguridad.

Se crearon varias redes específicas para los criterios eficacia, el tipo de medicamento anti-angínico y la modalidad de terapia (combinada o monoterapia). El set global incluyó intervenciones con monoterapias, terapias combinadas y terapias mixtas (ambas mono y terapias combinadas en el mismo diseño de estudio). El modelo del NMA fue de efectos aleatorios con marco bayesiano. Se asumió heterogeneidad constante para las diferentes comparaciones con una distribución normal a priori para el efecto y gamma para la varianza. Los resultados de los tests de tolerancia (desenlaces primarios) se presentaron en efectos (OR) y con un intervalo de confianza del 95% (95% CI) respectivamente. Se menciona que se realizaron también pruebas de sensibilidad para la evaluación de heterogeneidad.

[TMZ + otro anti-angínico] versus [placebo + otro anti-angínico]

En esta comparación de terapia combinada, se observó que TMZ mejoró significativamente los parámetros de tolerancia y criterios clínicos. Se reporta que un incremento de 46 segundos en la duración total del ejercicio correspondió a un efecto promedio OR 0.38 (170 estudios; 95%CI 0.23 a 0.55); un incremento de 55 segundos en el tiempo de prolongación al infradesnivel significó un efecto OR 0.46 (126 estudios; 95%CI 0.20 a 0.70), mientras que un aumento de 54 segundos en el tiempo de inicio de angina se tradujo en un OR 0.45 (111 estudios; 95% CI 0.20 a 0.70). También se observó una reducción del promedio de ataques de angina por semana de -1.95 (108 estudios; 95% CI -2.88 a -1.00) y en el uso semanal de nitratos de -1.57 (79 estudios; 95% CI -2.44 a -0.70) en el grupo de pacientes tratados con TMZ versus los del grupo placebo.

Brevemente, los resultados del análisis de la monoterapia frente a placebo fueron consistentes con los de la terapia combinada: las diferencias en los desenlaces duración de ejercicio total, tiempo de prolongación al infradesnivel, y tiempo de inicio de angina entre TMZ y placebo fueron favorables y estadísticamente significativos para el grupo de TMZ, aunque no se especifica la magnitud.

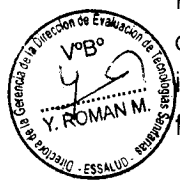
[TMZ + otro anti-angínico] versus [otro anti-angínico + otro anti-angínico]

Para esta comparación de terapia combinada, las diferencias en los desenlaces duración de ejercicio total, tiempo de prolongación al infradesnivel, y tiempo de inicio de angina entre los grupos TMZ y otros anti-angínicos no fueron ni estadística ni clínicamente significativos para el efecto ponderado o por subgrupos. Los resultados fueron similares con respecto a la monoterapia de TMZ frente a otros anti-angínicos: la diferencia observada en duración de ejercicio total, tiempo de prolongación al infradesnivel, y tiempo de inicio de angina entre los grupos TMZ y otros anti-angínicos fue muy pequeña y no significativa estadísticamente.

Con respecto a la calidad del NMA, se debe resaltar que la calidad metodológica no es alta. En primer lugar, no se especifica ni se referencian los estudios incluidos en el meta-análisis. No se encontró una tabla de descripción con las características de cada estudio evaluado, incluido y excluido. Se menciona que existió mayor cantidad de datos provenientes de evidencia directa que indirecta, y que la razón del alto grado de heterogeneidad para el desenlace principal ($I^2 > 70\%$) es el estudio VASCO del laboratorio fabricante de TMZ, cuyos resultados no fueron publicados pero descritos en este NMA y en los cuales, no se evidencia una diferencia significativa entre el grupo de TMZ frente a placebo.

Con respecto a la validez de los resultados de este estudio, es importante resaltar que los resultados de este NMA deben ser interpretados con cautela. Los efectos de los estimados OR se encuentran afectados por la calidad de los artículos incluidos, siendo varios de estos estudios observacionales, así como ensayos clínicos con poblaciones y diseños muy heterogéneos entre sí. Además, cabe mencionar que solo se revisaron dos bases de datos para la búsqueda de bibliografía, no se encontró una tabla con la descripción de características de los estudios incluidos, no se reportaron valores p de significancia estadística ni tampoco los resultados del análisis de heterogeneidad entre los estudios (I^2) para ninguno de los desenlaces reportados. Esto evidencia un posible alto riesgo de sesgo.

Asimismo, es importante resaltar que los resultados de los análisis indirectos realizados como este tipo de NMA son exploratorios y se pueden emplear para la generación de hipótesis de los factores que merecen ser evaluados más concretamente en nuevos ensayos clínicos mediante comparaciones directas en esa misma población. Por estas razones, la metodología de comparación indirecta usada en los NMA es inferior a la de



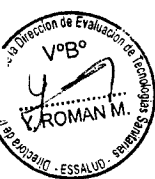
meta-análisis en los que se realizan comparaciones directas entre estudios homogéneos, y sus resultados no pueden ser generalizados a la población de interés. Así, la evidencia presentada por este NMA no es evidencia contundente como para establecer que la terapia con TMZ es más eficaz que placebo u otros agentes anti-angínicos.

Peng et al.,2014 (13) – Es una meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre la eficacia de TMZ en combinación con agentes anti-angínicos en comparación con otros anti-angínicos convencionales (monoterapia) en el tratamiento de angina pectoris estable.

Se incluyeron únicamente ECA, los cuales fueron seleccionados y evaluados por dos revisores independientes, excluyendo los siguientes estudios: comparaciones que no incluyan TMZ; un efecto estandarizado que no pueda ser calculado. Se consideraron únicamente los ensayos de buena calidad metodológica, que hayan cumplido los criterios de bajo riesgo de sesgo de Cochrane. No se mencionaron criterios de inclusión, pero según el reporte de resultados, se infiere que los desenlaces primarios y secundarios incluyeron número de ataques de angina por semana, uso semanal de nitratos, tiempo al infradesnivel en prueba de esfuerzo, así como el desenlace de trabajo total y mayor duración de ejercicio al máximo. Asimismo, extrayendo la información de la tabla de características basales de los estudios seleccionados, la intervención consistió en las siguientes terapias combinadas: TMZ con atenolol, TMZ con terapias hemodinámicas anti-angínicas, TMZ y metoprolol, TMZ mas propranolol, TMZ más antagonistas de calcio convencionales (sin especificar cuáles) o TMZ con metoprolol y tabletas de diltiazem hidroclicorido. De la misma manera, los comparadores incluyeron monoterapias de atenolol, terapias hemodinámicas anti-angínicas, metoprolol, propanolol, y antagonistas de calcio convencionales (sin especificar cuáles).

Los resultados de los desenlaces fueron presentados en diferencias promedio ponderadas (WMD) con un intervalo de confianza del 95% (95% CI) calculado para los desenlaces clínicos (número de ataques semanales de angina y uso de nitratos), así como ergométricos (la prolongación del tiempo al infradesnivel en prueba de esfuerzo). El análisis de sensibilidad fue realizado usando un test de heterogeneidad (chi-cuadrado y I²).

Se identificaron un total de 76 estudios, de los cuales se evaluaron 13 (1628 pacientes) para la inclusión final del meta-análisis. La calidad los estudios analizados fue buena para cinco estudios (puntaje de Jadad entre 4 y 5) y baja para los ocho restantes (puntaje Jadad 2). Se eligió un modelo por efectos aleatorios con el cual se reportó que el tratamiento con TMZ en terapia combinada estuvo asociado a menor número de ataques semanales de angina (WMD -0.95) siendo este resultado estadísticamente significativo (95% CI -1.30 a -0.61; p<0.001). Adicionalmente el uso de TMZ significó menor uso semanal de nitratos (WMD -0.98), siendo este resultado también estadísticamente significativo (95%CI -1.44 a -0.52; p<0.001). Se prolongó el tiempo al infradesnivel en



prueba de esfuerzo (WMD 0.30; 95%CI 0.17 a 0.43; $p < 0.001$), así como el desenlace de trabajo total (WMD 0.82; 95% CI 0.44 a 1.20; $p < 0.001$) y mayor duración de ejercicio al máximo (WMD 49.81; 95%CI 15.04 a 84.57; $p < 0.001$) todos para el grupo de TMZ en comparación con otras monoterapias anti-angínicas, contando con significancia estadística para todos estos desenlaces mencionados.

Con respecto a la calidad de la metodología del estudio, se consideró que fue moderada a baja. Por un lado, dentro de las fortalezas, se encontró que los autores revisaron 3 bases de datos, seleccionando estudios en inglés y chino y contactando a los mismos autores de las publicaciones encontradas en caso de falta de información. Además, se seleccionó la evidencia por los investigadores independientes considerando criterios de exclusión explícitos, se contó con una descripción adecuada del análisis estadístico para cada desenlace y se incluyó una evaluación de la calidad de los artículos incluidos en el MA. Por último, los investigadores declararon no tener ningún conflicto de interés, siendo el financiamiento del estudio por medio de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China.

Sin embargo, por otro lado, con respecto a las limitaciones del estudio, no se determinaron criterios de inclusión específicos (de diseño, intervenciones, comparadores y desenlaces evaluados) de los estudios a seleccionar. Adicionalmente, cabe mencionar que, en el reporte de resultados, se halló heterogeneidad media o alta entre los estudios incluidos para los análisis de los desenlaces primarios (i.e.: número de ataques semanales $I^2=93.6\%$; uso semanal de nitratos $I^2=93.6\%$; duración del ejercicio al máximo $I^2=42.6\%$), y sin embargo no se mencionan cuáles fueron las causas de dicha heterogeneidad. Otra limitación reportada por los autores es que solo cinco de los trece estudios analizados obtuvieron puntajes Jadad de calidad mayores a 3 (calidad moderada).

A pesar que las diferencias promedio encontradas para todos los desenlaces de interés fueron estadísticamente significativas, los desenlaces no fueron definidos adecuadamente y no existe una interpretación clara de los efectos en términos clínicamente comprensibles (i.e.: reducción de episodios de ataques de angina semanales). No se reporta directamente por los autores, pero se estipula que al igual que en la RS de Ciapponi et al 2005, las mediciones de los desenlaces pudieron haber diferido considerablemente entre los estudios, por lo que estandarizó la medición de los resultados de todos estos desenlaces en diferencias promedio ponderadas o WMD. Basado en estos estimados obtenidos, solo se puede estipular que el beneficio de la terapia con TMZ es mínimo, ya que a pesar que las diferencias encontradas a favor de TMZ son estadísticamente significativas, fueron estimados en una muestra pequeña (1628 participantes), lo cual se traduce en un tamaño de efecto pequeño con limitada importancia clínica y representatividad para toda la población de pacientes de interés.

Por lo tanto, se desconoce si el beneficio de la terapia con TMZ es de suficiente magnitud en términos clínicos de resolución de síntomas de angina y si repercutirían en


una mejora considerable en la calidad de vida del paciente. A este beneficio limitado en eficacia debería añadirse el balance de riesgo de eventos adversos frente a otras terapias anti-angínicas de soporte como beta-bloqueadores, calcio-antagonistas y/o nitratos, sin embargo, no se evaluaron desenlaces de seguridad para este meta-análisis. Cabe resaltar que no se incluyó data que compare el efecto de TMZ en desenlaces duros de alta importancia clínica y que son a su vez de interés para nuestra pregunta PICO, tales como mortalidad, eventos adversos serios (cardiovasculares) y calidad de vida.

Finalmente, los investigadores reconocen que sus resultados deben ser interpretados con cautela al generalizar las conclusiones a toda la población de pacientes con angina pectoris estable, ya que aún se necesitan mayor cantidad de ensayos clínicos de buena calidad metodológica y en grandes muestras de pacientes para evaluar la verdadera eficacia de TMZ más adecuadamente




iii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

Reporte de Re-evaluación de Vastarel® del Comité de Transparencia de la Alta Autoridad de Salud (HAS) de Francia, 14 septiembre 2011 (5)



Tras la autorización y comercialización de Trimetazidina en Europa, existieron censos de farmacovigilancia de síndrome de Parkinson en Francia (2005, continuado en el 2007 y 2010) paralelamente con los cuales se reportaron la exacerbación de síndrome de Parkinson, desordenes motores e inestabilidad de la postura en pacientes. Tras el censo del 2010 se concluyó que la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos de Salud (ANSM) de Francia, decidió re-evaluar el balance beneficio-riesgo de TMZ a la luz de nueva evidencia (no publicada del VASCO 2008) disponible desde su autorización inicial, para sus tres indicaciones y diferentes presentaciones farmacéuticas.



El análisis de los estudios existentes para la indicación de angina pectoris incluyeron:

Resumen de la data del registro inicial de Vastarel® en 15 de mayo del 2002

Nueva data disponible del estudio pivotal de eficacia y seguridad de TMZ, ensayo clínico aleatorizado VASCO 2008

Actualización de la revisión sistemática y Meta-Análisis Cochrane de Ciapponi et al. 2005 (evaluado en una sección previa en este dictamen)

Network-Meta-Análisis de Danchin et al. 2011 (en ese entonces aún en proceso de publicación y evaluado en una sección previa en este dictamen)

Tras esta revisión, el comité evaluador de la HAS opinó negativamente acerca del balance beneficio-riesgo de la terapia con TMZ para la indicación de terapia para angina pectoris concluyendo que los riesgos eran mayores a los beneficios. El Comité

evaluador declaró que la efectividad de TMZ no había sido completamente demostrada con la evidencia disponible hasta el momento, ya que los estudios existentes mostraban solo un beneficio mínimo para los pacientes además de poseer varias debilidades metodológicas. Específicamente, con respecto al estudio VASCO 2008, los metodólogos de la HAS opinaron que el estudio es de excelente calidad metodológica, sin embargo, los resultados no fueron favorables para el grupo de TMZ. Los resultados encontrados para el objetivo primario de eficacia no fueron significativos; no se encontraron diferencias significativas en términos de la duración total (en segundos) en el test de esfuerzo entre el grupo TMZ 70mg/día ($17.2s \pm 65.2s$) versus 140 mg/día ($21.9s \pm 72.4s$) y versus placebo ($15.9s \pm 67.6s$). Aun en el caso que haya resultado estadísticamente significativo, la magnitud de este resultado es muy modesta y no lo suficientemente relevante en términos clínicos (sólo un aumento de la resistencia cardíaca de un paciente en 17 segundos para la dosis de TMZ 70mg/día). Por otro lado, consideraron que los posibles efectos adversos neurológicos observados especialmente en adultos mayores son de importante magnitud a considerar.

Con respecto a la seguridad y eventos adversos (EA), siguiendo con el censo de farmacovigilancia del 2007 al 2010, se reportaron más de 500 EA atribuibles a TMZ, de los cuales 25% se consideraron serios. Los EA incluyeron hipotensión arterial, mareos, y pérdida del conocimiento especialmente en adultos mayores, potencial inmunoalérgico y efectos hematológicos, efectos neurológicos incluyendo síndrome de Parkinson y desordenes motores. En los tres años previos a la evaluación se reportaron 45 pacientes con desarrollo de Parkinson; considerando que solo el 5% de los casos se notifican como EA.

Adicionalmente, cabe mencionar que también se realizó una evaluación para la indicación de tratamiento de vértigo y tinnitus, siendo asimismo no-favorable la opinión del Comité evaluador de la HAS con respecto a TMZ debido a que encontró errores metodológicos graves en sus estudios clínicos con lo que no se demostró su eficacia. En conclusión, el Comité de Transparencia se opuso a la continuación de inclusión de Vastarel® y sus genéricos en el petitorio del Seguro Social Estatal francés para cualquiera de sus indicaciones y dosis según la autorización comercial. Con este documento, TMZ quedó desde entonces fuera del Petitorio del Seguro Social Estatal Francés a la fecha, a menos que se demuestre un beneficio significativo dado el inaceptable perfil de seguridad particularmente por el desarrollo de eventos adversos neurológicos.

Reporte de Evaluación de la autorización comercial de trimetazidina por la Agencia de Medicamentos Europea (EMA), 3 septiembre 2012, EMA/CHMP/584736/2012 – “Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products, Procedure number: EMEA/H/A-31/1305” (7)

Tras el reporte de la HAS de Francia descrito anteriormente, el 22 de abril del 2011, el mismo país solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA que emitiera un dictamen de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y Consejo sobre si la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen TMZ debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse a nivel europeo en base al creciente número de informes sobre el desarrollo de eventos adversos. Se revisó el perfil de seguridad y eficacia de TMZ en junio del 2012 debido a reportes de efectos adversos relacionados al síndrome de Parkinson como temblores, desordenes motores, rigidez muscular, problemas para caminar, síndrome de piernas cansadas. Se reporta que este tipo de síntomas fue observado en pacientes sin historia previa de Parkinson y en algunos casos incluso desistieron los síntomas al suspender el uso de TMZ.

Los investigadores revisaron data de ensayos clínicos aleatorizados, reportes observacionales de eventos adversos e información provista por las compañías que venden este medicamento. Específicamente, los estudios revisados incluyeron:

estudio prospectivo de dosificación (n=1)

estudio prospectivo de efecto hemodinámico agudo (n=1)

TMZ como monoterapia versus placebo (n=4)

TMZ como monoterapia versus otros tratamientos anti-angínicos (n=4)

TMZ en terapia combinada con otro anti-angínico (antagonistas de calcio, beta-bloqueadores y nitratos) versus placebo (n=11)

TMZ en otras poblaciones (i.e.: adultos mayores, diabetes, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca severa, calidad de vida) (n=8)

Estudios retrospectivos (n=1)

Meta-análisis en angina pectoris y disfunción ventricular izquierda (n=5)

Se describieron en detalle los resultados de tres estudios que el Comité consideró contribuyeron mayor evidencia para la evaluación de la eficacia de TMZ en angina pectoris, los cuales corresponden a Szwed et al., 2001 (9), Sellier et al., 2003 (14) y Danchin et al., 2011 (12). Es importante resaltar que, evaluados individualmente, estos tres estudios mostraron solo beneficios mínimos para el tratamiento con TMZ en comparación con placebo u otros anti-angínicos. Posteriormente, el CHMP concluye que TMZ fue comparado como monoterapia en cuatro estudios frente a placebo cuyos resultados mostraron una mejora en parámetros ergométricos y clínicos (sin especificar cuales ni presentar los estimados calculados). Tres estudios clínicos evaluaron TMZ en comparaciones directas frente a beta-bloqueadores o antagonistas de calcio, pero en cuyos resultados no se demostró mayor eficacia de TMZ frente a otros anti-angínicos (tampoco se referencian los estudios ni los estimados). La evidencia que apoya el uso de TMZ como terapia combinada, deriva principalmente de tres ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron eficacia y seguridad de TMZ más los beta-bloqueadores metoprolol y atenolol (sin mencionar cuales específicamente ni los estimados), dos

estudios de Manchanda et al., 1997, y 2003 y otros cuatro ensayos de TMZ en combinación con antagonistas de calcio (sin mencionar las referencias específicas).

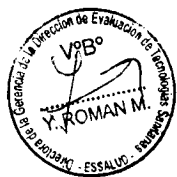
Con respecto a la seguridad, la EMA respondió que al momento de la evaluación (mayo 2011), un total de 161 casos de síndrome de Parkinson fueron reportados por el uso de TMZ, lo cual significa una incidencia de 0.36/100,000 *patient-years*. De ellos, 67 casos (88 eventos) fueron considerados serios, lo cual es una incidencia de 0.15/100,000 *patient-years*. La mayoría de casos reportados fueron de pacientes mujeres (62.1%) y el 80% del total de los casos, en adultos mayores a 75 años de edad. Un argumento importante a considerar es que es difícil establecer la relación entre síntomas de Parkinson y la terapia con TMZ dado que el medicamento es usado frecuentemente en la población de adultos mayores, edad en la cual el síndrome de Parkinson es común de iniciarse. La incidencia de eventos neurológicos reportada de mayor magnitud fue en Francia en el año 2008, estimando 2 por cada 100,000 pacientes tratados con TMZ (el número total de tratados a nivel nacional supera el millón de pacientes). Adicionalmente, la tasa de reporte de síndrome de Parkinson a nivel mundial, ha permanecido estable durante los últimos 8 años. Considerando estas estadísticas, el CHMP considera que el desarrollo de síndrome de Parkinson y otros eventos neurológicos relacionados posee una prevalencia muy baja.

Un aspecto importante a considerar con respecto a los datos presentados por esta ETS es que se trata de una búsqueda retrospectiva de eventos adversos reportados en un amplio periodo de tiempo desde el año 1964 al 2011. No se referenció la fuente de los datos, por lo que se asume que esta evaluación no se hizo en base a un censo de farmacovigilancia en el que se siguió una cohorte prospectivamente en el tiempo. Debido a esto existe un gran riesgo de sesgo por sub-reporte de eventos adversos, es decir, la incidencia de eventos reportados es mucho menor a la que realmente existe en la población expuesta al medicamento. Adicionalmente, la dosis de TMZ a 35mg no fue aprobada sino hasta el año 2001, por lo que este reporte desde el 1964 contiene reportes de eventos pertenecientes a otras dosis para otras indicaciones diferentes a angina.

A pesar de estas limitaciones, el Comité decidió, que con respecto a la eficacia de TMZ, los estudios existentes poseen de hecho, ciertas limitaciones metodológicas (ej.: son de corta duración, no evalúan desenlaces duros), con lo cual el CHMP considera que la indicación de TMZ como terapia monoterapia profiláctica para ataques de angina pectoris no está sustentada con evidencia lo suficientemente convincente. No obstante, los investigadores afirman que los estudios (sin especificar cuáles) sí proveen evidencia del uso de TMZ como medicamento concomitante a otros tratamientos en pacientes cuya condición clínica no haya sido controlada adecuadamente por los mismos o que sean intolerantes a otras medicinas para angina pectoris estable.

Considerando toda la evidencia evaluada, la CHMP concluyó que los beneficios continúan siendo superiores a los riesgos cuando TMZ es usado como terapia de

segunda línea concomitante a tratamientos existentes en pacientes con angina pectoris que no haya sido controlada adecuadamente o sean intolerantes a otros medicamentos para la misma condición. Adicionalmente, tras la evaluación de seguridad, se concluyó que no se pueden ignorar los efectos secundarios de TMZ, los cuales aún pueden aparecer en algunos pacientes, pero serían reversibles y terminarían con la suspensión (escalonada) del medicamento.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive letter 'S'.

V. DISCUSION

La angina estable sintomática severa, es un síndrome de dolor o presión en el pecho característico de la cardiopatía isquémica, la cual afecta ampliamente la calidad de vida del paciente que la padece. Esta condición en sus grados más severos es una enfermedad crónica que conduce a la limitación de actividades físicas ordinarias como caminar distancias cortas, subir escaleras, hasta presentarse incluso en estado de reposo. El manejo estándar de la angina estable severa consiste en la administración de terapias óptimas con nitratos, calcio-antagonistas y beta-bloqueadores, cuyo fin es lograr aliviar o reducir el malestar sintomático causado por angina en las actividades diarias del paciente. No obstante, existe una población de pacientes que, a dosis máximas tolerables de terapia óptima, continúan presentando síntomas de angina severa.

La presente evaluación de tecnología sanitaria recabó la evidencia acerca de la eficacia y seguridad de Trimetazidina (TMZ) en pacientes con cardiopatía isquémica refractaria, definida como angina estable sintomática severa a pesar de una terapia óptima a base de nitratos, calcio-antagonistas y beta-bloqueadores a dosis máximas tolerables y que además no son tributarios de ser beneficiarios mediante revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica. La evidencia evaluada de mejor calidad ha sido encontrada en una revisión sistemática (RS) de Cochrane (Ciapponi et al., 2005), la cual es referenciada por las dos guías de práctica clínica encontradas de la ESC y la SCC. Estas guías fueron calificadas de baja calidad metodológica, y en cuyas recomendaciones no está establecido a través de evidencia contundente, que el uso de TMZ es recomendable para el tratamiento de pacientes con angina estable independientemente del uso concomitante de terapia óptima.

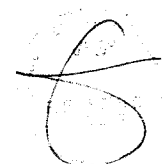
Así, queda incertidumbre acerca de si las diferencias encontradas entre los tratamientos de comparación de la pregunta PICO de interés (TMZ versus terapia óptima, ambas en combinación) son clínicamente significativas. Se encontraron resultados estadísticamente significativos en las tres RS (Ciapponi et al., 2005, Peng et al., 2014 y Danchin et al., 2011) para el tratamiento con TMZ como medicamento concomitante a otras terapias de soporte frente a placebo más anti-angínicos. Por un lado, en las RS de Ciapponi et al., 2005 y Peng et al., 2014, no está claro cuál es el beneficio para el paciente expresado en términos clínicos tratándose de los desenlaces de eficacia. Esto se debió principalmente a que los resultados en esta RS son presentados en estimados estandarizados (i.e.: diferencias promedio estandarizadas y ponderadas) debido a que las escalas de medición de los desenlaces de cada ensayo clínico incluido, difirieron considerablemente entre sí. Por lo tanto, los resultados de ambas RS no permiten establecer una interpretación del estimado en un contexto clínico real. Por otro lado, la revisión de Danchin et al., 2011, sí especifica el cambio en términos clínicos (ej.: un

incremento de 46 segundos en la duración total del ejercicio, un incremento de 55 segundos en el tiempo de prolongación al infradesnivel o un aumento de 54 segundos al tiempo de inicio de angina) entre el grupo de TMZ más anti-angínico y el de placebo más anti-angínico. Sin embargo, aún queda la duda de si este beneficio otorgado por la terapia con TMZ, es clínicamente relevante y es representativo para la población de interés. Finalmente, con respecto a la comparación de mayor interés de nuestra pregunta PICO, TMZ más anti-angínico versus otras terapias de soporte combinadas, solo la revisión de Cochrane de Ciapponi et al 2005, presentó resultados de dos estudios con diferencias estadísticamente significativas, pero con efectos mínimos en términos de beneficio clínico desde la perspectiva del paciente.

Con esta limitada eficacia cabe evaluar si el pequeño beneficio otorgado por TMZ como terapia concomitante a la terapia óptima, supera los riesgos que este tratamiento involucraría para desarrollar eventos adversos serios a largo plazo. Con respecto a este tema en particular, se encontró que existió controversia en Francia acerca de la continuación de la autorización comercial de TMZ tanto en su país como a nivel europeo debido a numerosos reportes de eventos adversos serios. Tras una evaluación de la evidencia disponible al año 2011 en base a censos anuales de farmacovigilancia, las autoridades francesas decidieron retirar TMZ del petitorio nacional del seguro social de salud, al concluir que el beneficio otorgado por TMZ no es lo suficientemente significativo en términos clínicos como para contrarrestar el riesgo de desarrollar eventos adversos neurológicos como síndrome de Parkinson y desordenes motores severos. Es de notar que ninguna de las revisiones sistemáticas indicó desordenes motores o de Parkinson en el reporte de eventos adversos. Es probable, que esto se deba a que los estudios no contaron con suficiente tiempo de seguimiento de sus participantes, por lo que no fue posible observar el desarrollo de eventos adversos neurológicos que por naturaleza tienden a surgir a largo plazo. Contrario a este hecho, los sistemas de farmacovigilancia cuentan con mayor tiempo de seguimiento de pacientes; el sistema francés aportó con información de más de 500 casos de eventos adversos entre el 2007 y 2010 de los cuales 45 pacientes fueron afectados por síndrome de Parkinson atribuidos únicamente a la administración de la terapia con TMZ como causa.

Adicionalmente, los resultados de eficacia fueron presentados para desenlaces blandos y no relevantes para la evaluación establecida en el presente Dictamen. Es importante resaltar que no existen a la actualidad estudios que evalúen desenlaces duros y clínicamente importantes desde la perspectiva del paciente como el cambio en la clasificación canadiense de la clase funcional III o IV hacia I o II, la calidad de vida y la mortalidad, tal como se planteó en la pregunta PICO de esta evaluación. Hasta el momento, no hay estudios que hayan demostrado con apoyo de evidencia contundente, que TMZ genere un cambio significativo en la limitación de actividades físicas ordinarias que comprometen la calidad de vida del paciente. Además, los riesgos que involucran el desarrollo de eventos adversos neurológicos no son insignificantes, por el contrario, son una fuente preocupante de morbilidad adicional al cuadro clínico existente en el paciente, especialmente en el caso del desarrollo de síndrome de Parkinson.

Por ello, aún es necesario disponer de más ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad metodológica que evalúen desenlaces importantes de eficacia y seguridad de la terapia combinada con TMZ a largo plazo desde la perspectiva del paciente, reflejando a su vez la magnitud real de la resolución de síntomas de la angina estable severa en cardiopatía isquémica refractaria.



VI. CONCLUSIONES

En la presente evaluación de tecnología sanitaria se ha encontrado evidencia acerca de la eficacia y seguridad de TMZ en pacientes con cardiopatía isquémica refractaria y que no son tributarios de ser beneficiarios mediante revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica.

Los resultados de las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados evidencian que TMZ no ha demostrado ser superior a otros agentes anti-angínicos como monoterapia de primera línea. Sin embargo, se encontraron resultados de eficacia muy limitada para el tratamiento con TMZ como medicamento concomitante a otras terapias óptimas como beta-bloqueadores, calcio-antagonistas y nitratos en pacientes cuya condición clínica no haya sido controlada adecuadamente por los mismos o que sean intolerantes a ellas.



Se encontró que la eficacia mínima de TMZ en terapia combinada, fue evaluada para desenlaces secundarios y no relevantes para la evaluación establecida en el presente Dictamen. No existen en la actualidad estudios que evalúen desenlaces duros y clínicamente importantes desde la perspectiva del paciente.



Aún para los desenlaces secundarios, la evidencia no ha demostrado que TMZ genera un cambio significativo en la limitación de actividades físicas ordinarias que comprometen la calidad de vida del paciente. El beneficio de eficacia otorgado por TMZ en esquema concomitante a otros anti-angínicos, no es lo suficientemente significativo en términos de beneficio clínico como para contrarrestar el riesgo de desarrollar eventos adversos neurológicos como síndrome de Parkinson y desordenes motores severos.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de Trimetazidina MR 35mg BID para el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica refractaria y que no son tributarios a revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica. El presente Dictamen Preliminar tiene vigencia de dos años a partir de la fecha de su publicación.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador estará atento a la evidencia que proceda estudios más robustos, de mejor diseño y calidad metodológica que tengan como objetivo recabar de manera sistemática y prospectiva, el cambio en los síntomas de angina y la calidad de vida por una terapia de TMZ añadida a tratamiento óptimo con calcio-antagonistas, beta-bloqueadores y nitratos.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. Journal of the American College of Cardiology. 1999, Vol. 33, 7.
2. Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado (NICE). Stable angina: management. [En línea] 23 de Julio de 2011. [Citado el: 15 de Mayo de 2016.] nice.org.uk/guidance/cg126.
3. McGillion, Michael, y otros. Management of Patients With Refractory Angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society Joint Guidelines. Canadian Journal of Cardiology. 2012.
4. Lopatin, Yuri M, y otros. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. International Journal of Cardiology. 2016, Vol. 203, págs. 909-915.
5. Haute Autorité de Santé: Transparency Committee. OPINION. [En línea] 14 de Septiembre de 2011. [Citado el: 20 de Mayo de 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/vastarel_ct_10934.pdf.
6. Montalescot, Gilles y Sechtem, Udo. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease - addenda. European Heart Journal. 2013.
7. European Medicines Agency. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. [En línea] 3 de Septiembre de 2012. [Citado el: 10 de Mayo de 2016.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500133925.pdf. EMA/CHMP/584736/2012.
8. Ciapponi, A, Pizarro, R y Harrison, J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, 4.
9. Szwed, H, y otros. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. European Heart Journal. 200, Vol. 22, págs. 2267-2274.
10. Michaelidis, A P, Spiropoulos, K y Dimipoulos, K. Antianginal efficacy of die combination treatment of Trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clinical Drug Investigation. 1997, Vol. 13, págs. 8-14.
11. Hanania, G, y otros. Coronary artery disease observed in general hospitals: ETTIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for



patients receiving betablockers. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2002, Vol. 51, págs. 268-74.

12. Danchin, Nicolas, y otros. Efficacy Comparison of Trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*. 2011, Vol. 120, págs. 59-72.
13. Peng, Song, y otros. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cardiology*. 2014, Vol. 177, págs. 780-785.
14. Sellier, P y Broustet, J P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2003, Vol. 3, 5, págs. 361-9.

