



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° 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TICAGRELOR MÁS ASPIRINA
EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA) EN
QUIENES SE PLANEA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA
PERCUTÁNEA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Septiembre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Víctor Suarez Moreno – Gerente, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – IETSI- ESSALUD.
3. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Raúl Timaná Ruiz - Director, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-ESSALUD.
5. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
6. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
7. David Gálvez Caballero – Médico Cardiólogo, Dirección de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Cardiología- Instituto Nacional Cardiovascular- INCOR- ESSALUD.
8. Walter A. Alarco León – Médico Cardiólogo, Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar- Instituto Nacional Cardiovascular- INCOR- ESSALUD.
9. Christian Nolte Rickards – Médico Cardiólogo Intervencionista- Instituto Nacional Cardiovascular- INCOR- 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 del uso de ticagrelor más aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en quienes se planea realizar una intervención coronaria percutánea (ICP). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC/AHA	American College of Cardiology Foundation (Fundación del colegio americano de cardiología) / American Heart Association (Asociación americana de corazón).
ACV	Accidente cerebro vascular.
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación).
EA	Evento adverso.
EAS	Eventos adversos serios.
ECA	Ensayo controlado aleatorizado.
ECV	Enfermedad cardiovascular.
ESC	European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología).
EKG	Electrocardiográficos.
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria.
FDA	(US) Food and Drug Administration.
GPC	Guías de Práctica Clínica.
IAM	Infarto Agudo de Miocardio.
ICP	Intervención Coronaria Percutánea.
MA	Meta – Análisis.
MINSAL	Ministerio de Salud.
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence.
NGC	The National Guideline of Clearinghouse.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú.
PICO	Población, Intervención, Comparación, Desenlaces.
RAR	Reducción absoluta del riesgo.
RRR	Reducción relativa del riesgo.
RS	Revisión Sistemática.
SCA	Síndrome Coronario Agudo

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	10
	III. METODOLOGÍA	13
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
	IV. RESULTADOS	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
	I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	19
	II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	26
	III. REVISIONES SISTEMÁTICAS	29
	IV. ESTUDIOS PRIMARIOS	30
	V. DISCUSIÓN	33
	VI. CONCLUSIONES	38
	VII. RECOMENDACIONES	40
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
	IX. ANEXOS	49

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El síndrome coronario agudo (SCA) comprende todo el espectro de la enfermedad coronaria arterial que abarca desde angina inestable hasta infarto agudo de miocardio (IMA) transmural, debido a una reducción abrupta del flujo coronario, generalmente debido a la formación de un trombo que obstruye la arteria coronaria tras la ruptura de una placa ateromatosa.
- A la fecha en EsSalud, la alternativa de elección para el tratamiento de pacientes con SCA es la terapia dual con aspirina más clopidogrel, que a lo largo de los años ha sido el tratamiento recomendado por las sociedades internacionales de expertos por su eficacia antitrombótica en pacientes con SCA. Sin embargo, clopidogrel requiere activación hepática por el citocromo p450 lo que lleva a un retraso en la activación ("onset"), tiene potencial interacción con otras drogas, presenta inhibición plaquetaria incompleta y susceptibilidad a polimorfismo genético, con consecuente variabilidad de la respuesta dependiente del individuo. Además, es un inhibidor irreversible del receptor P2Y12 lo que no permite una recuperación rápida del efecto ("offset"). Por lo que posteriormente, se han evaluado nuevos medicamentos antiplaquetarios antagonistas del receptor P2Y12, entre los que se encuentra el ticagrelor. En los ensayos clínicos aleatorizados los nuevos antagonistas del receptor P2Y12 mostraron ser más eficaces que clopidogrel en disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente cerebro vascular) y la mortalidad, especialmente en pacientes con elevación del ST que recibían intervención coronaria percutánea (ICP) como tratamiento.
- El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de ticagrelor más aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo, incluyendo a pacientes con SCA ST elevado que se someterán a una intervención coronaria percutánea primaria dentro de los primeros 120 minutos desde el diagnóstico electrocardiográfico, o en pacientes con SCA ST no elevado con riesgo isquémico de intermedio a muy alto, con consecuente indicación de realizar una intervención coronaria percutánea.
- De acuerdo a lo revisado, la evidencia de la eficacia del uso de ticagrelor proviene del estudio PLATO, donde se comparó al ticagrelor más aspirina versus clopidogrel más aspirina, observándose una reducción absoluta del riesgo del 1.9% del desenlace compuesto muerte cardiovascular, IMA o accidente cerebro vascular (ACV), en comparación con clopidogrel más aspirina (9.8 vs 11.7; $p<0.001$; es decir, 19 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados). Asimismo, mostró una reducción absoluta del riesgo de 1.1% IMA en un año de seguimiento (5.8 vs 6.9; $p=0.005$; es decir, 11 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados) y de la mortalidad cardiovascular una reducción absoluta del riesgo de 1.4% (4.0 vs 5.1; $p=0.001$; es decir, 11 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados), no mostrando una diferencia estadísticamente significativa de



ACV al ser analizado como variable individual. Además, en el estudio PLATO, se observó una reducción absoluta del riesgo de mortalidad por todas las causas de 1.4% atribuibles al ticagrelor versus al clopidogrel (4.5 vs 5.9%; $p < 0.001$; es decir, 14 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados).

- En cuanto a la seguridad en el estudio PLATO no se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor con el uso de ticagrelor en comparación con clopidogrel.
- Se han descrito algunas controversias con respecto al estudio PLATO, de las cuales la que genera mayor incertidumbre corresponde a la discrepancia encontrada entre el número de IMAs en el brazo de clopidogrel reportados por el Centro de Investigación Local ($n=548$) y el reportado por el Comité Central ($n=593$), mientras que no se observaron diferencias en la rama de ticagrelor ($n=504$ de acuerdo a ambos). De manera que, si no se toman en cuenta los 45 IMAs de más en el brazo de clopidogrel adjudicados por el Comité Central, se anularía el beneficio de ticagrelor. A lo que el patrocinador, respondió ante la Food and Drug Administration (FDA), realizando un análisis de validación entre ambos métodos de identificación de IMAs y mostrando datos que sustenten la adjudicación de los IMAs reportados por el Comité Central, para mostrar la validez de los resultados publicados del estudio PLATO.
- Estas controversias restan confianza en lo referente al efecto de ticagrelor sobre clopidogrel en IMA, aunque este medicamento continúa siendo ampliamente recomendado en guías de práctica clínica (GPC) internacionales. Además, siendo el IMA parte de uno de los componentes del desenlace compuesto del PLATO, esta controversia se extiende al mismo desenlace principal. Sin embargo, no se ha encontrado limitaciones en la ejecución del PLATO que afecte la confianza en el resultado sobre la mortalidad por cualquier causa. Por tanto, con este efecto observado se podría esperar que en promedio se preserven 14 vidas por cada 1000 pacientes tratados con ticagrelor, respecto a los tratados con clopidogrel. Así, en EsSalud, donde se estima que se trataría aproximadamente a 500 pacientes con SCA con ticagrelor, lo cual supondría un gasto anual en este medicamento de aproximadamente S/ 875,000.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de ticagrelor en pacientes con SCA en quienes se planea realizar ICP; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 3 años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que hayan recibido dicho tratamiento y a la nueva evidencia internacional disponible al momento de la revisión.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de ticagrelor para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo que se someterán a una intervención coronaria percutánea.

Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI, quienes mediante la Carta N° 217-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2017, refieren que de acuerdo a la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 13-IETSI-ESALUD-2017 vienen desarrollando la Guía de Práctica Clínica de Síndrome Coronario Agudo (SCA), por lo cual, al revisar la evidencia han identificado al producto farmacéutico ticagrelor como recomendado en las guías internacionales para el manejo de los pacientes con SCA, y dado que este producto farmacéutico no se encuentra contemplado en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, solicitan a la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias realizar la evaluación del uso de ticagrelor mediante la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente adulto con síndrome isquémico coronario agudo con intervención coronaria percutánea .
I	Ticagrelor más aspirina.
C	Clopidogrel más aspirina.
O	Muerte cardiovascular IMA ACV Eventos Adversos.

La solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Víctor Suarez Moreno y el Dr. Raúl Timaná Ruiz de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, con lo cual se generó la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación:

P	Paciente adulto con síndrome isquémico coronario agudo* en quienes se planea realizar ICP**.
I	Ticagrelor más aspirina.
C	Clopidogrel más aspirina.
O	Muerte cardiovascular. IMA ACV Eventos Adversos

*Incluyendo ST elevado, ST no elevado y angina inestable.

**Paciente con SCA ST elevado que recibirá ICP dentro de los 120 minutos desde el diagnóstico electrocardiográfico; o en pacientes con SCA ST no elevado que luego de la estratificación de riesgo isquémico tienen indicación de recibir ICP como tratamiento.

B. ASPECTOS GENERALES

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende todo el espectro de enfermedad arterial coronaria que abarca desde angina inestable hasta infarto de miocardio agudo (IMA) transmural debido a una reducción abrupta del flujo coronario. La etiología más frecuente es la ruptura de una placa ateromatosa que desencadena la activación de las plaquetas y la cascada de coagulación, produciéndose la formación de un trombo que obstruye una arteria coronaria de manera parcial o completa. La reducción del flujo sanguíneo por oclusión de la arteria coronaria o por el trombo producen el síntoma isquémico de dolor torácico (Makki, Brennan, and Girotra 2015). El SCA incluye a la angina inestable e IMA con o sin elevación del segmento ST, cuyo diagnóstico dependerá de la presentación clínica y de los cambios electrocardiográficos (EKG). Generalmente, cuando la oclusión es completa el paciente presenta un IMA con elevación ST. En contraste, los pacientes con oclusión parcial no presentan elevación del ST, aunque pueden presentar otros síntomas de isquemia como depresión del segmento ST, o inversión de ondas T, dichos pacientes se clasifican como angina inestable o IMA ST no elevado (Makki, Brennan, and Girotra 2015).

A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte. Se estima que 17.7 millones de personas mueren por ECV, lo que representa un 31% del total de muertes globales ("WHO | Cardiovascular Diseases (CVDs)" 2017). En el Perú, se estima que el 15% de las muertes prematuras son causadas por ECV (PAHO - "Peru, Cardiovascular Disease Profile, 2014"). En el año 2013, se reportaron 67 muertes

por 100,000 habitantes en Lima y Callao por ECV, de las cuales el 31.7% corresponden a IMA (Hernández-Vásquez et al. 2016). De acuerdo a un registro nacional sistemático y periódico de la Sociedad Peruana de Cardiología (RENIMA II) (Reyes Rocha and Ruiz Mori 2013), que incluyó pacientes con diagnóstico de IMA con o sin elevación del segmento ST, durante el 2010 se registraron 1609 casos de IMA en los hospitales de nivel III-IV de Lima y las principales ciudades del país. En el registro RENIMA II, el 55.1% (n=886) de los casos correspondían a EsSalud. En relación a los hallazgos en el EKG, el 64% presentó elevación del segmento ST, el 33.7% presentó depresión del ST y el 2.3% presentó bloqueo de rama izquierda. Lo cual es especialmente relevante dado que la mortalidad es mayor en los pacientes con SCA con desviación o elevación del segmento ST; de acuerdo al registro RENIMA II, la mortalidad fue del 4.9%. A pesar que es posible que exista un subreporte, el registro RENIMA II, es una de las pocas fuentes de información disponibles a nivel nacional. De acuerdo al estudio de carga de enfermedad del Seguro Social del año 2014 ("Carga de Enfermedad y Lesiones en EsSalud: Estimación de los Años de Vida Saludables Perdidos 2014"), los años de vida perdidos por ECV representaron la séptima causa de carga de enfermedad, con una pérdida de 56 957 años de vida saludables (AVISA), donde el 52% estuvo dado por años vividos con discapacidad (AVD) y el 48% por años de vida perdidos por muerte prematura (AVP). Por todo ello, el SCA representa gran carga de enfermedad para EsSalud, pues se asocia a elevada discapacidad y mortalidad por infarto agudo de miocardio.

A la fecha en EsSalud, la primera alternativa de elección para el tratamiento de pacientes con SCA es la terapia dual con ácido acetil salicílico (AAS) más clopidogrel. El clopidogrel es un antagonista de receptor P2Y12 más usado con eficacia antitrombótica demostrada en pacientes con SCA. Sin embargo, clopidogrel requiere activación hepática por el citocromo p450 lo que lleva a un retraso en la activación ("onset"), tiene potencial interacción con otras drogas (Clarke and Waskell 2003), inhibición plaquetaria incompleta (Schömig 2009), presenta susceptibilidad a polimorfismo genético, y una alta variabilidad de la respuesta dependiente del individuo. Además, es un inhibidor irreversible del receptor P2Y12 lo que no permite una recuperación rápida del efecto ("offset"). Por lo que, se evaluaron nuevos tratamientos anti plaquetarios más potentes y con mejores características farmacocinéticas (Husted et al. 2006; Cannon et al. 2007; Gurbel et al. 2009, 2010). Los nuevos P2Y12 mostraron en los ensayos clínicos ser más eficaces que clopidogrel en disminuir los eventos cardiovasculares principales y la mortalidad, especialmente en pacientes con elevación del ST que recibían ICP como tratamiento (Bellemain-Appaix et al. 2010). Esto llevó a la aprobación comercial de los nuevos P2Y12, incluyendo ticagrelor, y asimismo se generaron cambios en las recomendaciones internacionales. Por lo que, las sociedades internacionales de expertos recomiendan, además de clopidogrel, el uso de los nuevos antiplaquetarios en combinación con aspirina como tratamiento para los pacientes con SCA. De manera que, se disponen de varios antagonistas del receptor P2Y12, cuya elección dependerá de la presentación clínica y del balance riesgo beneficio por incremento de las tasas de sangrado mayor con respecto a la mejora en el desenlace clínico.



El presente dictamen se limita a aquellos pacientes con SCA en quienes se planea realizar una ICP. De acuerdo a las recomendaciones internacionales, el manejo inicial de pacientes con SCA con elevación ST debe recibir inmediatamente terapia antiplaquetaria dual (i.e. AAS y un antagonista del receptor P2Y12). Además, el paciente debería recibir ICP o ser trasladado para realizarse la ICP dentro de los primeros 120 minutos desde el diagnóstico electrocardiográfico; o recibir tratamiento quirúrgico con injerto de bypass de arteria coronaria, o manejo solo con medicamentos. En el caso de los pacientes que no se encuentren o no puedan ser referidos a un centro que realice ICP dentro de los 120 minutos, deben recibir trombolisis. Los pacientes que reciban trombolisis solo deberían recibir terapia anti plaquetaria dual con aspirina más clopidogrel (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016). En el caso de los pacientes con SCA sin elevación ST, los pacientes que presentan riesgo isquémico muy alto, alto o intermedio, con consecuente indicación de recibir ICP como tratamiento, también deberían recibir tratamiento antiplaquetario dual (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016).

Así, el presente dictamen evalúa la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de ticagrelor más aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo, incluyendo a pacientes con SCA ST elevado que se someterán a una intervención coronaria percutánea primaria dentro de los primeros 120 minutos desde el diagnóstico electrocardiográfico o en pacientes con SCA ST no elevado con riesgo isquémico de intermedio a muy alto, con consecuente indicación de realizar una intervención coronaria percutánea.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Ticagrelor (Brilinta®, Brilique®; AstraZeneca C23H28F2N6O4S) es un inhibidor reversible de activación y agregación plaquetaria mediado por el receptor adenosin difosfato (ADP) P2Y12. El mecanismo de acción del ticagrelor consiste en que interacciona reversiblemente con el receptor ADP P2Y12 para prevenir la transducción de señales y la activación plaquetaria, inhibiendo la formación del trombo. Ticagrelor tiene una vida media de 12 horas, y su efecto sobre el receptor depende de su concentración plasmática y en menor proporción de su metabolito activo, lo que permite mayor inhibición plaquetaria y recuperación más rápida de la función plaquetaria luego de su suspensión (Gurbel et al. 2009).

Ticagrelor cuenta con aprobación comercial por la European Medicines Agency (EMA) desde el 2010 ("Brilique, INN-Ticagrelor - WC500100539.Pdf" 2017), en combinación con aspirina, para prevenir eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con SCA (con o sin elevación del ST, o angina inestable) o con historia de infarto de miocardio.

Ticagrelor cuenta con aprobación comercial por la FDA desde el 2011 ("BRILINTA® (Ticagrelor) Tablets, for Oral Use - 022433s020lbl.Pdf" 2017), como un inhibidor de



plaquetas indicado para reducir la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y ACV en pacientes con SCA o con antecedente de infarto de miocardio. Asimismo, Ticagrelor reduce la tasa de trombosis del stent en pacientes en quienes se colocó un stent como tratamiento para el SCA.



Entre los eventos adversos más frecuentes se encuentra el sangrado (12%) y disnea (14%). La disnea asociada al uso de ticagrelor es generalmente de intensidad leve a moderada, y se autolimita. En el estudio pivotal, la disnea produjo mayor suspensión del tratamiento en comparación con clopidogrel; entre las advertencias que figuran en la etiqueta se encuentran el riesgo de sangrado y la disnea, siendo la disnea más frecuente con ticagrelor que con otros agentes de acuerdo a lo encontrado en los ensayos clínicos. Por último, la etiqueta advierte que una dosis de mantenimiento de aspirina mayor a 100mg reduce la efectividad de ticagrelor, por lo que la dosis de mantenimiento de aspirina debería ser entre 75mg a 100mg. En reportes post-marketing, el uso de ticagrelor se ha asociado a bradiarritmias (pausas ventriculares), incluyendo bloqueo ariculoventricular ("BRILINTA® (Ticagrelor) Tablets, for Oral Use - 022433s020lbl.Pdf" 2017).



El estudio pivotal de ticagrelor, excluye a los pacientes que recibirían fibrinólisis, por lo que, a la fecha no existe evidencia que sustente el uso de ticagrelor en los pacientes que recibirán fibrinólisis. Además, ticagrelor está contraindicado en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, sangrado activo patológico (por ejemplo, sangrado por úlcera péptica o sangrado intracraneal), hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema) a ticagrelor o a cualquier otro componente del producto, y con insuficiencia hepática moderada a severa.



En relación a la interacción con otros medicamentos, se debería evitar el uso concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A (por ejemplo, simvastatina y lovastatina, por lo que no se deben usar en dosis mayores a 40mg).



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, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto Activo Ticagrelor – DIGEMID

Registro sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo ¹
EE03674	Brilinta®	90mg	Comprimido	S/ 4.8 (3.99 - 5.62)

El tratamiento inicial para SCA con ticagrelor consiste en una dosis carga de 180mg, seguido del tratamiento de mantenimiento que consiste en 90mg dos veces al día, por 6 hasta 12 meses. Específicamente, en los pacientes con SCA ST elevado se debe

¹ Fuente: EsSalud

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TICAGRELOR MÁS ASPIRINA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA) EN
QUIENES SE PLANEA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA"

continuar el tratamiento por 6 meses, mientras que en los pacientes con SCA ST no elevado se debe continuar el tratamiento de mantenimiento hasta por 12 meses. El costo de tratamiento por 6 meses de tratamiento de ticagrelor es de S/ 1,756.8 (1,460.34 - 2,056.92) y por 12 meses es S/ 3,504.00 (2,912.7 - 4,102.6), mientras que el costo de tratamiento por 6 meses de tratamiento de clopidogrel es de S/ 27.9 (22.32 - 33.48) y por 12 meses es de S/ 55.05 (44.04 - 66.06). En relación al impacto que esta diferencia de costo, entre ambos medicamentos, podría generar al Seguro Social de Salud, se estimó que se esperaría tratar aproximadamente 500 pacientes con SCA con ticagrelor, lo que supondría un gasto anual en este medicamento de aproximadamente S/ 875,888.64, tomando como referencia los estimados de prevalencia de SCA y proporción de pacientes que les realizaron ICP del RENIMA II (Reyes Rocha and Ruiz Mori 2013).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ticagrelor en pacientes con SCA, en quienes se planea realizar una ICP. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y especializadas en cardiología como la Fundación del Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana de Corazón, y la Sociedad Europea de Cardiología, entre otras.

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Términos de búsqueda:

- SCA: "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]
- Ticagrelor: "Ticagrelor" [Supplementary Concept]

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

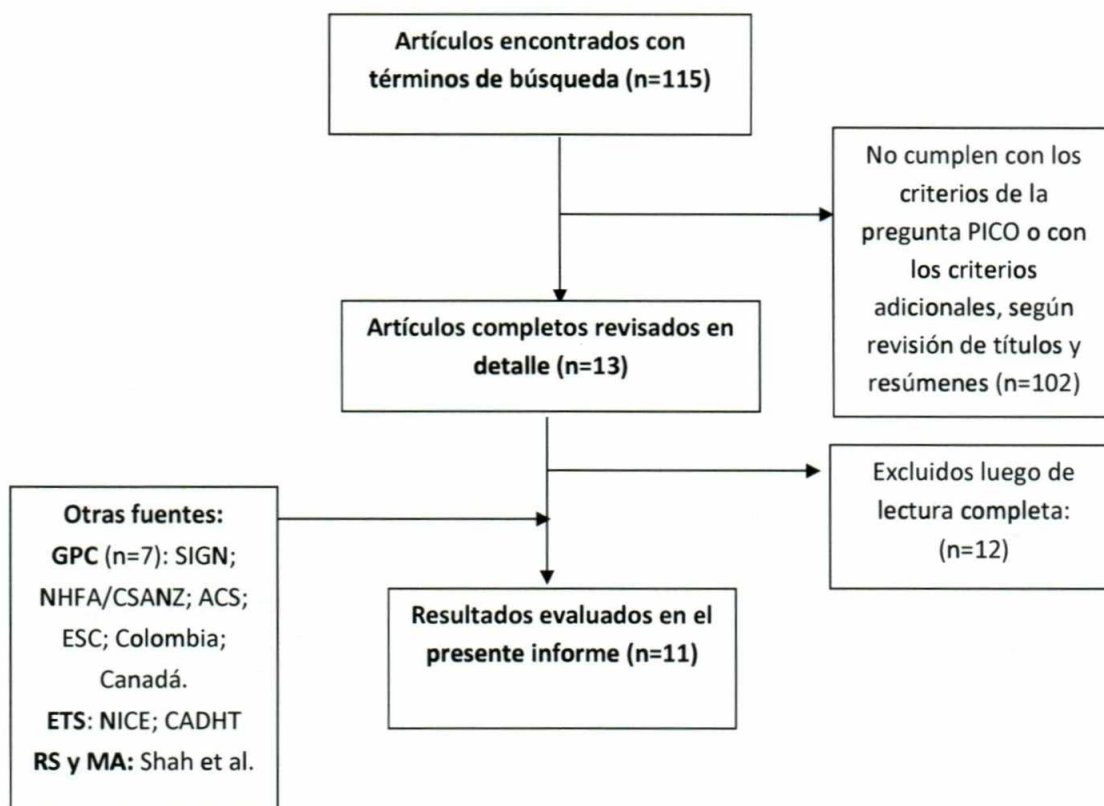
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada eficacia y seguridad de ticagrelor en pacientes con SCA, en quienes se planea realizar una ICP. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):



Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2016) - "Acute coronary syndrome" (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016).
- American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACC/AHA) – "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes" (Amsterdam et al. 2014).
- American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACC/AHA) (2013) - "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction" (O'Gara et al. 2013).
- Sociedad Europea de Cardiología (ESC) - "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation" (Roffi et al. 2016).
- Sociedad Europea de Cardiología (ESC)- "Guía de práctica clínica para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes con elevación del segmento ST" (Ph Gabriel Steg et al. 2012).
- Sistema General de Seguridad Social en Salud, Colombia (2013) - "Guía de práctica clínica para el síndrome coronario agudo" (Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia 2013) .
- National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand. 2016 - "Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes" (Chew et al. 2016).



Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Levine GN et al. (2014) – "World heart federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in east Asian patients with ACS or undergoing ICP" (Levine et al. 2015). No incluido por ser un consenso de expertos.
- Tanguay et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy. (Tanguay et al. 2013). No se incluyó

porque actualiza las recomendaciones de la GPC versión 2010, en relación a prevención secundaria después de presentar SCA.



Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH 2012- "*Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines*" ("*Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines - RC0360 Antiplatelets for ACS Final.Pdf*" 2017).
- NICE 2011- "*Ticagrelor for the treatment of acute Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes*" ("*Ticagrelor for the Treatment of Acute Coronary Syndromes | Guidance and Guidelines | NICE*" 2011).



Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Shah et al. "*Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome*". (Shah et al. 2017).



Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Bavishi et al. Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (Bavishi et al. 2015). No se incluyó porque no incluyen estudios sobre ticagrelor adicionales a los ya descritos en el meta-análisis incluido en esta sección y en la sección de estudios primarios.
- Gan XD et al. 2015 – "Efficacy and safety analysis of new P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in patients with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis" (Gan et al. 2015). No se incluyó porque no incluyen estudios sobre ticagrelor adicionales a los ya descritos en el meta-análisis incluido en esta sección y en la sección de estudios primarios.
- Verdoia M et al. 2014 - "Benefits from new ADP antagonists as compared with clopidogrel in patients with stable angina or acute coronary syndrome undergoing



invasive management: a meta-analysis of randomized trials"(Verdoia et al. 2014). No se incluyó porque no incluyen estudios sobre ticagrelor adicionales a los ya descritos en el meta-análisis incluido en esta sección y en la sección de estudios primarios.

- Steiner S, et al. 2012 Network meta-analysis of prasugrel, ticagrelor, high- and standard-dose clopidogrel in patients scheduled for percutaneous coronary interventions (Steiner et al. 2012). No se incluyó porque se realizan comparaciones directas e indirectas de los "nuevos" inhibidores plaquetarios versus clopidogrel y no solamente de ticagrelor versus clopidogrel. Además, con respecto a la evidencia sobre ticagrelor incluida en dicha revisión, no se incluyen estudios sobre ticagrelor adicionales a los ya descritos en el meta-análisis incluido en esta sección y en la sección de estudios primarios.
- Tang XF et al. 2014 – "Impact of new oral or intravenous P2Y12 inhibitors and clopidogrel on major ischemic and bleeding events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials" (Tang et al. 2014). No se incluyó porque no incluyen estudios sobre ticagrelor adicionales a los ya descritos en el meta-análisis incluido en esta sección y en la sección de estudios primarios.
- Aradi D et al. 2013- "Impact of clopidogrel and potent P2Y 12 -inhibitors on mortality and stroke in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis" (Aradi et al. 2013). No se incluyó porque no incluyen estudios sobre ticagrelor adicionales a los ya descritos en el meta-análisis incluido en esta sección y en la sección de estudios primarios.
- Navarese EP et al. 2011- "Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials" (Navarese et al. 2011). No se incluyó porque no incluyen estudios sobre ticagrelor adicionales a los ya descritos en el meta-análisis incluido en esta sección y en la sección de estudios primarios.
- Bellemain-Appaix A et al. 2010 – "New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis" (Bellemain-Appaix et al. 2010). No se incluyó por la fecha de publicación y porque toma en cuenta a la población que fue sometida a PCI, independientemente del tiempo de inicio del cuadro de SCA.

Estudios primarios:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Wallentin L et al.2009 - "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes" (Wallentin et al. 2009).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Goto S, et al (2015) – “*Ticagrelor vs. Clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute Coronary Syndrome- randomized, double-blind, Phase III PHILO Study*” (Goto et al. 2015).

El estudio PHILO fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado donde se evaluó la eficacia y seguridad de ticagrelor versus clopidogrel en 801 pacientes con síndrome coronario agudo. Los desenlaces principales fueron tiempo a evento de sangrado severo y el evento compuesto de infarto de miocardio, CV o muerte cardiovascular. A los 12 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tanto para la variable de eficacia como la de seguridad. No se incluyó porque el poder no fue calculado para detectar diferencias entre el tratamiento, en cambio, fue diseñado para explorar la consistencia de los efectos en población asiática que no fue incluida en el PLATO.

- Zhang Y et al. 2016 – “High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers: a prospective, randomized, open-label, single-centre trial” (Zhang et al. 2016). No se incluyó porque se comparaba ticagrelor con dosis altas de clopidogrel que no corresponde a la recomendada en nuestra institución.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - “Acute coronary syndrome”
(Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016).

La GPC fue elaborada por la Red Intercolegial Escocesa de Guías (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). La GPC se realizó con el objetivo de proveer recomendaciones para el manejo de los pacientes con SCA dentro de las primeras 12 horas hasta el alta hospitalaria. La GPC SIGN se enfoca en angina inestable y en IMA espontáneo tipo 1. Las recomendaciones no aplican para IMA tipo 2. La guía no establece recomendaciones para el manejo pre-hospitalario.

El IMA espontáneo tipo 1, corresponde al IMA espontáneo relacionado a la ruptura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa aterosclerótica que resulta en un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias que llevan a la disminución del flujo sanguíneo miocárdico o émbolos distales plaquetarios con consecuente necrosis de los miocitos. Esta diferenciación es importante porque el paciente puede tener enfermedad

coronaria subyacente pero que no sea obstructiva o no tener enfermedad arterial coronaria subyacente.

Dentro de las recomendaciones para el manejo inicial, es decir, las relacionadas al manejo dentro de las 12 primeras horas del SCA, se incluye al tratamiento antiplaquetario. Al respecto, la GPC recomienda el tratamiento combinado con AAS y un receptor antagonista P2Y12. La selección del antagonista receptor de P2Y12 dependerá del subgrupo de pacientes y de la presentación clínica. Específicamente con respecto al uso de ticagrelor, el grupo elaborador de la GPC SIGN recomienda su uso inmediato con AAS si durante el manejo inicial, los pacientes con SCA presentan cambios en el EKG o elevación de la troponina cardíaca. Cabe resaltar que, el grupo elaborador de la GPC SIGN recomienda además como alternativa el uso de clopidogrel más aspirina, sobre todo en pacientes en donde el riesgo de sangrado es mayor al beneficio de ticagrelor (Nivel de evidencia: 1+²). Asimismo, la GPC SIGN recomienda clopidogrel cuando el paciente con ST elevado recibe terapia fibrinolítica, pues ticagrelor no ha sido estudiado en este contexto.

En cuanto a la duración del tratamiento, la GPC SIGN recomienda que los pacientes con SCA deberían recibir tratamiento antiplaquetario combinado por 6 meses, pudiéndose prolongar en pacientes donde el riesgo de un evento aterotrombótico sea mayor al riesgo del sangrado; o acortar cuando el riesgo de sangrado sobrepasa el riesgo de eventos aterotrombóticos.

La evidencia que apoya el uso de ticagrelor proviene del estudio PLATO (Wallentin et al. 2009), donde se evaluaron a 18,624 con SCA. En el estudio PLATO, se evaluó terapia dual con ticagrelor versus terapia dual con clopidogrel, será explicado con detalle más adelante en el presente documento.

La GPC SIGN es de alta calidad, mostrando un alto puntaje en la evaluación AGREE en el dominio de rigor metodológico (95%) y en la calidad global (83%). En cuanto a la relevancia para la pregunta PICO, responde de manera directa ya que sus recomendaciones incluyen tanto a pacientes con SCA con o sin elevación del ST. Con respecto al medicamento de intervención en nuestra pregunta PICO, la GPC SIGN recomienda el uso de ticagrelor en los pacientes con SCA, excepto en pacientes con alto riesgo de sangrado o en aquellos pacientes que reciben fibrinólisis. Cabe resaltar que corresponde a un contexto distinto al nuestro, en donde el porcentaje de manejo invasivo de los pacientes es mucho mayor que en nuestro país. Sin embargo, es relevante para este dictamen puesto que las recomendaciones se basan en la mejor evidencia disponible y en el balance riesgo beneficio de cada intervención.

² 1+ Meta-análisis de Buena calidad, revisiones sistemáticas, o ECAs con bajo riesgo de sesgo.



American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACC/AHA) – “2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes” (Amsterdam et al. 2014).



El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón realizó una revisión extensa de la CGP versión 2007 para el manejo de angina inestable y de IMA ST no elevado y de la actualización focalizada del 2012, con el objetivo de desarrollar recomendaciones para optimizar el manejo de los pacientes con IMA ST no elevado.

En relación a la terapia antiplaquetaria, la GPC recomienda que todos los pacientes con SCA ST no elevado deben recibir aspirina de manera inmediata y que deben continuarse con una dosis de mantenimiento de manera indefinida (Recomendación Clase I; nivel de evidencia A³). En relación a los Inhibidores P2Y12, específicamente sobre el ticagrelor, la GPC recomienda que en pacientes con SCA ST no elevado sin contradicciones que sean tratados con terapia invasiva o sean tratados como una isquemia, adicionalmente a la aspirina se administre ticagrelor (180mg dosis carga; luego 90 de mantenimiento dos veces al día) (Recomendación Clase I; nivel de evidencia B⁴). Además, es la GPC refiere que es razonable preferir el uso de ticagrelor sobre clopidogrel para el tratamiento de pacientes con SCA ST no elevado sometidos a un tratamiento invasivo o que sean tratados como isquemia (Recomendación Clase IIa; nivel de evidencia B⁵). De acuerdo a la GPC, los pacientes con SCA ST no elevado que serán sometidos a tratamiento invasivo o tratamiento tipo isquemia, corresponden a los pacientes con riesgo intermedio a alto.

La evidencia que sustenta estas recomendaciones proviene del estudio PLATO, tanto del análisis original como de análisis por subgrupos (Wallentin et al. 2009; James et al. 2011; Mahaffey et al. 2011; Becker et al. 2011).

Con respecto a la relevancia de esta GPC para el presente dictamen, cabe resaltar que sólo se enfoca en pacientes con SCA sin elevación del ST, que de acuerdo a las estadísticas disponibles representan menos del 50% de nuestros pacientes. Con respecto al medicamento de intervención en nuestra pregunta PICO, la GPC ACC/AHA limita la recomendación del uso de ticagrelor en pacientes con SCA ST no elevado en pacientes que presentan riesgo intermedio a alto, por lo que serán sometidos a tratamiento invasivo o tratamiento tipo isquemia.



³ Recomendación Clase I, nivel de evidencia A: El beneficio supera ampliamente el riesgo, por lo que el tratamiento debe ser administrado; evidencia proviene de múltiples ECAs o meta-análisis.

⁴ Recomendación Clase I, nivel de evidencia B: El beneficio supera ampliamente el riesgo, por lo que el tratamiento debe ser administrado; evidencia proviene de un solo ECA o de estudios no aleatorizados.

⁵ Recomendación Clase IIa, nivel de evidencia B: El beneficio supera el riesgo, es razonable administrar el tratamiento; evidencia proviene de un solo ECA o de estudios no aleatorizados.

American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACC/AHA) (2013) - "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction" (O'Gara et al. 2013).



Esta GPC también fue elaborada por Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, con el objetivo de emitir recomendaciones para pacientes con SCA ST elevado.

Fue elaborada bajo una metodología basada en la evidencia, desarrollada por el propio grupo elaborador. De acuerdo a la cual, el nivel de recomendación es un estimado del tamaño del efecto del tratamiento considerando los riesgos versus los beneficios en adición a la evidencia y/o acuerdo sobre un determinado tratamiento o procedimiento.

En relación al tratamiento concomitante a la ICP primaria en pacientes con SCA ST elevado, la GPC recomienda el uso de aspirina 162 a 325mg antes de la ICP, luego continuar la AAS indefinidamente. Asimismo, recomienda una dosis carga de inhibidor del receptor P2Y12, tan pronto como sea posible o al momento de la ICP. En el caso específico de ticagrelor, la dosis recomendada es de 180mg (Recomendación Clase I; nivel de evidencia B⁶). El inhibidor de P2Y12 se debe dar por un año a pacientes con IMA ST elevado a una dosis de 90mg dos veces al día (Recomendación Clase I; nivel de evidencia B⁵).

Con respecto a la relevancia de esta GPC para el presente dictamen, cabe resaltar que sólo se enfoca en pacientes con SCA ST elevado, es decir, que complementaria a la GPC anteriormente presentada. Con respecto al medicamento de intervención en nuestra pregunta PICO, la GPC ACC/AHA recomienda del uso de ticagrelor en pacientes con SCA ST elevado en concomitancia con la realización de la ICP.



Sociedad Europea de Cardiología (ESC) - "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation" (Roffi et al. 2016).

Esta GPC fue elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología con el objetivo de emitir recomendaciones para el manejo de pacientes sin persistencia de la elevación del segmento ST.

En relación al tratamiento antiplaquetario, se recomienda AAS para todos los pacientes que no presenten contraindicaciones (Recomendación Clase I, nivel de evidencia A⁷). Sobre ticagrelor, se recomienda su uso en adición a la AAS, en todos los pacientes con



⁶ Recomendación Clase I, nivel de evidencia B: El beneficio supera ampliamente el riesgo, por lo que el tratamiento debe ser administrado; evidencia proviene de un solo ECA o de estudios no aleatorizados.

⁷ Recomendación Clase I, nivel de evidencia A: evidencia y consenso que el tratamiento es beneficioso, útil y efectivo, tratamiento recomendado/indicado; evidencia proviene de múltiples ECAs o meta-análisis.

riesgo de eventos isquémicos (por ejemplo, troponinas cardíacas elevadas), por 12 meses, a menos que tenga contraindicaciones como riesgo alto de sangrado, sin importar el tratamiento inicial incluyendo si es que fueron tratados previamente con clopidogrel (que debe ser descontinuado al iniciar ticagrelor) (Recomendación Clase I, nivel de evidencia B⁸).

Con respecto a la relevancia de esta GPC para el presente dictamen, cabe resaltar que sólo se enfoca en pacientes con SCA sin elevación del ST. Con respecto al medicamento de intervención en nuestra pregunta PICO, la GPC ESC recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con riesgo de eventos isquémicos a menos que tengan riesgo de sangrado.

Sociedad Europea de Cardiología (ESC)- "Guía de práctica clínica para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes con elevación del segmento ST" (Ph Gabriel Steg et al. 2012).

Esta GPC fue elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología con el objetivo de emitir recomendaciones para el manejo de pacientes con síntomas isquémicos y persistencia de elevación del segmento ST en el EKG. El nivel de evidencia y fuerza de la recomendación, incluía una estimación del balance riesgo beneficio.

En pacientes con IMA ST elevado dentro de 12 horas desde el inicio de los síntomas y con persistencia de la elevación del segmento ST o con un nuevo bloqueo de rama izquierda, ICP o tratamiento farmacológico de perfusión se debe realizar lo antes posible. La ICP primaria se recomienda como terapia de perfusión sobre la fibrinólisis si es que se puede realizar por un equipo experimentado dentro de los 120 minutos desde el primer contacto médico (Recomendación Clase I, nivel de evidencia A⁶).

Los pacientes que reciben una ICP deberían recibir una combinación de terapia anti plaquetaria dual con aspirina y un inhibidor del receptor P2Y12, inmediatamente antes de la angiografía, y anticoagulante parenteral. El inhibidor del receptor puede ser ticagrelor 180mg dosis carga más 90mg bid de mantenimiento (Recomendación Clase I, nivel de evidencia B⁹); dado que tiene un tiempo de activación más corto y mayor potencia, y ha demostrado ser superior a clopidogrel en el ECA PLATO, donde ticagrelor redujo el desenlace primario (muerte cardiovascular, IMA no fatal o ACV) y también redujo la muerte cardiovascular tanto en pacientes que habían recibido clopidogrel antes como los que no habían recibido, ya sea con ST elevado o ST no elevado.

Aunque no hubo diferencias significativas en el PLATO en la tasa de hemorragia mayor entre los grupos de clopidogrel y ticagrelor, el sangrado mayor que no estaba relacionado

⁸ Recomendación Clase I, nivel de evidencia B: evidencia y consenso que el tratamiento es beneficioso, útil y efectivo, tratamiento recomendado/indicado; evidencia proviene de un solo ECA o de estudios no aleatorizados

⁹ Recomendación Clase I, nivel de evidencia B: evidencia y consenso que el tratamiento es beneficioso, útil y efectivo, tratamiento recomendado/indicado; evidencia proviene de un solo ECA o de estudios no aleatorizados.

con cirugía de revascularización coronaria se incrementó con ticagrelor. En el subgrupo de pacientes con STEMI, el beneficio fue consistente.

Con respecto a la relevancia de esta GPC para el presente dictamen, cabe resaltar que es complementario a la GPC descrita anteriormente pues se enfoca en pacientes con SCA con elevación del ST. Con respecto al medicamento de intervención en nuestra pregunta PICO, la GPC ESC recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con ST elevado que recibirán ICP.



Sistema General de Seguridad Social en Salud, Colombia (2013) - "Guía de práctica clínica para el síndrome coronario agudo".

Esta GPC elaborada por el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, se realizó con el objetivo de emitir recomendaciones para el manejo de pacientes con diagnóstico de SCA con y sin elevación del segmento ST.

En relación a la metodología, la GPC fue desarrollada de acuerdo a la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social. De acuerdo a los desenlaces críticos establecidos, se realizó una búsqueda de GPCs basadas en la evidencia nacionales e internacionales. La evaluación de la calidad de la evidencia identificada se realizó mediante la herramienta AGREE II; a pesar que la GPC colombiana se hizo de novo, las GPC identificadas y calificadas como de alta calidad en el criterio de rigor metodológico, se incluyeron como referencias. En ese sentido, el grupo elaborador realizó una búsqueda sistemática de la evidencia para cada pregunta, evaluación de la calidad y formulación de las recomendaciones de acuerdo al balance riesgo/beneficio, valores y preferencias, y el uso de los recursos de acuerdo a la intervención evaluada. Las recomendaciones fueron evaluadas de acuerdo a la metodología GRADE.

En relación a la terapia dual anti-plaquetaria para SCA, específicamente después de comparar ASA más clopidogrel con ASA más ticagrelor, recomiendan el uso de ticagrelor más ASA en pacientes SCA sin elevación del ST de riesgo intermedio o alto, independientemente de la estrategia de tratamiento inicial (incluyendo el uso previo de clopidogrel, el cual debe suspenderse una vez iniciado el ticagrelor) (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta¹⁰). Asimismo, recomiendan el uso de ticagrelor más ASA, en pacientes con SCA con elevación del ST que no hayan recibido terapia fibrinolítica en las 24 horas previas y se planea una intervención coronaria percutánea primaria (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia alta⁹). La evidencia en la cual se apoya esta recomendación proviene del estudio PLATO, que se describe con mayor detalle en la sección de estudios primarios.



¹⁰ Recomendación fuerte a favor: La mayoría de personas bien informadas están de acuerdo con la acción recomendada, solo una pequeña proporción no lo estaría. Calidad de la evidencia Alta: Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza en el efecto estimado.

Adicionalmente, como parte de la GPC realizaron un análisis de costo-utilidad, desde la perspectiva del Sistema de Salud, donde una de las comparaciones que realizaron fue el tratamiento con ticagrelor versus clopidogrel. El horizonte temporal fue de 10 años y la tasa de descuento fue de 3% para costos y beneficios. Para el análisis construyeron un modelo de Markov con ciclos anuales. En el caso base, el costo por años de vida ajustados a calidad (AVAC) con ticagrelor es de \$28.411.503 comparado con clopidogrel, lo que se encuentra dentro del umbral de disposición a pagar, lo que equivale a 3 veces el PBI per cápita de Colombia, por lo que la probabilidad de que ticagrelor sea una estrategia costo-efectiva es cercana al 75%. Por lo que, los autores de la GPC concluyeron que el uso de ticagrelor para el tratamiento de pacientes con SCA es una estrategia costo-efectiva para el sistema colombiano.

Cabe relatar que, en el presente año, se realizó una actualización de la GPC colombiana de SCA. Sin embargo, las recomendaciones en cuanto a ticagrelor no fueron modificadas (Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 2017).

La GPC colombiana es de alta calidad, mostrando alto nivel en el rigor metodológico. Esta GPC responde directamente a la pregunta PICO de interés, además corresponde a un contexto similar ya que corresponde a la misma región que nuestro país. Por lo que los resultados, especialmente los económicos, pueden ser transferibles a nuestro contexto.

National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand. 2016 - "Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes" (Chew et al. 2016).

La Fundación Nacional del Corazón de Australia y la Sociedad Cardiológica de Australia y Nueva Zelanda, se realizó la GPC con el objetivo de emitir recomendaciones para el manejo clínico de pacientes que presenten SCA presuntivo o confirmado.

El grupo elaborador recomienda el uso de inhibidores P2Y12 (i.e. ticagrelor, clopidogrel, etc.) además de aspirina, en pacientes con SCA confirmada, con riesgo muy alto de recurrencia de eventos isquémicos. El grupo elaborador además acotó que se prefiere el uso de ticagrelor sobre el uso de clopidogrel (Nivel de evidencia IA; Recomendación fuerte¹¹). El tratamiento dual antiplaquetario debe continuar por 12 meses en pacientes con SCA, independientemente si se realizó revascularización (Nivel de evidencia IA; Recomendación fuerte¹²). La evidencia que sustenta la recomendación se basa en el estudio PLATO.

Para pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST que se presenten dentro de las 12 horas posteriores a la aparición de los síntomas, y en ausencia de edad

¹¹ Recomendación Fuerte: Alta o moderada confianza en efecto estimado y beneficios superan riesgos; Nivel de evidencia IA: Cuerpo de la evidencia confiable para guiar la práctica clínica.

¹² Recomendación Fuerte: Alta o moderada confianza en efecto estimado y beneficios superan riesgos; Nivel de evidencia IA: Cuerpo de la evidencia confiable para guiar la práctica clínica.

avanzada, fragilidad y comorbilidades que influyen en la supervivencia global del individuo, el grupo elaborador recomienda la terapia de reperfusión de emergencia con intervención coronaria percutánea primaria o fibrinolítica. La ICP primaria se prefiere como terapia de reperfusión en pacientes con elevación ST si puede realizarse dentro de los 90 minutos del primer contacto médico; de lo contrario se prefiere la terapia fibrinolítica para aquellos sin contraindicaciones (Nivel de evidencia IA; Recomendación fuerte¹¹).

La GPC de Australia, no muestra un rigor metodológico muy alto, con un puntaje por debajo de 60% en dicho dominio de la evaluación AGREE, sin embargo, ha sido incluida en este dictamen por ser de reciente publicación. En cuanto a la relevancia para la pregunta PICO, responde de manera directa, ya que se enfoca en pacientes con SCA. Con respecto al medicamento de intervención de nuestra pregunta PICO, recomienda el uso de ticagrelor de manera amplia en los pacientes con SCA sobre otros antiplaquetarios, dado su superioridad en términos de eficacia.

ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - "Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines", 2012 ("Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines - RC0360 Antiplatelets for ACS Final.Pdf" 2017).

Esta ETS corresponde a un reporte de respuesta rápida del CADTH, que está basado en una revisión no sistemática de la literatura, realizada con el objetivo de proveer una lista de fuentes y un resumen de la mejor evidencia disponible en relación al tratamiento del SCA, en cuanto a la efectividad clínica y la costo-efectividad y a las recomendaciones en las GPC identificadas. Asimismo, este reporte corresponde a una actualización de reporte de respuesta rápida de CADTH 2011 ("Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness - RC0287_Treatments_for_ACS_final_abs.Pdf" 2017).

El reporte CADTH refiere que la combinación clopidogrel más aspirina continúa siendo el tratamiento estándar para pacientes con SCA, sin embargo, otras combinaciones como ticagrelor más aspirina se pueden considerar en algunos grupos dependiendo de la presentación clínica y el manejo subsecuente de pacientes con SCA.

La evidencia en relación a ticagrelor proviene del estudio PLATO, que será explicado en detalle en la sección de estudios primarios del presente documento. Adicionalmente, se incluyó un subestudio del estudio PLATO donde se evaluó la eficacia y seguridad de ticagrelor más aspirina versus clopidogrel más aspirina en una subpoblación (i.e. pacientes en quienes se planeaba una estrategia de tratamiento no invasivo). Sin

embargo, el reporte resalta que los investigadores del estudio no reportaron si el análisis tenía el suficiente poder como para detectar diferencias en los desenlaces en el subgrupo analizado. La incidencia del desenlace primario compuesto (muerte cardiovascular, IMA o ACV) fue significativamente menor en el brazo de ticagrelor comparado con el de clopidogrel (12% versus 14.3%; HR 0.85, IC 95% 0.73-1.00: $p=0.04$). Asimismo, el desenlace individual de reducción de muerte cardiovascular (5.5% versus 7.2%; HR 0.76; IC 95% 0.61 -0.96; $p=0.019$), mientras que IMA y ACV analizados como desenlaces individuales no mostraron diferencia estadísticamente significativa. La muerte global también fue menor en el brazo de ticagrelor comparado con clopidogrel (6.1% versus 8.2%; HR 0.75; IC 95% 0.61-0.93; $p=0.010$). Las diferencias en relación al sangrado no fueron estadísticamente significativas. Por lo que los autores del subestudio concluyen que, los beneficios encontrados son consistentes con los resultados de estudio original PLATO.

El reporte recalca que el estudio PLATO, no encontró diferencias en la población proveniente de EEUU. Lo que dio lugar al planteamiento de la hipótesis de la aspirina, de acuerdo a la cual los pacientes del EEUU habían recibido en promedio 325mg/día de aspirina en comparación con los 100mg/día en promedio que había recibido el resto fuera de EEUU. Luego de analizar el efecto de la dosis de aspirina sobre el desenlace principal y sus componentes, la FDA aprobó el uso de ticagrelor en EEUU con la advertencia que la dosis de mantenimiento de aspirina por encima de 100mg debía ser evitada.

En relación al medicamento de intervención de nuestra pregunta PICO, el reporte CADTH concluye que ticagrelor está indicado para la prevención de eventos trombóticos en pacientes con SCA en quienes se planea realizar una ICP o manejo no invasivo.

NICE 2011- "Ticagrelor for the treatment of acute Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes" ("Ticagrelor for the Treatment of Acute Coronary Syndromes | Guidance and Guidelines | NICE" 2017).

El grupo NICE realizó una ETS con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de ticagrelor para el tratamiento de pacientes con SCA.

De acuerdo a la ETS de NICE se recomienda ticagrelor en combinación con dosis baja de aspirina hasta 12 meses como una opción de tratamiento en adultos con SCA, que presenten IMA con elevación del segmento ST (i.e. elevación del segmento ST o un bloqueo de rama izquierda nuevo en el EKG), que los médicos cardiólogos tratarán mediante una ICP; o con IMA sin elevación del segmento ST; o admitidos al hospital con angina inestable (i.e. con cambios en el EKG sugerentes de isquemia).

La evidencia que sustenta la recomendación sobre la eficacia clínica de ticagrelor en comparación con clopidogrel proviene del ECA fase III del estudio PLATO, en donde se compara a ticagrelor más aspirina con clopidogrel más aspirina. En términos generales,



NICE consideró que este estudio tiene un diseño adecuado con un proceso robusto de aleatorización y seguimiento. Este estudio será descrito más adelante en la sección de "Estudios Primarios". Sin embargo, se detallan a continuación algunos de los puntos claves evaluados por el grupo elaborador de la ETS de NICE.

El grupo NICE detalló los siguientes puntos clave en relación al estudio PLATO: 1) En el estudio se observó una reducción relativa del riesgo del 16% de IMA, ACV o muerte cardiovascular con el uso de ticagrelor más aspirina comparado con clopidogrel más aspirina. Asimismo, cuando los componentes del desenlace principal eran evaluados de manera individual, se observó una reducción relativa del riesgo de IMA del 16% estadísticamente significativa y una reducción de la mortalidad cardiovascular del 21%, en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de ticagrelor más aspirina. Además, hubo un incremento no estadísticamente significativo en la incidencia de ACV, especialmente en ACV hemorrágico en los pacientes aleatorizados al grupo de ticagrelor; 2) En relación a los subgrupos de pacientes incluidos en el PLATO (ST elevado, ST no elevado y angina inestable) la prueba de interacción no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento ($p=0.41$), lo que se interpreta como que no hay diferencia en relación a la eficacia entre grupos de tratamiento en la presentación clínica del SCA; 3) En un sub-estudio de calidad de vida, no se evidenciaron diferencias entre grupos asignados a ticagrelor más aspirina comparado con clopidogrel más aspirina; 4) En relación a los eventos adversos, disnea, pausas ventriculares, aumento del ácido úrico sérico, aumento de creatinina sérica fueron más frecuentes, en el grupo de ticagrelor comparado con el grupo de clopidogrel. Los pacientes que descontinuaron ticagrelor fueron 9 veces más comparado con clopidogrel ($<1\%$). Aunque la disnea se limita a episodios leves. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el desenlace primario de seguridad (sangrado mayor) entre los grupos, sin embargo, el grupo de ticagrelor más aspirina experimentaron con más frecuencia eventos de sangrado mayor y menor en total.

De acuerdo a la ETS de NICE existe una limitación del estudio PLATO con respecto al tiempo de seguimiento. El tiempo de seguimiento no fue uniforme, pues no todos los pacientes en el estudio PLATO recibieron tratamiento por 12 meses, siendo la mediana de duración del tratamiento de 9 meses. Aunque, los pacientes censurados antes de los 12 meses fueron incluidos en el análisis por intención a tratar. Además, las curvas Kaplan-Meier se separan tan pronto como un mes hasta un año, por lo que pareciera que la censura menor de 12 meses no influye en los resultados.

Otra limitación identificada por el grupo NICE, es que el desenlace principal que tiene naturaleza compuesta es inconsistente en la medida que no todos sus componentes tienen similar importancia para los pacientes. Por ejemplo, en el estudio de calidad de vida (PLATO-HECON), los componentes difieren en los valores promedio de utilidad. Asimismo, la frecuencia de ocurrencia de eventos de la variable desenlace principal no es similar, y finalmente, la magnitud y dirección del evento difieren entre los componentes



de la variable principal. Por lo que, de acuerdo NICE los resultados deben ser interpretados con cautela.

El grupo elaborador de NICE refiere que el estimado de mortalidad por todas las causas es exploratorio. Esto es porque el plan de análisis de PLATO decía que los desenlaces secundarios deberían evaluarse individualmente en un orden pre-específico, de manera que la mortalidad no se debería haber incluido porque seguía a un resultado estadísticamente no significativo (i.e. ACV). Sin embargo, NICE refiere que, el resultado de la asociación entre ticagrelor y la mortalidad total, aunque exploratoria, tuvo un HR 0.78 (IC 95% 0-69- 0-98) lo que parece reflejar una reducción real de la mortalidad total con el uso de ticagrelor más aspirina.

El grupo elaborador de NICE criticó que el elevado número de análisis por subgrupo (25 pre-especificados y ocho post hoc), realizados sin ajuste por comparaciones múltiples, podrían sobreestimar resultados, que podrían deberse únicamente al azar.

En relación a la adherencia, el grupo NICE refiere que en un contexto de la vida real el hecho que ticagrelor se tome dos veces al día comparado con clopidogrel que se toma una sola vez al día, no disminuye la eficacia de ticagrelor más aspirina comparado con clopidogrel más aspirina.

En relación a la pregunta de interés del dictamen, a pesar de las limitaciones expresadas, el grupo NICE refiere que los beneficios en términos de mortalidad asociados a ticagrelor superan los riesgos, por lo que, ticagrelor más aspirina se considera como una opción de tratamiento más efectiva para el tratamiento de pacientes con SCA.

iii.Revisiones sistemáticas

Shah R et al. "Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome" (Shah et al. 2017).

Shah R et al. realizaron una RS con meta-análisis en red bayesiano de ECAs, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de ticagrelor y otros dos P2Y12 en comparación con clopidogrel en pacientes con SCA.

Se incluyeron nueve ECAs que evaluaron un total de 106,288 pacientes. En cuanto a los ECAs que evaluaron ticagrelor, se incluyeron dos ECAs fase III y un ECA fase II. Los desenlaces de eficacia evaluados fueron eventos cardíacos mayores, mortalidad por todas las causas, IMA recurrente y trombosis del stent. El desenlace de seguridad evaluado fue riesgo de sangrado mayor.

Los resultados del meta análisis mostraron que el clopidogrel más aspirina en comparación con placebo más aspirina, disminuyen la tasa de eventos cardiovasculares mayores, el IMA recurrente y la mortalidad por todas las causas. Asimismo, cuando se

comparó ticagrelor más aspirina versus clopidogrel, se observó la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares mayores. Ticagrelor mostró una disminución de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad por todas las causas comparado con clopidogrel. En la categorización de tratamientos realizada en el meta-análisis, ticagrelor resultó ser el más eficaz. Por ello, los autores de la RS concluyen que la terapia dual disminuye los eventos isquémicos y la mortalidad por todas las causas, y que de ellos el que cuenta con el mejor perfil de eficacia y seguridad es el ticagrelor.

El meta-análisis de Shah et al., corresponde al más actual y completo meta análisis en el tema, incluyendo a un gran número de pacientes. Con respecto a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, de acuerdo a los autores del meta-análisis, ticagrelor disminuye la posibilidad de eventos isquémicos mayores, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. Además, el análisis mostró que ticagrelor tiene el mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con los P2Y12 actualmente disponibles.

iv. Estudios primarios

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

El estudio de Inhibición de Plaquetas y Resultados en los Pacientes (PLATO, por sus siglas en inglés), fue un ensayo clínico aleatorizado, fase III multicéntrico, doble ciego, que se realizó con el objetivo de determinar la superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel para la prevención de eventos vasculares y muerte en pacientes con síndrome coronario agudo.

El estudio PLATO incluyó a pacientes con SCA ST no elevado y ST elevado, menor a 24 horas de inicio de los síntomas. En relación a los pacientes con SCA ST elevado, los criterios de inclusión fueron persistencia de la elevación del segmento ST de por lo menos 0.1mV en al menos dos derivaciones contiguas o un bloqueo de rama izquierda nuevo; y la intención de realizar una ICP primaria. Con relación a los pacientes con SCA ST no elevado debían cumplir por lo menos dos de los siguientes criterios: cambios en el segmento ST que indiquen isquemia, biomarcadores positivos, tener al menos un factor de riesgo incluyendo edad >60 años, IMA o cirugía coronaria previa, estenosis coronaria ≥50%, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica o disfunción renal. Los criterios de exclusión fueron cualquier contraindicación contra el uso de clopidogrel, haber recibido tratamiento fibrinolítico dentro de las 24 horas antes de la aleatorización y la necesidad de terapia de anticoagulación oral, un riesgo incrementado de bradicardia, y recibir algún tratamiento concomitante con algún inductor o inhibidor fuerte del citocromo P450 3A. Cabe resaltar que, pacientes que habían sido previamente tratados con clopidogrel podrían ser enrolados y asignados aleatoriamente a cualquiera de los dos brazos, por lo



que antes de la aleatorización el 46% de los pacientes ya había recibido clopidogrel, independientemente del brazo al que fueron aleatorizados después.

Un total de 18,624 pacientes fueron asignados aleatoriamente a ticagrelor (n=9333) o clopidogrel (n=9291). El ticagrelor se administró en una dosis carga de 180mg seguido por 90mg dos veces al día. En el caso de clopidogrel, si no habían recibido clopidogrel en dosis carga antes y si no habían recibido clopidogrel en los 5 días previos a la aleatorización recibieron una dosis carga de 300mg seguidos de dosis de mantenimiento de 75mg diarios. Los pacientes que habían recibido clopidogrel antes, solo debían recibir dosis de mantenimiento. Los pacientes que se someterían a ICP después de la aleatorización recibieron una dosis adicional de clopidogrel o de ticagrelor. Todos los pacientes recibieron aspirina de 75 mg a 100 mg diarios a menos que no pudieran tolerarlo. En el caso de aquellos pacientes que no hubieran recibido aspirina previamente, se les administró una dosis carga de aspirina de 325 mg. El tratamiento al que fueron asignados aleatoriamente debía continuar hasta 12 meses. Los pacientes en ambos grupos tenían características basales balanceadas.

El desenlace principal de eficacia fue un desenlace compuesto de tiempo a evento, dicho evento incluía muerte por causas cardiovasculares, IMA o ACV). Los desenlaces secundarios fueron muerte por todas las causas, y las variables independientes de IMA, muertes CV y ACV, etc. El desenlace principal de seguridad fue sangrado "mayor" (que pone en riesgo la vida), que estuvo definido como sangrado fatal, sangrado intracraneal, sangrado intrapericárdico con taponamiento cardíaco, shock hipovolémico o hipotensión severa debido a sangrado o que requerían vasopresores o cirugía, una caída de la hemoglobina de 5.0 gr por decilitro o más, la necesidad de transfusión de por lo menos 4 unidades de glóbulos rojos. Otros sangrados mayores fueron aquellos que causan discapacidad o a asociados a una caída de la hemoglobina de por lo menos 3.0gr por decilitro, pero menor a 5.0gr por decilitro o que requiriera transfusión de 2 a 3 paquetes globulares. La variable sangrado menor se definió como cualquier sangrado que requiriera intervención médica pero que no cumpliera con los criterios para sangrado mayor. Las variables secundarias analizadas fueron IMA (como variable individual), muerte CV (como variable individual), ACV (como variable individual) y muerte por cualquier causa (como variable individual); y los desenlaces compuestos de mortalidad por todas las causas IMA o ACV; y de IMA o ACV o isquemia severa recurrente o isquemia severa o TIA u otros eventos tromboticos o mortalidad. Se realizó un análisis de Cox de riesgos proporcionales y un análisis por intención a tratar.

Para el tamaño de muestra se estimó que se requerían 1780 eventos para un poder del 90% para detectar una reducción relativa en la razón de 13.5% del desenlace principal en ticagrelor comparado con 11% en el grupo de clopidogrel a los 12 meses.

A los 12 meses, el desenlace primario compuesto (muerte por causas vasculares, IMA o ACV) ocurrió significativamente menos en el grupo de ticagrelor que en de clopidogrel (9.8% versus 11.7%; HR 0.84%; IC 95% 0.77 a 0.92; p<0.001). La diferencia en el efecto del tratamiento fue aparente dentro de los primeros 30 días de inicio del tratamiento y



persistió a lo largo del estudio. El análisis estadístico de los desenlaces secundarios, siguiendo una secuencia jerárquica predefinida, mostró una reducción significativa del desenlace individual IMA (5.8% con ticagrelor versus 6.9% con clopidogrel, $p=0.0059$, del desenlace individual muerte por causas cardiovasculares (4.0% versus 5.1%; $p=0.001$), y de la mortalidad general (4.5% versus 5.9%, $p>0.001$). No hubo diferencias en cuanto a la variable individual de ACV.

En relación al sangrado ticagrelor no mostró diferencias significativas con respecto a las tasas de sangrado mayor (11.6% a 11.2% $p=0.43$). Aunque, sí se observó un incremento estadísticamente significativo en sangrado asociado a injerto arterial como bypass de arteria no coronaria (4.5% vs. 3.8%; HR: 1.19; 95% CI, 1.02–1.38; $P < 0.03$). Con respecto a otros eventos adversos, el más común fue disnea (13.8% versus 7.8%); 0.9% de los pacientes discontinuó ticagrelor por disnea en comparación a 0.1% en el grupo de clopidogrel. La incidencia de pausas ventriculares medidas mediante Holter, fue mayor en los pacientes tratado con ticagrelor que con clopidogrel, aunque fueron en su mayoría asintomáticas, y el tratamiento con respecto a síncope o implante de marcapasos no difirió entre grupos. La suspensión del tratamiento fue más común en el grupo de ticagrelor (7.4% versus 6.0% $p<0.001$).

En el caso de los pacientes en quienes se planeó una intervención percutánea coronaria (ICP), se replicaron los resultados, observándose que el desenlace compuesto ocurría en menor frecuencia en el grupo de ticagrelor (8.9% versus 10.6%: $p=0.0039$ y menores tasas de trombosis del stent (1.3% versus 1.9%; $p=0.009$). El subanálisis de los pacientes con SCA ST elevado es consistente con los resultados obtenidos en el grupo total (Steg et al. 2010).

Con respecto a la pregunta de interés del dictamen, el estudio PLATO encontró que tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel en pacientes con SCA redujo la tasa de muerte cardiovascular, IMA o ACV. Asimismo, en los componentes individuales se vio un beneficio similar para muerte cardiovascular e IMA, pero no para ACV. Los beneficios se evidenciaron tanto en pacientes con SCA ST elevado como no elevado.

Con respecto a la población incluida en el ensayo, esta corresponde a la población de interés para la pregunta PICO, pues incluye SCA con o sin elevación de ST. Cabe resaltar, que los autores del estudio refieren que no hubo diferencia en los resultados entre las diferentes formas de presentación clínica. Otro aspecto importante de la población en el estudio PLATO es que no incluyó a los pacientes con tratamiento con fibrinólisis en lugar de ICP, por lo que, los resultados del estudio PLATO y las indicaciones de uso de ticagrelor en realidad aplican a una proporción menor de pacientes de nuestro contexto, pues la mayoría de pacientes recibe tratamiento con fibrinólisis, para lo que no hay evidencia de uso de ticagrelor.



V. DISCUSION



El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de ticagrelor en pacientes con SCA con o sin elevación de ST, en quienes se planea realizar una ICP.



A la fecha en EsSalud, la primera alternativa de elección para el tratamiento de pacientes con SCA es la terapia dual con aspirina más clopidogrel. La terapia dual con aspirina más clopidogrel en pacientes con SCA ST elevado fue evaluada en el estudio COMMIT (Chen et al. 2005), donde clopidogrel más aspirina mostró una reducción relativa del riesgo (RRR) del 9% del desenlace compuesto muerte, reinfarto o ACV en comparación con aspirina más placebo (9.2% vs 10.1%; $p=0.002$, es decir, 9 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados). Asimismo, en este estudio clopidogrel más aspirina mostró una disminución de la mortalidad por cualquier causa (7.7 vs 8.1; $p=0.03$ es decir, 6 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados), sin aumentos significativos en el riesgo de sangrado. Adicionalmente, en el estudio CURE (Yusuf et al. 2001), clopidogrel más aspirina mostró una reducción del riesgo relativo del 18% del desenlace compuesto muerte, reinfarto o ACV en comparación con aspirina más placebo (9.3% vs 11.4%; es decir, 21 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados), en pacientes con SCA ST no elevado. Basados en los resultados de ambos estudios, las sociedades internacionales de expertos recomendaron la combinación de aspirina más clopidogrel como el tratamiento estándar para los pacientes con SCA.



Así, clopidogrel es el antagonista de receptor P2Y12 más comúnmente usado con eficacia antitrombótica demostrada en pacientes con SCA. Sin embargo, se han propuesto otros tratamientos que superarían algunas de las limitaciones del clopidogrel, como es el hecho que este último requiere activación hepática por el citocromo p450, lo que llevaría a un retraso en el inicio de la acción, y otras limitaciones como la susceptibilidad a polimorfismo genético, la alta variabilidad de la respuesta dependiente del individuo (Schömig 2009), y el hecho que se une de manera irreversible al receptor P2Y12 lo que no permite un rápido "offset" del efecto (tiempo que demora clopidogrel para volverse inactivo después que se suspende el tratamiento), y por último su potencial interacción con otras drogas (Clarke and Waskell 2003). Por ello, se han propuesto nuevos medicamentos antiplaquetarios antagonistas del receptor P2Y12 que resolverían dichas limitaciones del clopidogrel, entre los cuales se encuentra el ticagrelor (Husted et al. 2006; Cannon et al. 2007; Gurbel et al. 2009, 2010)(Bellemain-Appaix et al. 2010).



En ese sentido, el presente dictamen evaluó el uso de ticagrelor como una alternativa a clopidogrel en el tratamiento de pacientes con SCA, en quienes es posible realizar una ICP. Así, el dictamen se centra en pacientes con SCA ST no elevado, con riesgo intermedio-muy alto en quienes está indicada la ICP como tratamiento; y en pacientes

con SCA ST elevado en quienes es posible realizar la ICP dentro de los primeros 120 minutos desde el diagnóstico electrocardiográfico.

En las GPC internacionales revisadas, se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con SCA con o sin elevación de ST (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016; Chew et al. 2016). En el caso de pacientes con SCA ST elevado, se recomienda en pacientes que serán sometidos a ICP (Ph Gabriel Steg et al. 2012; O'Gara et al. 2013). En el caso de pacientes con SCA ST no elevado con riesgo intermedio a alto, que serán sometidos a tratamiento invasivo también se recomienda el uso de ticagrelor (Roffi et al. 2016; Amsterdam et al. 2014). Asimismo, las GPC no recomiendan el uso de ticagrelor en el caso de pacientes con alto riesgo de sangrado o en aquellos pacientes que reciben fibrinólisis.

La evidencia que evalúa la eficacia y seguridad de ticagrelor más aspirina en comparación con clopidogrel más aspirina proviene del estudio fase III PLATO (Wallentin et al. 2009), esta evidencia responde de manera directa a nuestra pregunta de interés. Incluye pacientes con ST elevado, ST no elevado, y angina inestable. Cabe resaltar que en el estudio PLATO, todos los pacientes con SCA ST elevado recibirían ICP, además el estudio excluye a pacientes que recibirán fibrinólisis. Por lo que, los resultados del estudio pivotal PLATO no son extrapolables a los pacientes que recibirán fibrinólisis.

Los resultados de PLATO (Wallentin et al. 2009), mostraron una reducción absoluta del riesgo del desenlace compuesto (i.e. muerte cardiovascular, IMA o ACV) en un 1.9% con el uso de ticagrelor en comparación con el clopidogrel más aspirina (9.8 vs 11.7; $p < 0.001$); es decir, 19 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados. Asimismo, el PLATO mostró una reducción absoluta del riesgo de 1.1% IMA en un año de seguimiento (5.8 vs 6.9; $p = 0.005$; es decir, 11 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados) y una reducción absoluta del riesgo de la mortalidad cardiovascular de 1.1% (4.0 vs 5.1; $p = 0.001$; es decir, 11 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados). No hubo diferencia estadísticamente significativa en ACV al ser analizado como variable individual. No se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor. En el estudio PLATO, se observó una reducción absoluta del riesgo de mortalidad por todas las causas de 1.4% atribuibles al ticagrelor versus al clopidogrel (4.5 vs 5.9%; $p < 0.001$).

En relación a la seguridad, en el estudio PLATO no se observaron diferencias en el riesgo de cualquier sangrado mayor. Ticagrelor presentó mayor frecuencia de disnea y pausas ventriculares asintomáticas en comparación a clopidogrel.

Al evaluar la calidad del estudio PLATO, se evidencia que hay aleatorización (centralizada y en bloques), enmascaramiento adecuado por aleatorización centralizada, doble ciego, se realizó análisis según la aleatorización (ITT), no se detuvo tempranamente, y se informaron los desenlaces que habían sido planeados, por lo que, es un estudio fase III con un buen diseño y metodología adecuada. Sin embargo, se han descrito algunas controversias en relación a la realización del estudio y a sus resultados,



que se expondrán a continuación (Gaglia and Waksman 2011; "The FDA Ticagrelor Secondary Review" 2010).

Durante una revisión secundaria de la FDA del estudio PLATO ("The FDA Ticagrelor Secondary Review" 2010), se encontró que existía discrepancia entre el número de IMAs en el brazo de clopidogrel reportados por los centros de investigación local (n=548) y el reportado por el comité central (n=593), mientras que no se observaron diferencias en la rama de ticagrelor (n=504 de acuerdo a ambos). De acuerdo al cálculo realizado por Serebrun y Atar, si no se toman en cuenta los 45 IMAs (primer IMA) más adjudicados por el comité central al brazo de clopidogrel, se anularía el beneficio de ticagrelor en cuanto a reducción de IMA, colocando así controversia en la validez interna de los resultados del desenlace compuesto (Criniti et al. 2014; Serebrun and Atar 2012). Al respecto, el 28 de julio del 2010, el Comité de Medicamentos Cardiovasculares y Renales (CRDAC, por sus siglas en inglés) de la FDA evaluó la respuesta del patrocinador a las observaciones realizadas. De acuerdo al reporte de la FDA, se realizó un análisis para evaluar la validez de los IMAs adjudicados con respecto a los reportados por los centros de investigación. Para ello se compararon los IMAs (variable resultado del ECA) reportados por el centro y todos los eventos de infarto de miocardio (incluyendo múltiples eventos por sujeto y no solo el primer IMA) con los eventos adjudicados por el comité central. Al realizar esta comparación, mostraron que en ambos brazos había el mismo porcentaje (4.0%) de eventos adjudicados por el comité central pero no reportados por el centro de investigación, y que esto en su mayoría ocurría en casos de angina inestable o de isquemia recurrente que alcanzaban los criterios de IMA a nivel central pero no era identificados en el centro de investigación. Así, por ejemplo, durante el análisis se encontraron 90 eventos identificados en el brazo de clopidogrel que habían sido adjudicados como IMA, pero no diagnosticados en el centro de investigación. La mayoría de ellos correspondía a angina inestable. Al respecto, la FDA realizó una revisión de los eventos reportados por los centros, la cual no reveló la existencia de un sesgo sistemático en el reporte o en los procesos de adjudicación. El reporte de la FDA agrega además que, en general, hubo una adecuada presentación de información de EKGs y de enzimas cardíacas que sustentaron los IMAs adjudicados por el comité central ("The FDA Ticagrelor Secondary Review" 2010).

Otra controversia respecto al PLATO tiene que ver con que se encontraron diferencias con las estimaciones del efecto por países con respecto al resultado global (Criniti et al. 2014). Solo en tres países los desenlaces fueron monitoreados por el país, en todos los demás países los desenlaces fueron monitoreados por el patrocinador. Las estimaciones del efecto a favor de clopidogrel se obtuvieron en dichos tres países (EEUU, Georgia y Rusia) y fueron inconsistentes con el resultado global del estudio. Específicamente con respecto a los hallazgos inconsistentes en EEUU, el patrocinador respondió ante el CRDAC, que luego de realizar un análisis estadístico exhaustivo encontraron que lo único que podía explicar los resultados divergentes era que en EEUU el uso de aspirina se dio en mayor dosis que en el resto del mundo. Con esto, la FDA



concluyó que el efecto de ticagrelor disminuye con dosis altas de aspirina, tal y como figura a la fecha en la etiqueta del producto.

Aunque estas observaciones han sido respondidas por el fabricante y el ticagrelor continúa siendo recomendado en las GPC de muchas instituciones, la controversia continúa siendo apuntalada por parte de la comunidad científica en lo que respecta al efecto de este medicamento en el riesgo de IMA. Sin embargo, el PLATO encuentra un efecto a favor del ticagrelor respecto al clopidogrel en un desenlace final de naturaleza objetiva, como es muerte por cualquier causa. Así, el PLATO mostró un HR de 0.78 (IC 95% 0.69 a 0.89; $p < 0.001$) lo que refleja una disminución del riesgo de la mortalidad asociada al uso de ticagrelor versus clopidogrel ("Ticagrelor for the Treatment of Acute Coronary Syndromes | Guidance and Guidelines | NICE" 2017). Además, posteriores estudios post marketing han mostrado resultados consistentes donde el uso de ticagrelor más aspirina muestra una reducción en la mortalidad por todas las causas en pacientes con SCA en comparación a otros antiplaquetarios (Beigel et al. 2017; Sucato et al. 2017; Almendro-Delia et al. 2017; Vercellino et al. 2017). Así, la evidencia es bastante consistente respecto a la reducción de muerte por cualquier causa que puede ser atribuible al uso de ticagrelor.

Sobre si los resultados del estudio PLATO son generalizables a la práctica clínica en el Perú, la población del estudio tuvo aproximadamente 62 años mientras que, en la población peruana, de acuerdo a los datos provenientes del RENIMA II, la edad promedio de los pacientes es 67 años aproximadamente. El porcentaje de pacientes varones es similar (~73%) en ambos contextos. En lo que difieren un poco es en los hallazgos en el EKG al ingreso, 64% presenta persistencia de la elevación ST en el RENIMA II en comparación con un ~38% en el PLATO; y 33.7% presenta ST no elevado en el RENIMA en comparación con ~51% en el PLATO. Cabe resaltar que de acuerdo al RENIMA II, el 32% recibe ICP mientras que el 17.5% recibe fibrinólisis. Siendo que el uso de ticagrelor no ha sido estudiado en pacientes que reciban fibrinólisis, no es posible recomendar este medicamento en dichos pacientes. Así, en general, es razonable esperar que los resultados del estudio PLATO son extrapolables a la población peruana.

Considerando que el costo del uso de ticagrelor es más elevado que el clopidogrel, se realizó un estimado del costo anual del uso de ticagrelor le podría representar a la institución. Así, se tomó en cuenta que el tratamiento inicial con ticagrelor consiste en una dosis de carga de 180mg cuando ocurre el evento SCA, y el tratamiento de mantenimiento consiste en 90mg dos veces al día por 6 hasta 12 meses después del evento. Específicamente, en los pacientes con SCA ST elevado se debe continuar el tratamiento por 6 meses, mientras que en los pacientes con SCA ST no elevado se debe continuar el tratamiento de mantenimiento por 12 meses. El costo de tratamiento por 6 meses de tratamiento de ticagrelor es de S/ 1,756.8 (1,460.34 a 2,056.92) y por 12 meses es S/ 3,504.00 (2,912.7 a 4,102.6), y el costo de tratamiento por 6 meses de tratamiento de clopidogrel es de S/ 27.9 (22.32 a 33.48) y por 12 meses es de S/ 55.05 (44.04 a 66.06). En relación al gasto en medicamentos que esta diferencia de costo



podría tener para el Seguro Social de Salud, se estimó que para una población esperada de aproximadamente 500 pacientes por año el gasto estimado en ticagrelor sería S/ 875,888.64, tomando como referencia los estimados de prevalencia de SCA y proporción de pacientes que recibieron ICP del RENIMA II. Además, cabe resaltar que, si bien ticagrelor es más costoso que el clopidogrel durante el primer año de tratamiento, los estudios de costo efectividad realizados en países de la región muestran que tomando en cuenta un horizonte temporal mayor a un año (el año de tratamiento después del evento), ticagrelor resulta ser más costo efectivo que clopidogrel, pues, al prevenir eventos importantes como muerte y secuelas por IMA previene también los costos que la atención que éstos le generan al sistema de salud (Mejía et al. 2015; De la Puente et al. 2017).

En resumen, el estudio PLATO, que corresponde al único ensayo fase III que evalúa la eficacia y seguridad del ticagrelor, han mostrado resultados consistentes de superioridad con respecto a clopidogrel más aspirina en la mortalidad por todas las causas. Por otro lado, respecto a las controversias detalladas sobre el estudio PLATO, lo descrito en referencia al efecto de ticagrelor sobre la ocurrencia de IMA comparado con clopidogrel, crea cierta incertidumbre sobre si el primero reduce el riesgo de IMA frente al segundo. Además, siendo que IMA es un componente del desenlace compuesto del PLATO, esta controversia se extiende al mismo desenlace principal. Sin embargo, no se ha encontrado limitaciones en la ejecución del PLATO que afecte la confianza en el resultado sobre la mortalidad por cualquier causa. Con este efecto observado se podría esperar que en promedio se preserven 14 vidas por cada 1000 pacientes tratados con ticagrelor respecto a los tratados con clopidogrel. Así, en EsSalud, donde se estima que se esperaría tratar aproximadamente 500 pacientes con SCA con ticagrelor, supondría un gasto anual en este medicamento de aproximadamente S/ 875,000.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de ticagrelor para el tratamiento SCA con o sin elevación del segmento ST en quienes se planea realizar una ICP.
- De acuerdo a lo revisado, la evidencia de eficacia proviene del estudio PLATO, donde se comparó al ticagrelor más aspirina versus clopidogrel más aspirina, mostró una reducción absoluta del riesgo del 1.9% del desenlace compuesto muerte cardiovascular, IMA o ACV en comparación con clopidogrel más aspirina (9.8 vs 11.7; $p < 0.001$), es decir, 19 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados. Asimismo, mostró una reducción absoluta del riesgo de 1.1% IMA en un año de seguimiento (5.8 vs 6.9; $p = 0.005$; es decir, 11 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados) y de la mortalidad cardiovascular una reducción absoluta del riesgo de 1.4% (4.0 vs 5.1; $p = 0.001$; es decir, 11 eventos menos por cada 1000 pacientes tratados). No hubo diferencia estadísticamente significativa de en ACV al ser analizado como variable individual.
- En el estudio PLATO, se observó una reducción absoluta del riesgo de mortalidad por todas las causas de 1.4% atribuibles al ticagrelor versus al clopidogrel (4.5 vs 5.9%; $p < 0.001$; es decir, 14 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados). En cuanto a la seguridad en el estudio PLATO no se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor con el uso de ticagrelor en comparación con clopidogrel.
- La evidencia encontrada en torno a la eficacia y seguridad del uso de la terapia anti plaquetaria dual de aspirina con ticagrelor ha mostrado resultados modestos de superioridad con respecto a clopidogrel más aspirina en la variable compuesta mortalidad cardiovascular, IMA o ACV en pacientes con SCA con o sin elevación del ST. Asimismo, el estudio PLATO mostró reducción de mortalidad por todas las causas.
- Se han descrito algunas controversias con respecto al estudio PLATO, de las cuales la que genera mayor incertidumbre corresponde a la discrepancia encontrada entre el número de IMAs en el brazo de clopidogrel reportados por el Centro de Investigación Local ($n=548$) y el reportado por el Comité Central ($n=593$), mientras que no se observaron diferencias en la rama de ticagrelor ($n=504$ de acuerdo a ambos). De manera que, si no se toman en cuenta los 45 IMAs de más adjudicados por el Comité Central al brazo de clopidogrel, se anularía el beneficio de ticagrelor. A lo que el patrocinador, respondió ante la FDA realizando un análisis de validación entre ambos métodos de identificación de IMAs y mostrando datos que sustenten la adjudicación de los IMAs por el Comité Central.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TICAGRELOR MÁS ASPIRINA EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO (SCA) EN
QUIENES SE PLANEA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA"

Así, estas controversias restan confianza en lo referente al efecto de ticagrelor sobre clopidogrel en IMA. Debido a que IMA es parte de uno de los componentes del desenlace compuesto del PLATO, esta controversia se extiende al mismo desenlace. A pesar de ello, no se ha encontrado limitaciones en la ejecución del PLATO que afecte la confianza en el resultado sobre la mortalidad por cualquier causa, el cual es un desenlace objetivo. Con este efecto observado se podría esperar que en promedio se preserven 14 vidas por cada 1000 pacientes tratados con ticagrelor respecto a los tratados con clopidogrel. En EsSalud, donde se estima tratar anualmente aproximadamente 500 pacientes con SCA con ticagrelor, este medicamento supondría un gasto anual de aproximadamente S/ 875,000.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de ticagrelor en pacientes con SCA en quienes se planea realizar ICP; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 3 años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que hayan recibido dicho tratamiento y a nueva evidencia internacional disponible al momento de la revisión.



VII. RECOMENDACIONES

Al término de la administración del tratamiento, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

El Informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

- Número de eventos de reinfarto, con fecha y hora.
- Número de eventos de ACV, con fecha y hora.
- Número de eventos de muertes cardiovasculares, con fecha y hora.
- Muertes totales, con fecha y hora.
- Numero de eventos de sangrado, con fecha y hora.
- Otros eventos adversos: disnea, pausas ventriculares.
- Suspensión de tratamiento con fecha y hora, indicando si la causa fue por eventos adversos.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almendro-Delia, Manuel, Ángel García-Alcántara, M. Victoria de la Torre-Prados, Antonio Reina-Toral, José Andrés Arboleda-Sánchez, Michel Butrón-Calderón, Alberto García-Guerrero, Rafael de la Chica-Ruiz Ruano, Rafael Hidalgo-Urbano, and Juan C. García-Rubira. 2017. "Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Results of a 'Real World' Multicenter Registry." *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, May. doi:10.1016/j.rec.2017.05.003.

Amsterdam, Ezra A., Nanette K. Wenger, Ralph G. Brindis, Donald E. Casey, Theodore G. Ganiats, David R. Holmes, Allan S. Jaffe, et al. 2014. "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Circulation* 130 (25): e344–426. doi:10.1161/CIR.000000000000134.

Aradi, Dániel, András Komócsi, András Vorobcsuk, and Victor L. Serebruany. 2013. "Impact of Clopidogrel and Potent P2Y₁₂ -Inhibitors on Mortality and Stroke in Patients with Acute Coronary Syndrome or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Thrombosis and Haemostasis* 109 (1): 93–101. doi:10.1160/TH12-06-0377.

Bavishi, Chirag, Sadik Panwar, Franz H. Messerli, and Sripal Bangalore. 2015. "Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y₁₂ Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome." *The American Journal of Cardiology* 116 (5): 809–17. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.058.

Becker, Richard C., Jean Pierre Bassand, Andrzej Budaj, Daniel M. Wojdyla, Stefan K. James, Jan H. Cornel, John French, et al. 2011. "Bleeding Complications with the P2Y₁₂ Receptor Antagonists Clopidogrel and Ticagrelor in the PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial." *European Heart Journal* 32 (23): 2933–44. doi:10.1093/eurheartj/ehr422.

Beigel, Roy, Zaza Iakobishvili, Nir Shlomo, Amit Segev, Guy Witberg, Doron Zahger, Shaul Atar, et al. 2017. "Real-World Use of Novel P2Y₁₂ Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Treatment Paradox." *Cardiology* 136 (1): 21–28. doi:10.1159/000447396.

Bellemain-Appaix, Anne, David Brieger, Farzin Beygui, Johanne Silvain, Ana Pena, Guillaume Cayla, Olivier Barthélémy, Jean-Philippe Collet, and Gilles Montalescot. 2010. "New P2Y₁₂ Inhibitors versus Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis." *Journal of the American College of Cardiology* 56 (19): 1542–51. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.012.



"BRILINTA® (Ticagrelor) Tablets, for Oral Use - 022433s020lbl.Pdf." 2017. Accessed July 25.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022433s020lbl.pdf.

"Brilique, INN-Ticagrelor - WC500100539.Pdf." 2017. Accessed July 25.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001241/WC500100539.pdf.

Cannon, Christopher P., Steen Husted, Robert A. Harrington, Benjamin M. Scirica, Håkan Emanuelsson, Gary Peters, Robert F. Storey, and DISPERSE-2 Investigators. 2007. "Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of AZD6140, the First Reversible Oral Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist, Compared with Clopidogrel, in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Primary Results of the DISPERSE-2 Trial." *Journal of the American College of Cardiology* 50 (19): 1844–51. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.053.

"Carga de Enfermedad y Lesiones En Essalud. Estimación de Los Años de Vida Saludables Perdidos 2014." 2017. Accessed August 16.
http://www.essalud.gob.pe/noticias/estimacion_carga_enfermedad.pdf.

Chen, Z. M., L. X. Jiang, Y. P. Chen, J. X. Xie, H. C. Pan, R. Peto, R. Collins, L. S. Liu, and COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. 2005. "Addition of Clopidogrel to Aspirin in 45,852 Patients with Acute Myocardial Infarction: Randomised Placebo-Controlled Trial." *Lancet (London, England)* 366 (9497): 1607–21. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X.

Chew, Derek P., Ian A. Scott, Louise Cullen, John K. French, Tom G. Briffa, Philip A. Tideman, Stephen Woodruffe, Alistair Kerr, Maree Branagan, and Philip EG Aylward. 2016. "National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016." *The Medical Journal of Australia* 205 (3): 128–33.

Clarke, Thomas A., and Lucy A. Waskell. 2003. "The Metabolism of Clopidogrel Is Catalyzed by Human Cytochrome P450 3A and Is Inhibited by Atorvastatin." *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 31 (1): 53–59.

"Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness - RC0287_Treatments_for_ACS_final_abs.Pdf." 2017. Accessed August 9. https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2011/RC0287_Treatments_for_ACS_final_abs.pdf.

"Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness and Guidelines - RC0360 Antiplatelets for ACS Final.Pdf." 2017. Accessed July 25.
<https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2012/RC0360%20Antiplatelets%20for%20ACS%20Final.pdf>.



Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. 2013. "Guía de Práctica Clínica Para El Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA."

Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 2017. "Guía de Práctica Clínica Para El Síndrome Coronario Agudo- Actualización 2017 Guía No.17." <http://www.iets.org.co/gpc2016/Documents/GPC para SCA - Recomendaciones.pdf>.

Criniti, Juan Martín, Ariel Izcovich, Federico Popoff, Juan Ignacio Ruiz, and Hugo N. Catalano. 2014. "[Ticagrelor in acute coronary syndrome. Explaining the inexplicable]." *Medicina* 74 (3): 239–44.

De la Puente, Catherine, Carlos Vallejos, Luis Bustos, Carlos Zaror, Monica Velasquez, and Fernando Lanas. 2017. "Latin American Clinical Epidemiology Network Series - Paper 8: Ticagrelor Was Cost-Effective vs. Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome in Chile." *Journal of Clinical Epidemiology* 86 (June): 117–24. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.04.019.

Gaglia, Michael A., and Ron Waksman. 2011. "Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting Regarding Ticagrelor." *Circulation* 123 (4): 451–56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985325.

Gan, Xue-Dong, Bao-Zhu Wei, Dong Fang, Qi Fang, Kai-Yong Li, Shi-Lan-Ying Ding, Song Peng, and Jing Wan. 2015. "Efficacy and Safety Analysis of New P2Y12 Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis." *Current Medical Research and Opinion* 31 (12): 2313–23. doi:10.1185/03007995.2015.1098600.

Gasche, David, Tanja Ullé, Bernhard Meier, and Roger-Axel Greiner. 2013. "Cost-Effectiveness of Ticagrelor and Generic Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome in Switzerland." *Swiss Medical Weekly* 143 (September): w13851. doi:10.4414/smw.2013.13851.

Goto, Shinya, Chien-Hua Huang, Seung-Jung Park, Håkan Emanuelsson, and Takeshi Kimura. 2015. "Ticagrelor vs. Clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese Patients with Acute Coronary Syndrome -- Randomized, Double-Blind, Phase III PHILO Study." *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 79 (11): 2452–60. doi:10.1253/circj.CJ-15-0112.

Grima, Daniel T., Stephen T. Brown, Laveena Kamboj, Kevin R. Bainey, Ron Goeree, Paul Oh, Krishnan Ramanathan, and Shaun G. Goodman. 2014. "Cost-Effectiveness of Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes in Canada." *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR* 6: 49–62. doi:10.2147/CEOR.S51052.

Gurbel, Paul A., Kevin P. Bliden, Kathleen Butler, Mark J. Antonino, Cheryl Wei, Renli Teng, Lars Rasmussen, et al. 2010. "Response to Ticagrelor in Clopidogrel



Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies: The RESPOND Study." *Circulation* 121 (10): 1188–99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456.

Gurbel, Paul A., Kevin P. Bliden, Kathleen Butler, Udaya S. Tantry, Tania Gesheff, Cheryl Wei, Renli Teng, et al. 2009. "Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease: The ONSET/OFFSET Study." *Circulation* 120 (25): 2577–85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550.

Hernández-Vásquez, Akram, Deysi Díaz-Seijas, Daniel Espinoza-Alva, and Stalin Vilcarromero. 2016. "Análisis espacial de la mortalidad distrital por enfermedades cardiovasculares en las provincias de Lima y Callao." *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 33 (1): 185–86.

Hulot, Jean-Sébastien, Jean-Philippe Collet, Guillaume Cayla, Johanne Silvain, Frédéric Allan, Anne Bellemain-Appaix, Stuart A. Scott, and Gilles Montalescot. 2011. "CYP2C19 but Not PON1 Genetic Variants Influence Clopidogrel Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy in Post-Myocardial Infarction Patients." *Circulation. Cardiovascular Interventions* 4 (5): 422–28. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.963025.

Husted, Steen, Håkan Emanuelsson, Stan Heptinstall, Per Morten Sandset, Mark Wickens, and Gary Peters. 2006. "Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of the Oral Reversible P2Y₁₂ Antagonist AZD6140 with Aspirin in Patients with Atherosclerosis: A Double-Blind Comparison to Clopidogrel with Aspirin." *European Heart Journal* 27 (9): 1038–47. doi:10.1093/eurheartj/ehi754.

James, Stefan K., Matthew T. Roe, Christopher P. Cannon, Jan H. Cornel, Jay Horowitz, Steen Husted, Hugo Katus, et al. 2011. "Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes Intended for Non-Invasive Management: Substudy from Prospective Randomised PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 342 (June): d3527.

Levine, Glenn N., Eric R. Bates, James C. Blankenship, Steven R. Bailey, John A. Bittl, Bojan Cercek, Charles E. Chambers, et al. 2015. "2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions." *Circulation*, October, CIR.0000000000000336. doi:10.1161/CIR.0000000000000336.

Mahaffey, Kenneth W., Daniel M. Wojdyla, Kevin Carroll, Richard C. Becker, Robert F. Storey, Dominick J. Angiolillo, Claes Held, et al. 2011. "Ticagrelor Compared with Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes



(PLATO) Trial." *Circulation* 124 (5): 544–54.
 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498.

Makki, Nader, Theresa M. Brennan, and Saket Girotra. 2015. "Acute Coronary Syndrome." *Journal of Intensive Care Medicine* 30 (4): 186–200.
 doi:10.1177/0885066613503294.

Mejía, Aurelio, Juan Manuel Senior, Mateo Ceballos, Sara Atehortúa, Juan Manuel Toro, Clara Saldarriaga, María Elena Mejía, and Carolina Ramírez. 2015. "Cost-Effectiveness Analysis of Ticagrelor Compared to Clopidogrel for the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome in Colombia." *Biomedica: Revista Del Instituto Nacional De Salud* 35 (4): 531–40. doi:10.7705/biomedica.v35i4.2620.

Navarese, E. P., M. Verdoia, A. Schaffer, P. Suriano, M. Kozinski, F. Castriota, S. De Servi, J. Kubica, and G. De Luca. 2011. "Ischaemic and Bleeding Complications with New, Compared to Standard, ADP-Antagonist Regimens in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Trials." *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 104 (7): 561–69. doi:10.1093/qjmed/hcr069.

O'Gara, Patrick T., Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey, Mina K. Chung, James A. de Lemos, Steven M. Ettinger, et al. 2013. "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Circulation* 127 (4): e362–425.
 doi:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.

"PAHO- Peru, Cardiovascular Disease Profile, 2014." 2017. Accessed August 9. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=27864&lang=en.

Reyes Rocha, Miguel, and Enrique Ruiz Mori. 2013. "Registro Nacional de Infarto de Miocardio Agudo II. RENIMA II." *Revista Peruana de Cardiología* XXXIX (N°1): 60–71.

Roffi, Marco, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet, Christian Mueller, Marco Valgimigli, Felicita Andreotti, Jeroen J. Bax, et al. 2016. "2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal* 37 (3): 267–315.
 doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

Schömig, Albert. 2009. "Ticagrelor--Is There Need for a New Player in the Antiplatelet-Therapy Field?" *The New England Journal of Medicine* 361 (11): 1108–11.
 doi:10.1056/NEJMe0906549.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2016. "Acute Coronary Syndrome." <http://www.sign.ac.uk/assets/sign148.pdf>.



Serebruany, Victor L., and Dan Atar. 2012. "Viewpoint: Central Adjudication of Myocardial Infarction in Outcome-Driven Clinical Trials--Common Patterns in TRITON, RECORD, and PLATO?" *Thrombosis and Haemostasis* 108 (3): 412–14. doi:10.1160/TH12-04-0251.

Shah, Rahman, Abdul Rashid, Inyong Hwang, Tai-Hwang M. Fan, Rami N. Khouzam, and Guy L. Reed. 2017. "Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome." *The American Journal of Cardiology* 119 (11): 1723–28. doi:10.1016/j.amjcard.2017.03.011.

Steg, Ph Gabriel, Stefan K. James, Dan Atar, Luigi P. Badano, Carina Blomstrom Lundqvist, Michael A. Borger, Carlo Di Mario, et al. 2012. "ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation The Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal* 33 (20): 2569–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

Steg, Philippe Gabriel, Stefan James, Robert A. Harrington, Diego Ardissino, Richard C. Becker, Christopher P. Cannon, Håkan Emanuelsson, et al. 2010. "Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion with Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis." *Circulation* 122 (21): 2131–41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.

Steiner, Sabine, Deddo Moertl, Li Chen, Doug Coyle, and George A. Wells. 2012. "Network Meta-Analysis of Prasugrel, Ticagrelor, High- and Standard-Dose Clopidogrel in Patients Scheduled for Percutaneous Coronary Interventions." *Thrombosis and Haemostasis* 108 (2): 318–27. doi:10.1160/TH11-08-0586.

Sucato, Vincenzo, Egle Corrado, Carmelo Castellana, Michele Carella, Simona Raso, Giuseppe Coppola, Giuseppe Andolina, Giuseppina Novo, Salvatore Evola, and Salvatore Novo. 2017. "Real-World Use of Ticagrelor and Prasugrel in Patients with NSTEMI Undergoing Percutaneous Coronary Intervention." *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)* 18 (6): 450–51. doi:10.2459/JCM.0000000000000516.

Tang, Xiao-Fang, Jing-Yao Fan, Jing Meng, Chen Jin, Jin-Qing Yuan, and Yue-Jin Yang. 2014. "Impact of New Oral or Intravenous P2Y12 Inhibitors and Clopidogrel on Major Ischemic and Bleeding Events in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials." *Atherosclerosis* 233 (2): 568–78. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.017.

Tanguay, Jean-François, Alan D. Bell, Margaret L. Ackman, Robert D. C. Bauer, Raymond Cartier, Wee-Shian Chan, James Douketis, et al. 2013. "Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy." *The Canadian Journal of Cardiology* 29 (11): 1334–45. doi:10.1016/j.cjca.2013.07.001.



"The FDA Ticagrelor Secondary Review." 2017. Accessed August 22.
[https://wayback.archive-
 it.org/7993/20170405212327/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/C
 ommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommitte
 e/UCM220192.pdf](https://wayback.archive-it.org/7993/20170405212327/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM220192.pdf).



Theidel, Ulrike, Christian Asseburg, Evangelos Giannitsis, and Hugo Katus. 2013.
 "Cost-Effectiveness of Ticagrelor versus Clopidogrel for the Prevention of
 Atherothrombotic Events in Adult Patients with Acute Coronary Syndrome in
 Germany." *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac
 Society* 102 (6): 447–58. doi:10.1007/s00392-013-0552-7.

"Ticagrelor for the Treatment of Acute Coronary Syndromes | Guidance and
 Guidelines | NICE." 2017. Accessed August 1.
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA236/chapter/1-Guidance>.



Vercellino, Matteo, Federico Ariel Sánchez, Valentina Boasi, Dino Perri, Chiara
 Tacchi, Gioel Gabrio Secco, Stefano Cattunar, Gianfranco Pistis, and Giovanni
 Mascelli. 2017. "Ticagrelor versus Clopidogrel in Real-World Patients with ST
 Elevation Myocardial Infarction: 1-Year Results by Propensity Score Analysis." *BMC
 Cardiovascular Disorders* 17 (1): 97. doi:10.1186/s12872-017-0524-3.

Verdoia, Monica, Alon Schaffer, Lucia Barbieri, Ettore Cassetti, Raffaele Piccolo,
 Gennaro Galasso, Paolo Marino, Fabiola Sinigaglia, and Giuseppe De Luca. 2014.
 "Benefits from New ADP Antagonists as Compared with Clopidogrel in Patients with
 Stable Angina or Acute Coronary Syndrome Undergoing Invasive Management: A
 Meta-Analysis of Randomized Trials." *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 63 (4):
 339–50. doi:10.1097/FJC.000000000000052.



Wallentin, Lars, Richard C. Becker, Andrzej Budaj, Christopher P. Cannon, Håkan
 Emanuelsson, Claes Held, Jay Horrow, et al. 2009. "Ticagrelor versus Clopidogrel in
 Patients with Acute Coronary Syndromes." *The New England Journal of Medicine* 361
 (11): 1045–57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.

"WHO | Cardiovascular Diseases (CVDs)." 2017. WHO. Accessed August 16.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.



Yusuf, S., F. Zhao, S. R. Mehta, S. Chrolavicius, G. Tognoni, K. K. Fox, and
 Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 2001.
 "Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary
 Syndromes without ST-Segment Elevation." *The New England Journal of Medicine*
 345 (7): 494–502. doi:10.1056/NEJMoa010746.

Zhang, Y., Y. Zhao, M. Pang, Y. Wu, K. Zhuang, H. Zhang, and A. Bhat. 2016. "High-
 Dose Clopidogrel versus Ticagrelor for Treatment of Acute Coronary Syndromes after
 Percutaneous Coronary Intervention in CYP2C19 Intermediate or Poor Metabolizers:

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TICAGRELOR MÁS ASPIRINA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA) EN
QUIENES SE PLANEA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA"

A Prospective, Randomized, Open-Label, Single-Centre Trial." *Acta Cardiologica* 71
(3): 309–16. doi:10.2143/AC.71.3.3152091.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir ticagrelor 90mg (considerar dosis carga de 180 mg, luego 90 mg dos veces al día por vía oral; la duración máxima del tratamiento de mantenimiento en los pacientes con SCA ST elevado es de 6 meses, mientras que en los pacientes con SCA ST no elevado se debe continuar el tratamiento de mantenimiento por 12 meses) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico especialista tratante.

  Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con síndrome coronario agudo: • Con elevación del segmento ST elevado, quienes se someterán a intervención coronaria percutánea primaria dentro de los 120 minutos desde el diagnóstico electrocardiográfico. • Sin elevación del segmento ST, con riesgo isquémico intermedio a muy alto por lo que se someterán a intervención coronaria percutánea.
Grupo etario	Adultos (≥18 años).
 Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año.
 Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	El médico solicitante* deberá acreditar los siguientes criterios: Con elevación del segmento ST elevado, quienes se someterán a intervención coronaria percutánea primaria: • Cuadro clínico compatible con SCA y electrocardiograma con presencia de elevación ≥1 mm del ST en al menos dos derivaciones de extremidades adyacentes, elevación ≥2 mm del ST en al menos dos derivaciones precordiales contiguas o un bloqueo de rama del haz de His de inicio reciente. y • No presentar contraindicaciones para recibir ticagrelor ni riesgo de sangrado que supere beneficios clínicos (Incluyendo sangrado activo, antecedente de hemorragia intracraneal, insuficiencia hepática severa, tratamiento concomitante con anticoagulantes, cirugía cardíaca, cirugía de revascularización quirúrgica previa, depuración de creatinina <30ml/min/1.73). y (continúa en la página siguiente)



- No haber recibido terapia trombolítica.

Sin elevación del segmento ST, con riesgo isquémico intermedio a muy alto por lo que se someterán a intervención coronaria percutánea.

- Riesgo isquémico intermedio: Pacientes con diabetes mellitus; insuficiencia renal (TFG $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), FEVI $< 40\%$ o insuficiencia cardíaca congestiva; puntuación GRACE > 109 a < 140 ; angina post infarto temprana.

ó

- Riesgo isquémico alto: Pacientes con aumento o caída en la troponina cardíaca compatible con IAM; cambios dinámicos de las ondas ST o T (sintomáticos o silentes); puntuación GRACE > 140 .

ó

- Riesgo isquémico muy alto: Pacientes con inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico; complicaciones mecánicas de IMA. Dolor torácico recurrente o continuo refractario a tratamiento médico; insuficiencia cardíaca aguda; arritmia que pone en peligro la vida o arresto cardíaco; cambios dinámicos recurrentes de las ondas ST-T, particularmente elevación intermitente del ST.

y

- No presentar contraindicaciones para recibir ticagrelor ni presentar riesgo de sangrado que supere beneficios clínicos (Incluyendo sangrado activo, antecedente de hemorragia intracraneal, insuficiencia hepática severa, edad > 75 años, tratamiento concomitante con anticoagulantes, cirugía cardíaca, cirugía de revascularización quirúrgica previa; depuración de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1.73}$, riesgo alto de sangrado según escala CRUSADE).
- No haber recibido terapia trombolítica.

Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.

- Electrocardiograma de 12 derivaciones basal.
- Troponina basal y a las 12 horas.
- Glucosa basal. Glucosa control en caso de pacientes diabéticos o hiperglicemia.
- Fecha y hora de inicio de síntomas.
- Fecha y hora de llegada a establecimiento.
- Fecha y hora de inicio de ICP.
- Fecha y hora de inicio de tratamiento con ticagrelor.

Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N°003-IETSI-ESALUD-2016.	• Número de eventos de reinfarto, con fecha y hora. • Número de eventos de ACV, con fecha y hora. • Número de eventos de muertes cardiovasculares, con fecha y hora. • Muertes totales, con fecha y hora. • Numero de eventos de sangrado, con fecha y hora. • Otros eventos adversos: disnea, pausas ventriculares. • Suspensión de tratamiento con fecha y hora, indicando si la causa fue por eventos adversos.
--	--

* Médico especialista en cardiología

** En caso que el paciente requiera ser referido a otro centro asistencial, debe realizarse una referencia farmacológica para que se cumpla el tratamiento de mantenimiento con ticagrelor.

IMPORTANTE:

Al considerar la situación de emergencia en la que se encuentra el paciente, el médico especialista tratante para indicar y solicitar la prescripción del medicamento Ticagrelor, deberá completar el formato de solicitud/autorización de uso de ticagrelor, en el que conste la evaluación médica realizada y el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N° 01 para lo cual se recomienda el empleo del formato descrito en el siguiente Anexo N° 02, así como el Formato de Conflicto de Interés de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Posteriormente, en el plazo máximo de hasta 72 horas útiles, ambos documentos deberán ser remitidos al Comité Farmacoterapéutico para regularizar el procedimiento de autorización. Los establecimientos de salud que tienen el nivel y la capacidad resolutoria para atender el contexto autorizado podrán realizar coordinaciones con sus Comités Farmacoterapéuticos con el objetivo de optimizar el flujo del procedimiento a seguir, pero sobre la base de lo establecido en el presente.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 041-SDEPHYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TICAGRELOR MÁS ASPIRINA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA) EN
QUIENES SE PLANEA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA"

ANEXO N° 2: Formato de Solicitud/autorización del uso de ticagrelor en casos de emergencia

FORMATO PARA SOLICITUD / AUTORIZACIÓN DEL USO DE TICAGRELOR EN CASOS DE EMERGENCIA			
(Condiciones de uso)			
APELLIDOS DEL PACIENTE	NOMBRES DEL PACIENTE	PRODUCTO FARMACÉUTICO TICAGRELOR	
		Cantidad solicitada en EMG:	
N° HISTORIA CLÍNICA	FECHA - HORA PRESCRIPCIÓN	CONCENTRACIÓN	PRESENTACIÓN
CONDICIONES DE USO	CUMPLE	OBSERVACIONES / NO CONFORMIDADES	
Diagnóstico/condición de salud			
• Con elevación del segmento ST elevado, quienes se someterán a intervención coronaria percutánea primaria dentro de los 120 minutos desde el diagnóstico electrocardiográfico	☐ SI ☐ NO		
• Sin elevación del segmento ST, con riesgo isquémico intermedio a muy alto por lo que se someterán a intervención coronaria percutánea	☐ SI ☐ NO		
Grupo Etario: Adultos (≥18 años).	☐ SI ☐ NO	Precisar:	
Con elevación del segmento ST elevado, quienes se someterán a intervención coronaria percutánea primaria:			
• Cuadro clínico compatible con SCA	☐ SI ☐ NO		
• Alteración en el electrocardiograma			
Electrocardiograma con presencia de elevación ≥1 mm del ST en al menos dos derivaciones de extremidades adyacentes	☐ SI ☐ NO		
Electrocardiograma con presencia de elevación ≥2 mm del ST en al menos dos derivaciones precordiales contiguas	☐ SI ☐ NO		
Electrocardiograma con presencia de un bloqueo de rama del haz de His de inicio reciente.	☐ SI ☐ NO		
• Contraindicaciones para recibir Ticagrelor	☐ SI ☐ NO		
• Riesgo de sangrado activo	☐ SI ☐ NO		
• Antecedente de hemorragia intracraneal	☐ SI ☐ NO		
• Antecedente de insuficiencia hepática severa	☐ SI ☐ NO		
• Tratamiento concomitante con anticoagulantes	☐ SI ☐ NO		
• Antecedentes de cirugía cardíaca	☐ SI ☐ NO		
• Antecedente de cirugía de revascularización quirúrgica previa	☐ SI ☐ NO		
• Depuración de creatinina <30ml/min/1.73	☐ SI ☐ NO		
• Administración previa de terapia trombolítica.	☐ SI ☐ NO		
Sin elevación del segmento ST, con riesgo isquémico intermedio a muy alto por lo que se someterán a intervención coronaria percutánea:			
• Riesgo isquémico intermedio	☐ SI ☐ NO		
Paciente con diabetes mellitus	☐ SI ☐ NO		
Insuficiencia renal (TFG <60ml/min/1.73m ²)	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
FEV1 < 40% o insuficiencia cardíaca congestiva	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Puntuación GRACE >109 a <140	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Angina post infarto temprana	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Riesgo isquémico alto	☐ SI ☐ NO		
Paciente con aumento o caída en la troponina cardíaca compatible con IAM.	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Paciente con cambios dinámicos de las ondas ST (sintomáticos o silentes)	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Paciente con cambios dinámicos de las ondas T (sintomáticos o silentes)	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Paciente con puntuación GRACE >140.	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Riesgo isquémico muy alto	☐ SI ☐ NO		
Paciente con inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Paciente con complicaciones mecánicas de IMA	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Paciente con dolor torácico recurrente o continuo refractario a tratamiento médico	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Insuficiencia cardíaca aguda	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Arritmia que pone en peligro la vida o arresto cardíaco	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
Cambios dinámicos recurrentes de las ondas ST-T, particularmente elevación intermitente del ST.	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Contraindicaciones para recibir Ticagrelor	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Riesgo de sangrado activo	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Antecedente de hemorragia intracraneal	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Antecedente de insuficiencia hepática severa	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Edad >75 años	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Tratamiento concomitante con anticoagulantes	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Antecedente de cirugía cardíaca	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Antecedente de cirugía de revascularización quirúrgica previa	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Depuración de creatinina <30ml/min/1.73	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Riesgo alto de sangrado según escala CRUSADE	☐ SI ☐ NO	Especificar:	
• Administración previa de terapia trombolítica.	☐ SI ☐ NO	Especificar:	

Nombre y apellidos completos del médico

FIRMA Y SELLO

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TICAGRELOR MÁS ASPIRINA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA) EN
QUIENES SE PLANEA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA"



Información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento		
• Electrocardiograma de 12 derivaciones basal.	☐ SI ☐ NO	
• Troponina basal y a las 12 horas	☐ SI ☐ NO	Especificar:
• Glucosa basal. Glucosa control en caso de pacientes diabéticos o hiperglicemia.	☐ SI ☐ NO	Especificar:
• Fecha y hora de inicio de síntomas:		
• Fecha y hora de llegada a establecimiento:		
• Fecha y hora de inicio de ICP.		
• Fecha y hora de inicio de tratamiento con ticagrelor		
Información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento		
• Eventos de reinfarto	☐ SI ☐ NO	Especificar número, fecha y hora:
• Eventos de ACV	☐ SI ☐ NO	Especificar número, fecha y hora:
• Eventos de muertes cardiovasculares	☐ SI ☐ NO	Especificar número, fecha y hora:
• Muertes totales, con fecha y hora:	☐ SI ☐ NO	Especificar número, fecha y hora:
• Eventos de sangrado, con fecha y hora:	☐ SI ☐ NO	Especificar número, fecha y hora:
• Otros eventos adversos: disnea, pausas ventriculares.	☐ SI ☐ NO	Especificar:
• Fecha y Hora de la suspensión de tratamiento:		
• Los eventos adversos fueron la causa de la suspensión del tratamiento	☐ SI ☐ NO	Especificar:

