

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TICAGRELOR

INDICAȚIE: administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST [STEMI]); pacienți tratați prin proceduri intervenționale percutane (PCI) numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent)

Data depunerii dosarului

14.05.2025

Numărul dosarului

32420-32421

PUNCTAJ: 100

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TICAGRELOR

1.2. DC: Orebriton 60 mg comprimate filmate; Orebriton 90 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: B01AC24

1.4 Data eliberării APP: Iunie 2022

1.5. Deținătorul de APP: ZENTIVA k.s., Republica Cehă

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut (generic)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat	comprimat filmat
Concentrație	60 mg	90 mg
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 56 compr. film. (3 ani)	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 56 compr. film. (3 ani)

1.8. Prețuri conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 571/19.06.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 56 compr. film. (3 ani)	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 56 compr. film. (3 ani)
Concentrație	60 mg	90 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	169,32	177,26
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3,02	3,16

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Orebriton, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu

- sindrom coronarian acut (SCA) sau

- antecedente de infarct miocardic (IM) și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic.

Doze și mod de administrare

Doze

Pacienții care utilizează Orebriton trebuie să utilizeze zilnic și AAS în doză mică 75-150 mg, ca tratament de întreținere, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice.

Sindrom coronarian acut

Tratamentul cu Orebriton trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg) și ulterior continuat cu 90 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu Orebriton 90 mg de două ori pe zi este recomandat pe o perioadă de 12 luni la pacienții cu SCA, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Antecedente de infarct miocardic

Orebriton 60 mg de două ori pe zi este doza recomandată atunci când este necesară continuarea tratamentului la pacienți cu antecedente de IM de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu Orebriton 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenosin difosfat (ADP) la pacienții cu SCA cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP. Există date limitate privind eficacitatea și siguranța ticagrelor după 3 ani de tratament extins.

Dacă este necesară schimbarea tratamentului, prima doză de Orebriton trebuie administrată în decurs de 24 de ore după utilizarea ultimei doze din celălalt medicament antiplachetar.

Omiterea dozei

Trebuie evitată omisiunea administrării dozelor. Un pacient care omite o doză de Orebriton trebuie să utilizeze numai un comprimat (următoarea doză) la ora programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Ticagrelor nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și, astfel, utilizarea la acești pacienți este contraindicată. Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Nu se recomandă ajustarea dozelor, dar ticagrelor trebuie utilizat cu prudență. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ticagrelor la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu se justifică utilizarea ticagrelor la copii cu siclemie.

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Orebriton poate fi administrat cu sau fără alimente. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul/comprimatele în întregime, comprimatele pot fi zdrobite până la o pulbere fină și dispersate în jumătate de pahar cu apă, care se bea imediat. Paharul trebuie clătit cu o cantitate de apă corespunzătoare unei jumătăți de pahar, iar conținutul trebuie băut. Amestecul poate fi administrat, de asemenea printr-un tub nazogastric (CH8 sau mai mare). Este important ca tubul nazogastric să fie clătit cu apă pe întreaga lui lungime, după administrarea amestecului.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Agenți antitrombotici, inhibitori ai agregării plachetare excluzând heparina.

Orebrition conține ticagrelor, un membru al clasei de medicamente ciclopentiltriazolopirimidine (CPTP), care, în cazul administrării orale, este un antagonist al receptorului P2Y₁₂, selectiv, cu acțiune directă și legare reversibilă, care împiedică activarea și agregarea plachetară dependentă de P2Y₁₂ și mediată de ADP. Ticagrelor nu împiedică legarea ADP, dar atunci când se leagă de receptorul P2Y₁₂ împiedică transducția semnalului indusă de ADP. Deoarece plachetele contribuie la inițierea și/sau evoluția complicațiilor trombotice ale bolii aterosclerotice, s-a arătat că inhibarea funcției plachetare reduce riscul evenimentelor CV, așa cum sunt decesul, IM sau AVC.

Ticagrelor determină, de asemenea, creșterea concentrației locale de adenzină endogenă, prin inhibarea transportorului echilibrant de nucleotidă-1 (ENT-1).

S-a demonstrat că ticagrelor amplifică o serie de efecte induse de adenzină la subiecții sănătoși și la pacienții cu SCA: vasodilație (măsurată prin fluxul coronarian crescut la voluntarii sănătoși și la pacienții cu SCA; cefalee), inhibarea funcției plachetare (în sângele uman in vitro) și dispnee. Totuși, legătura între creșterea concentrației de adenzină și rezultatele clinice (de exemplu morbiditate-mortalitate) nu a fost clar elucidată.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC: *Orebrition 60 mg comprimate filmate și Orebrition 90 mg comprimate filmate (DCI TICAGRELOR)* pentru indicația terapeutică: „*Orebrition, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu*

- sindrom coronarian acut (SCA) sau

- antecedente de infarct miocardic (IM) și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9, respectiv „*Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României*”.

În același context amintim că reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC *Brilique 90 mg comprimate filmate (DCI TICAGRELOR)* pentru indicația terapeutică: „*Brilique, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare*

de ST [STEMI]); inclusiv pacienți tratați medical și cei tratați prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau by-pass coronarian (CABG)", indicație care face obiectul contractului cost-volum încheiat în urma **deciziei ANMDMR nr. 307/20.04.2015 de includere condiționată în Listă.** De asemenea, medicamentul cu **DC Brilique 60 mg comprimate filmate (DCI TICAGRELOR),** este inclus în Listă în urma **deciziei ANMDMR nr. 917/27.08.2020 de adăugare,** pentru indicația terapeutică: **„Brilique, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST [STEMI]); pacienți tratați prin proceduri intervenționale percutane (PCI) numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent)".**

Menționăm că SETS a evaluat dosarul depus pentru medicamentul cu DC: **Orebriton 60 mg comprimate filmate și Orebriton 90 mg comprimate filmate (DCI TICAGRELOR)** pentru indicația terapeutică: **„Orebriton, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST [STEMI]); pacienți tratați prin proceduri intervenționale percutane (PCI) numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent)"** întrucât aceasta este indicația terapeutică rambursată.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele clinice de eficacitate și siguranță pentru ticagrelor provin din două studii clinice de fază 3:

- Studiul PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], o comparație între ticagrelor și clopidogrel, ambele administrate în asociere cu AAS sau alt tratament standard.
- Studiul PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], o comparație între ticagrelor în asociere cu AAS și AAS în monoterapie.

Studiul PLATO (Sindrom coronarian acut)

Studiul PLATO a inclus 18.624 de pacienți care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de angină instabilă (AI), infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și care inițial au fost tratați medical sau prin intervenție coronariană percutană (PCI) sau prin CABG.

Eficacitate clinică

În condițiile administrării zilnice de AAS, administrarea ticagrelor 90 mg de două ori pe zi a demonstrat superioritate față de clopidogrel 75 mg zilnic în prevenirea criteriului de evaluare final principal compus: deces de cauză CV, IM sau AVC, diferența datorându-se decesului de cauză CV și IM. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (posibil 600 mg dacă s-a efectuat PCI) sau 180 mg ticagrelor.

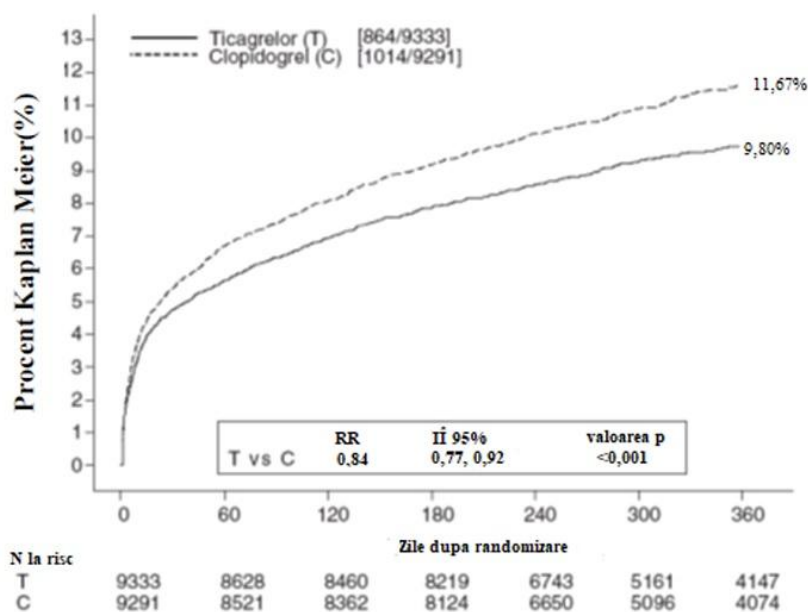
Rezultatul a apărut precoce (reducere a riscului absolut [RRA] de 0,6% și reducere a riscului relativ [RRR] de 12% la 30 de zile), cu un efect al tratamentului constant pe toată durata perioadei de 12 luni, producând o RRA de 1,9% pe an, cu o RRR de 16%. Aceasta sugerează că este adecvat tratamentul pacienților cu ticagrelor 90 mg de două ori pe zi timp de maxim 12 luni. Tratamentul a 54 de pacienți cu SCA cu ticagrelor în loc de clopidogrel va preveni 1 eveniment aterotrombotic; tratamentul a 91 de pacienți va preveni 1 deces de cauză CV (vezi Figura 1 și Tabelul 1).

Efectul tratamentului cu ticagrelor față de clopidogrel apare constant în multe subgrupuri, incluzând greutatea; sexul; antecedentele de diabet zaharat, accidentul ischemic tranzitor sau AVC nehemoragic sau revascularizarea; tratamentele concomitente incluzând heparine, inhibitori ai Gp IIb/IIIa și inhibitori ai pompei de protoni; diagnosticul final al evenimentului inițial (STEMI, NSTEMI sau AI); și tipurile de tratament intenționat la randomizare (invaziv sau medical).

S-a observat o interacțiune slab semnificativă a tratamentului cu regiunea geografică, în care rata riscului (RR) pentru obiectivul principal favorizează ticagrelor în restul lumii, dar favorizează clopidogrel în America de Nord, care a reprezentat aproximativ 10% din populația generală studiată (valoarea p pentru interacțiune = 0,045). Analizele exploratorii sugerează o posibilă asociere cu doza de AAS, aceea că reducerea eficacității ticagrelor a fost observată la creșterea dozelor de AAS. Dozele zilnice repetate de AAS administrate în asociere cu ticagrelor trebuie să fie de 75-150 mg.

Figura 1 prezintă estimarea riscului primei apariții a oricărui eveniment care face parte din obiectivul compozit de evaluare a eficacității.

Figura 1. Analiza criteriului principal de evaluare compus din deces CV, IM și AVC (studiul PLATO)



Ticagrelor a redus apariția evenimentelor din cadrul criteriului principal compus comparativ cu clopidogrel, atât la populația cu AI/STEMI, cât și la cea cu NSTEMI (Tabelul 4). Astfel, tratamentul cu Orebriton 90 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS în doză mică poate fi administrat la pacienții cu SCA (angină pectorală instabilă, IM fără supra-denivelare de ST [NSTEMI] sau IM cu supradenivelare de ST [STEMI]), inclusiv la pacienți cu tratament medicamentos, precum și la cei cu intervenție coronariană percutanată (PCI) sau by-pass coronarian (CABG).

Tabelul 1: Analiza criteriilor principale și secundare de eficacitate (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg de două ori pe zi (% pacienți cu evenimente) Nr=9.333	Clopidogrel 75 mg o dată pe zi (% pacienți cu evenimente) Nr=9.291	RRA^a (%/an)	RRR^a (%) (95% ÎI)	valoarea <i>p</i>
Deces de cauză CV/IM (excluzând IM asimptomatic) sau AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Procedură invazivă	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Tratament medicamentos	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Deces de cauză CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excluzând IM asimptomatic) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitatea de orice cauză, IM (excluzând IM silențios), AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Deces de cauză CV, IM total, AVC, IRG, IR, AIT, Alte EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitate de orice cauză	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Tromboză de stent definită	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

a - RRA = reducere a riscului absolut; RRR = reducere a riscului relativ = (1 - riscul relativ) x 100%. O RRR negativă indică o creștere a riscului relativ.

b - Excluzând IM asimptomatic.

c - IRG = ischemie recurentă gravă; IR = ischemie recurentă; AIT = accident ischemic tranzitor; ETA = eveniment arterial trombotic. IM totale includ IM silențios, data evenimentului fiind considerată data diagnosticării.

d - Valoarea nominală a semnificației; toate celelalte sunt semnificative statistic formal prin analiza ierarhică prestabilită.

Substudiul genetic PLATO

Genotiparea CYP2C19 și ABCB1 la 10.285 de pacienți din studiul PLATO a furnizat asocierea dintre grupurile genotipului și rezultatele din PLATO. Superioritatea ticagrelor față de clopidogrel în ceea ce privește reducerea evenimentelor CV majore nu a fost afectată semnificativ de genotipul CYP2C19 sau ABCB1 al pacientului. La fel ca în cazul studiului global PLATO, hemoragiile majore PLATO totale nu au diferit între ticagrelor și clopidogrel, indiferent de genotipul CYP2C19 sau ABCB1. Hemoragiile majore PLATO nelegate de CABG au crescut în cazul ticagrelor comparativ cu clopidogrel la pacienții cu una sau mai multe pierderi ale funcției alelelor CYP2C19, dar au fost similare la pacienții cu clopidogrel fără pierdere a funcției alelei.

Criteriul de evaluare compus de eficacitate și siguranță

Un criteriu de evaluare compus de eficacitate și siguranță (deces de cauză CV, IM, AVC sau hemoragii "totale majore" conform PLATO) indică faptul că beneficiul în ceea ce privește eficacitatea ticagrelor comparativ cu clopidogrel nu este anulat de evenimentele hemoragice majore (RRA 1,4%, RRR 8%, riscul relativ 0,92; $p=0,0257$) timp de 12 luni după SCA.

Siguranță clinică

Substudiul Holter

Pentru a studia apariția pauzelor ventriculare și altor episoade aritmice în timpul studiului PLATO, investigatorii au efectuat monitorizare Holter la un subgrup de aproximativ 3.000 de pacienți, din care aproximativ 2.000 aveau înregistrări atât în faza acută a SCA cât și după o lună. Principala variabilă de interes a fost reprezentată de apariția pauzelor ventriculare cu durată ≥ 3 secunde. Mai mulți pacienți au prezentat pauze ventriculare în cazul utilizării de ticagrelor (6,0%), comparativ cu clopidogrel (3,5%) în faza acută; 2,2% și, respectiv, 1,6% după 1 lună. Creșterea pauzelor ventriculare în faza acută a SCA a fost mai pronunțată la pacienții cu antecedente de ICC tratați cu ticagrelor (9,2% față de 5,4% la pacienții fără antecedente de ICC, la pacienții tratați cu clopidogrel, 4,0% la cei cu față de 3,6% la cei fără antecedente de ICC). Acest dezechilibru nu a survenit la o lună: 2,0% față de 2,1% la pacienții tratați cu ticagrelor cu și fără antecedente de ICC, respectiv, și 3,8% față de 1,4% la pacienții tratați cu clopidogrel. Nu au existat consecințe adverse clinice asociate cu acest dezechilibru (incluzând implantarea de pacemaker) la această grupă de pacienți.

Studiul PEGASUS (Antecedente de Infarct Miocardic)

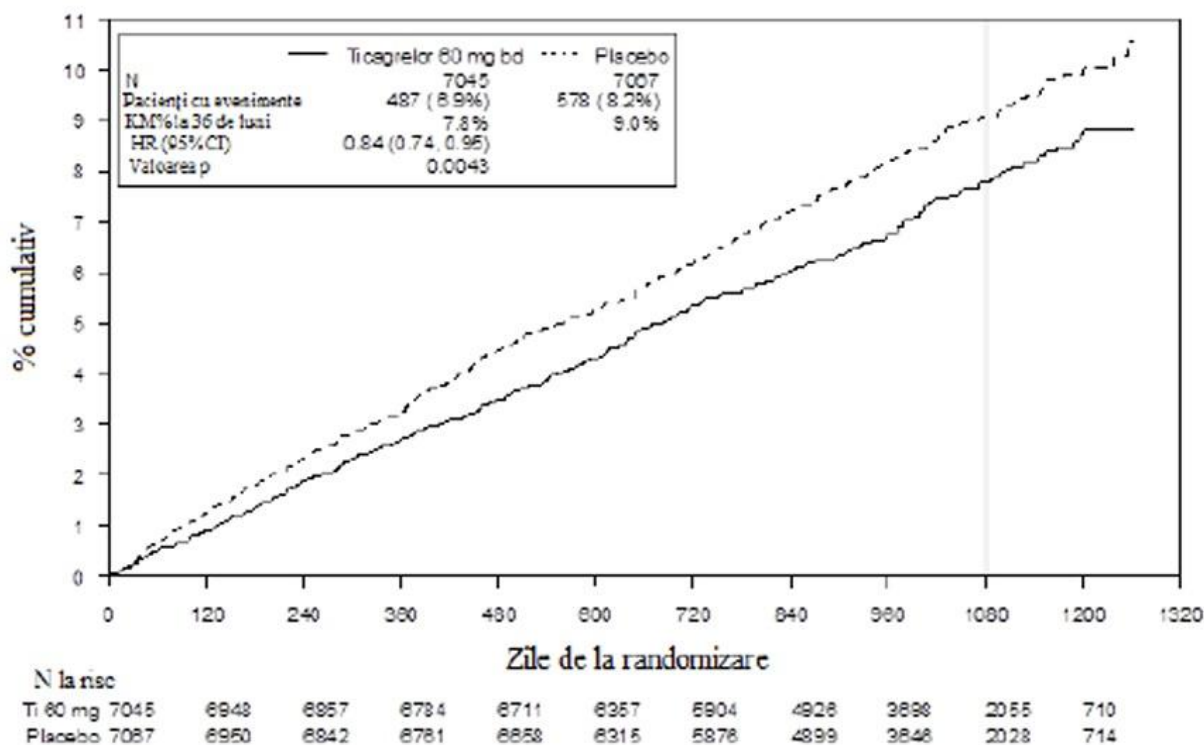
Studiul PEGASUS TIMI-54, care a înrolat 21.162 pacienți, a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu grupuri paralele de studiu, internațional, multicentric, cu un protocol determinat de apariția evenimentelor, pentru evaluarea prevenirii evenimentelor aterotrombotice cu ticagrelor administrat în două doze (fie ca 90 mg de două ori pe zi sau 60 mg de două ori pe zi) în asociere cu AAS în doză mică (75-150 mg) comparativ cu AAS în monoterapie la pacienți cu antecedente de IM și factori suplimentari de risc pentru aterotromboză.

Pacienții au fost eligibili pentru participarea în studiu dacă aveau vârsta de cel puțin 50 de ani, cu istoric de IM (1-3 ani înainte de randomizare) și aveau cel puțin unul dintre următorii factori de risc pentru aterotromboză: vârsta ≥ 65 de ani, diabet zaharat care necesită administrarea medicației, un al doilea IM în antecedente, dovada bolii coronariene multivasculare sau disfuncției renale cronice dar nu în stadiul terminal.

Pacienții nu erau eligibili dacă exista planificarea administrării unui antagonist de receptori P2Y₁₂, dipiridamol, cilostazol sau tratament anticoagulant pe durata studiului; dacă aveau o afecțiune hemoragică sau istoric de AVC ischemic sau hemoragie intracraniană, tumoră la nivelul sistemului nervos central sau anomalie vasculară intracraniană; dacă avuseseră hemoragie gastrointestinală cu 6 luni înainte sau intervenție chirurgicală majoră cu 30 de zile înainte.

Eficacitate clinică

Figura 2. Analiza criteriului principal de evaluare compus din deces CV, IM și AVC (studiul PEGASUS)



Tabelul 2: Analiza criteriilor principale și secundare de eficacitate (studiul PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg de două ori pe zi +AAS N=7.045			AAS în monoterapie N=7.067		valoarea p
Caracteristica	Pacienți cu evenimente	KM %	RR (95% îî)	Pacienți cu evenimente	KM %	
Criteriu principal						
Compus din deces de cauză CV/IM/AVC	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Deces de cauză CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
AVC	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Criteriu secundar						
Deces de cauză CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Deces de orice cauză	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Rata riscului și valorile p au fost calculate separat pentru ticagrelor comparativ cu AAS în monoterapie cu ajutorul modelului Cox proporțional de risc, cu grupul de tratament ca singură variabilă exploratorie.

Procentul K-M calculat la 36 de luni.

Notă: numărul primelor evenimente pentru componentele deces CV, IM și AVC sunt numerele actuale ale primelor evenimente apărute pentru fiecare componentă și nu suma numerelor evenimentelor în obiectivul compozit.

(s) indică semnificația statistică.

ÎI=interval de încredere.

CV=cardiovascular.

RR=rata riscului.

KM=Kaplan-Meier.

IM=infarct miocardic.

N=număr de pacienți.

Ambele scheme terapeutice cu ticagrelor, cu 90 mg de două ori pe zi și ticagrelor 60 mg de două ori pe zi, în asociere cu AAS au fost superioare față de AAS în monoterapie în prevenirea apariției evenimentelor aterotrombotice (criteriu de evaluare compus: deces CV, IM și AVC), cu un efect constant al tratamentului pe toată perioada studiului, cu 16% RRR și 1,27% RRA pentru ticagrelor 60 mg și 15% RRR și 1,19% RRA pentru ticagrelor 90 mg.

Deși profilul de eficacitate pentru doza de 90 mg a fost similar cu cel pentru doza de 60 mg, există dovezi privind faptul că doza mai mică are o tolerabilitate mai bună și un profil mai bun de siguranță în legătură cu riscul de sângerare și dispnee. Astfel, doar ticagrelor 60 mg de două ori pe zi administrat în asociere cu AAS este recomandat pentru prevenirea apariției evenimentelor aterotrombotice (deces CV, IM și AVC) la pacienți cu istoric de IM și risc crescut pentru apariția unui eveniment aterotrombotic.

Comparativ cu AAS în monoterapie, ticagrelor 60 mg de două ori pe zi a determinat reducerea semnificativă a evenimentelor din cadrul criteriului principal de evaluare compus din deces CV, IM sau AVC. Fiecare dintre aceste componente a contribuit la reducerea obiectivului primar compozit (deces CV 17% RRR, IM 16% RRR și AVC 25% RRR).

RRR pentru criteriul de evaluare compus în perioada 1-360 de zile (17% RRR) a fost similar în continuare, din ziua 361 (16% RRR). Datele referitoare la siguranța și eficacitatea ticagrelor în cazul tratamentului extins peste 3 ani sunt limitate.

Nu există dovezi ale beneficiului (nu a rezultat o reducere a criteriului principal de evaluare compus de deces CV, IM și AVC, dar s-a înregistrat o creștere a sângerărilor majore) când ticagrelor 60 mg administrat de două ori pe zi a fost introdus la pacienții stabili clinic la > 2 ani de la IM, sau la mai mult de un an de la oprirea tratamentului cu un inhibitor ADP administrat anterior.

Siguranță clinică

Rata întreruperii tratamentului cu ticagrelor 60 mg din cauza sângerării și dispneei a fost mai mare la pacienții >75 ani (42%) decât la pacienții mai tineri (interval: 23-31%), cu o diferență față de placebo mai mare de 10% (42% comparativ cu 29%) la pacienții >75 ani.

Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, de fază III (HESTIA 3), 193 pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani) cu siclemie au fost randomizați pentru a li se administra fie placebo, fie ticagrelor în doze de 15 mg până la 45 mg de două ori pe zi, în funcție de greutatea corporală. La starea de echilibru, ticagrelor a determinat o inhibare mediană a agregării plachetare de 35% înainte de administrarea dozei și 56% la 2 ore după administrarea dozei.

Comparativ cu placebo, nu a existat nici un beneficiu terapeutic al administrării ticagrelor privind rata crizelor vaso-ocluzive.

Profilul de siguranță

Profilul de siguranță pentru ticagrelor a fost evaluat în două studii clinice mari, de fază 3 (PLATO și PEGASUS), care au inclus mai mult de 39.000 de pacienți.

În studiul PLATO, în grupul pacienților care au utilizat ticagrelor a fost o incidență mai mare a întreruperii studiului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu clopidogrel (7,4% comparativ cu 5,4%). În PEGASUS, pacienții care au utilizat ticagrelor au prezentat o incidență mai mare a cazurilor de întrerupere a studiului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu AAS în monoterapie (16,1% pentru ticagrelor 60 mg plus AAS comparativ cu 8,5% pentru AAS în monoterapie). Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții tratați cu ticagrelor au fost sângerare și dispnee.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În cadrul studiilor sau după punerea pe piață a ticagrelor, au fost identificate următoarele reacții adverse (Tabelul 3).

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$), frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, sisteme și organe

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tumori benigne, maligne și nespecifice (inclusiv chisturi și polipi)</i>			Hemoragii tumorale ^a	
<i>Tulburări ale sistemului sangvin și limfatic</i>	Sângerări produse de tulburări sanguine ^b			Purpură trombotică trombocitopenică ^c
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate, inclusiv angioedem ^c	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hiperuricemie ^d	Gută/artrită gutoasă		
<i>Tulburări psihice</i>			Confuzie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Amețeli, Sincopă, Cefalee	Hemoragie intracraniană ^m	
<i>Tulburări oculare</i>			Hemoragie oculară ^e	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Vertij	Hemoragie otică	
<i>Tulburări cardiace</i>				Bradiaritmie, Bloc AV

<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Dispnee	Hemoragii la nivelul sistemului respirator ^f		
<i>Tulburări gastrointestinale</i>		Hemoragie gastrointestinală ^g , Diaree, Greață, Dispepsie, Constipație	Hemoragie retroperitoneală	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Hemoragii subcutanate sau dermice ^h , Erupecie cutanată tranzitorie, Prurit		
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			Hemoragii musculare ⁱ	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Hemoragii la nivelul tractului urinar ^j		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			Hemoragii la nivelul aparatului genital ^k	
<i>Investigații diagnostice</i>		Creșterea concentrației plasmatice a creatininei ^d		
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>		Hemoragii post-procedurale, Hemoragii traumatice ^l		

a - de exemplu sângerări induse de cancerul de vezică urinară, cancer gastric, cancer de colon.

b - de exemplu tendință crescută la formarea de echimoze, hematoame spontane, diateze hemoragice.

c - Raportat după punerea pe piață a medicamentului.

d - Frecvență derivată din observațiile de laborator (creșterea acidului uric >limita superioară normală față de o valoare mai mică sau în intervalul de referință la momentul inițial. Creșterea creatininei >50% față de momentul inițial) și nu valoarea brută a frecvenței raportate a evenimentului advers.

e - de exemplu hemoragie conjunctivală, retiniană, intraoculară.

f - de exemplu epistaxis, hemoptizie.

g - de exemplu sângerare gingivală, hemoragie rectală, hemoragie prin ulcer gastric.

h - de exemplu echimoză, hemoragie cutanată, peteșii.

i - de exemplu hemartroză, sângerare musculară.

j - de exemplu hematurie, cistită hemoragică.

k - de exemplu hemoragie vaginală, hematospermie, sângerări în postmenopauză.

l - de exemplu contuzie, hematom traumatic, hemoragie post-traumatică.

m - de exemplu spontane, legate de proceduri medicale sau hemoragie intracraniană traumatică.

Descrierea unora dintre reacțiile adverse

Sângerare

Sângerări în studiul PLATO

Rezultatele globale ale incidențelor sângerărilor în studiul PLATO sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Analiza evenimentelor generale de sângerare, Estimarea Kaplan-Meier la 12 luni (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg de două ori pe zi N=9.235	Clopidogrel N=9.186	valoarea p*
Total majore PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majore Letale/Care pun în pericol viața PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majore non-CABG PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majore non-procedurale PLATO	3,1	2,3	0,0058
Majore + minore totale PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majore + minore non-procedurale PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Majore conform TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majore + minore conform TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definirea categoriilor de hemoragie:

Hemoragii majore fatale/care pun în pericol viața: manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau cu transfuzie cu ≥4 unități de masă eritocitară; sau letale; sau intracraniene; sau intrapericardice cu tamponadă cardiacă; sau cu șoc hipovolemic sau cu hipotensiune arterială severă care necesită vasopresoare sau intervenție chirurgicală.

Majore - altele: manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei între 30-50 g/l sau cu transfuzie de 2-3 unități de masă eritocitară; sau cu incapacitate semnificativă.

Hemoragii minore: necesită intervenție medicală pentru oprirea sau tratamentul hemoragiei.

Hemoragie majoră TIMI: manifestă clinică cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau hemoragie intracraniană.

Hemoragie minoră TIMI: manifestă clinică cu scădere între 30 -50 g/l a hemoglobinei.

*- valoarea p a fost calculată cu ajutorul modelului Cox proporțional de risc, cu grupul de tratament ca singură variabilă exploratorie.

Incidența hemoragiilor PLATO majore letale/care pun în pericol viața, a hemoragiilor majore totale PLATO, hemoragiilor majore TIMI sau hemoragiilor minore TIMI nu a fost diferită între ticagrelor și clopidogrel (Tabelul 4). Cu toate acestea, mai multe hemoragii combinate majore + minore PLATO au survenit în cazul ticagrelor comparativ cu clopidogrel. Câțiva pacienți din studiul PLATO au avut hemoragii fatale: 20 (0,2%) pentru ticagrelor și 23 (0,3%) pentru clopidogrel.

Vârsta, sexul, greutatea, rasa, regiunea geografică, afecțiunile asociate, tratamentele concomitente și antecedentele medicale, incluzând un AVC sau un accident ischemic tranzitor în antecedente nu au constituit factori predictivi pentru hemoragii în general și nici pentru hemoragiile majore PLATO nelegate de proceduri. Astfel, nu a fost identificat niciun grup special ca având risc pentru orice tip de hemoragii.

Hemoragii legate de CABG:

În studiul PLATO, 42% din cei 1.584 de pacienți (12% din grup) care au fost supuși unei intervenții de tip CABG au prezentat hemoragii PLATO majore letale/care au pus în pericol viața, fără diferențe între grupurile de tratament. Hemoragii fatale legate de CABG au survenit la 6 pacienți în fiecare dintre grupurile de tratament.

Hemoragii nelegate de CABG și hemoragii nelegate de proceduri:

Ticagrelor și clopidogrel nu au fost diferite în ceea ce privește hemoragiile nelegate de CABG fatale PLATO majore/care pun în pericol viața, însă hemoragiile majore totale definite conform PLATO, majore TIMI și majore + minore TIMI au fost mai frecvente în cazul ticagrelor. Similar, după excluderea tuturor hemoragiilor legate de proceduri, mai multe hemoragii au survenit în cazul ticagrelor decât în cazul clopidogrel (Tabelul 5). Întreruperea tratamentului ca urmare a hemoragiilor nelegate de proceduri a fost mai frecventă în cazul ticagrelor (2,9%) față de clopidogrel (1,2%; p<0,001).

Hemoragii intracraniene:

Au existat mai multe hemoragii intracraniene nelegate de proceduri în cazul ticagrelor ($n = 27$ de hemoragii la 26 de pacienți, 0,3%) decât în cazul clopidogrel ($n = 14$ hemoragii, 0,2%), dintre care 11 hemoragii în cazul ticagrelor și 1 în cazul clopidogrel au fost fatale. Nu au existat diferențe în ceea ce privește hemoragiile fatale globale.

Sângerări în studiul PEGASUS

Rezultatele generale privind sângerările în studiul PEGASUS sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Analiza evenimentelor generale de sângerare, estimări Kaplan-Meier la 36 de luni (studiul PEGASUS)

Criterii principale de evaluare a siguranței	Ticagrelor 60 de două ori pe zi + AAS N=6.958		AAS în monoterapie N=6.996	
	KM%	Rata riscului (95% ÎI)	KM%	Valoare p
Categorii TIMI de clasificare a sângerărilor				
TIMI Majore	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Letale	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Hemoragie IC	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Alte sângerări TIMI majore	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI majore sau minore	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI majore sau minore sau care necesită îngrijire medicală	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Categorii PLATO de clasificare a sângerărilor				
PLATO Majore	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Letale/care pun viața în pericol	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Alte sângerări PLATO majore	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO majore sau minore	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definirea categoriilor sângerărilor:

Majore TIMI: sângerări letale SAU orice sângerare intracraniană SAU semne clinice evidente de sângerare asociată cu scăderea hemoglobinei (Hb) ≥ 50 g/l sau, dacă valoarea Hb nu este disponibilă, scăderea hematocritului (Ht) cu 15%.

Letale: eveniment hemoragic care determină direct decesul în 7 zile.

Hemoragie IC: hemoragie intracraniană.

Alte TIMI majore: hemoragii majore non-fatale, non-IC.

TIMI minore: manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei de 30-50 g/l.

TIMI care necesită îngrijire medicală: necesită intervenție SAU determină spitalizare SAU impune evaluarea.

PLATO majore letale/care pun viața în pericol: sângerări letale SAU sângerări intracraniene SAU sângerări intrapericardice cu tamponadă cardiacă SAU cu șoc hipovolemic sau hipotensiune arterială severă care necesită administrarea de vasopresoare /inotrope sau intervenție chirurgicală SAU sângerări manifeste clinic cu scăderea hemoglobinei >50 g/l SAU cu necesitate transfuzie cu ≥ 4 unități de masă eritocitară.

Alte PLATO majore: care induc dizabilitate semnificativă SAU sângerări manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei între 30-50 g/l SAU cu transfuzie de 2-3 unități de masă eritocitară.

PLATO minore: care necesită intervenție medicală pentru oprirea sau tratamentul sângerării.

În studiul PEGASUS, incidența hemoragiilor majore TIMI în cazul administrării de ticagrelor 60 mg de două ori pe zi a fost mai mare decât cu AAS în monoterapie. Nu a fost observată creșterea riscului de sângerare în cazul hemoragiei letale și a fost observată doar o creștere mică a riscului de hemoragie intracraniană, comparativ cu AAS în monoterapie. În studiu au fost raportate puține cazuri de sângerare letală, 11 (0,3%) pentru ticagrelor 60 mg și 12 (0,3%) pentru AAS în monoterapie. Creșterea observată a riscului de sângerare majoră TIMI cu ticagrelor 60 mg a fost indusă în principal de frecvența mai mare a sângerărilor majore TIMI din categoria Altele, determinată de evenimentele gastrointestinale.

O creștere a tendinței la sângerare similară sângerărilor majore TIMI a fost observată și pentru categoria sângerărilor majore și minore TIMI, sângerărilor majore PLATO și sângerărilor majore și minore PLATO (vezi Tabelul 5). Întreruperea tratamentului din cauza sângerărilor a fost mai frecventă cu ticagrelor 60 mg comparativ cu AAS în monoterapie (6,2% și, respectiv, 1,5%). Majoritatea acestor sângerări au avut severitate redusă (clasificate ca TIMI care necesită îngrijire medicală), de exemplu, epistaxis, formarea de echimoze și hematoame.

Profilul hemoragic al ticagrelor 60 mg a fost constant în multiple subgrupe predefinite (de exemplu, în funcție de vârstă, sex, greutate, rasă, regiune geografică, afecțiuni asociate, tratament concomitent și istoric medical) pentru evenimentele de sângerări majore TIMI, sângerări majore și minore TIMI și sângerări majore PLATO.

Hemoragie intracraniană:

Au fost raportate hemoragii IC spontane cu o rată similară pentru ticagrelor 60 mg și AAS în monoterapie (n=13, 0,2% în ambele grupuri de tratament). Hemoragiile IC traumatice și procedurale au avut o creștere mică în grupul de tratament cu ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) comparativ cu AAS administrat în monoterapie (n=10, 0,1%). Au existat 6 cazuri de hemoragie IC letală cu ticagrelor 60 mg și 5 cazuri de hemoragie IC letală în grupul cu AAS în monoterapie. Incidența sângerărilor intracraniene a fost mică în ambele grupuri de tratament având în vedere comorbiditățile și factorii de risc CV semnificativi la populația din acest studiu.

Dispnee

Dispneea, o senzație de sufocare, este raportată de către pacienții tratați cu ticagrelor. În studiul PLATO, evenimentele adverse (AE) de dispnee (dispnee, dispnee de repaus, dispnee de efort, dispnee paroxistică nocturnă și dispnee nocturnă), evaluate combinat, au fost raportate de 13,8% dintre pacienții tratați cu ticagrelor și de 7,8% dintre pacienții tratați cu clopidogrel. La 2,2% dintre pacienții tratați cu ticagrelor și la 0,6% dintre cei tratați cu clopidogrel, investigatorii au considerat dispneea ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul în studiul PLATO și puține au fost severe (0,14% în cazul ticagrelor; 0,02% în cazul clopidogrel). Majoritatea simptomelor de dispnee raportate au fost ușoare până la moderate ca intensitate, și majoritatea au fost raportate ca un episod unic apărut precoce după începerea tratamentului.

Comparativ cu clopidogrel, este posibil ca pacienții cu astm bronșic/BPOC tratați cu ticagrelor să prezinte un risc crescut de dispnee non-severă (3,29% în cazul ticagrelor față de 0,53% în cazul clopidogrel) și dispnee severă (0,38% în cazul ticagrelor față de 0,00% în cazul clopidogrel). În termeni absoluți, acest risc a fost mai mare decât în populația generală a studiului PLATO. Ticagrelor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de astm bronșic și/sau BPOC.

Aproximativ 30% din episoade s-au remis în decurs de 7 zile. Studiul PLATO a inclus pacienți care la momentul inițial aveau insuficiență cardiacă, BPOC sau astm bronșic; la acești pacienți și cei vârstnici probabilitatea de a raporta a fost mai mare. În cazul ticagrelor, 0,9% dintre pacienți au întrerupt administrarea substanței active din cauza dispneei, comparativ cu 0,1% dintre cei la care s-a administrat clopidogrel. Incidența mai mare a dispneei în cazul

ticagrelor nu este asociată cu cazuri noi sau agravări ale afecțiunilor cardiace sau pulmonare. Ticagrelor nu influențează testele funcționale pulmonare.

În studiul PEGASUS, dispneea a fost raportată la 14,2% dintre pacienții care au utilizat ticagrelor 60 mg de două ori pe zi și la 5,5% dintre pacienții care au utilizat AAS în monoterapie. La fel ca în studiul PLATO, de cele mai multe ori, dispneea a avut intensitate ușoară sau moderată. Pacienții care au raportat dispnee au fost în general vârstnici, frecvent cu afecțiuni preexistente cum sunt dispnee, BPOC sau astm bronșic.

Investigații diagnostice

Creșterea acidului uric: În studiul PLATO, acidul uric seric a crescut peste limita superioară a normalului la 22% dintre pacienții la care s-a administrat ticagrelor comparativ cu 13% dintre pacienții la care s-a administrat clopidogrel. Procentele corespunzătoare în studiul PEGASUS au fost de 9,1%, 8,8% și 5,5% pentru ticagrelor 90 mg, 60 mg și, respectiv, placebo. Acidul uric seric mediu a crescut cu aproximativ 15% în cazul ticagrelor, comparativ cu aproximativ 7,5% în cazul clopidogrel și, după oprirea tratamentului, a scăzut la aproximativ 7% în cazul ticagrelor, însă nu s-a observat nicio scădere în cazul clopidogrel. În studiul PEGASUS, s-a observat creșterea reversibilă a valorii medii al acidului uric de 6,3% pentru ticagrelor 90 mg și, respectiv, și 5,6% pentru ticagrelor 60 mg comparativ cu reducerea cu 1,5% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiul PLATO, frecvența cazurilor de artrită gutoasă a fost de 0,2% pentru ticagrelor comparativ cu 0,1% pentru clopidogrel. Procentele corespunzătoare pentru incidența gutei/artritei gutoase în studiul PEGASUS au fost 1,6%, 1,5% și 1,1% pentru ticagrelor 90 mg, 60 mg și, respectiv, placebo.

PRECIZĂRI SETS PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI TICAGRELOR

Conform HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, medicamentul cu DCI TICAGRELOR este inclus în Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, G3 Bolnavi cu proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent), la **poziția 2**. Pentru această poziție, medicamentul cu DCI TICAGRELOR are alocat simbolul „**10” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, conform contractelor cost-volum încheiate.*

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI TICAGRELOR este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR

I. Indicații

DCI Ticagrelorum este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu:

- sindrom coronarian acut, tratați prin proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau
- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

II. Criterii de includere

- a) Vârstă peste 18 ani;
- b) Pacienți cu sindrom coronarian acut [angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)], tratați prin proceduri intervenționale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian);
- c) Pacienți cu istoric de IM, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

III. Contraindicații și precauții de administrare

- a. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- b. Sângerare patologică activă;
- c. Antecedente de hemoragii intracraniene;
- d. Insuficiență hepatică severă;
- e. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir și atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor.

IV. Durata tratamentului

Tratamentul inițiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Tratamentul cu ticagrelor comprimate de 60 mg se administrează atunci când este necesară continuarea terapiei, după 12 luni, la pacienții cu istoric de IM și proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienții cu boală multivasculară, cu diabet zaharat, cu boli cronice de rinichi, cu mai mult de 1 IM sau cu vârsta peste 65 ani). Durata recomandată a tratamentului cu ticagrelor comprimate de 60 mg este de până la 3 ani.

V. Tratament

După inițierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni

Doza de ticagrelor recomandată pentru continuarea tratamentului la pacienții cu istoric de IM peste 12 luni, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), este de 60 mg de două ori pe zi. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenosin difosfat (ADP), la pacienții cu istoric de IM, cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislației în vigoare (o cutie conține 56 comprimate, care asigură necesarul de tratament pentru 28 de zile).

VI. Monitorizare

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

În vederea identificării riscului crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, pacienții cu istoric de IM vor fi reevaluați la 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

VII. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară și chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialitățile mai sus menționate.

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS nr. 1353/30.07.2022 ce modifică și completează OMS nr. 861/2014, Anexa nr. 2,

I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2¹:

“2¹.*) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărui medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

*) Pct. 2¹ a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.

Având în vedere depunerea cererii de evaluare de către reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, faptul că medicamentul cu DCI TICAGRELOR (medicamentul de referință cu DC BRILIQUE), pentru care există în derulare un contract cost-volum, și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului (data expirării exclusivității datelor – 2025), iar genericul acestuia, medicamentul cu DC OREBRITON îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul nr. 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de

servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, publicat în M.Of. nr. 571/19.06.2025, prețurile cu amănuntul maximal cu TVA sunt următoarele :

Mărimea ambalajului	BRILIQUE 60 mg - Blister calendar transparent din PVC-PVdC/Al (cu simbolurile soare/lună) x 56 compr. film. (3 ani)	BRILIQUE 90 mg - Cutie cu 4 blist. calendar transparent din PVC-PVdC/aluminiu (cu simbolurile soare/lună) x 14 compr. film. (3 ani)
Concentrație	60 mg	90 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	261,92	272,71
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	4,67	4,86

Mărimea ambalajului	OREBRITON 60 mg - Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 56 compr. film. (3 ani)	OREBRITON 90 mg - Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 56 compr. film. (3 ani)
Concentrație	60 mg	90 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	169,32	177,26
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3,02	3,16

Calculul costurilor terapiei cu DC OREBRITON

Conform RCP:

Pacienții care utilizează Orebriton trebuie să utilizeze zilnic și AAS în doză mică 75-150 mg, ca tratament de întreținere, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice.

Sindrom coronarian acut

Tratamentul cu Orebriton trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg) și ulterior continuat cu 90 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu Orebriton 90 mg de două ori pe zi este recomandat pe o perioadă de 12 luni la pacienții cu SCA, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic .

Cost terapie anual: $3,16 \times 2 \times 365 = 2.306,8$ lei

Antecedente de infarct miocardic

Orebriton 60 mg de două ori pe zi este doza recomandată atunci când este necesară continuarea tratamentului la pacienți cu antecedente de IM de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu Orebriton 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenosin difosfat (ADP) la pacienții cu SCA cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP. Există date limitate privind eficacitatea și siguranța ticagrelor după 3 ani de tratament extins.

Dacă este necesară schimbarea tratamentului, prima doză de Orebriton trebuie administrată în decurs de 24 de ore după utilizarea ultimei doze din celălalt medicament antiplachetar.

Cost terapie anual: $3,02 \times 2 \times 365 = 2.204,6$ lei

Calculul costurilor terapiei cu DC BRILIQUE

Conform RCP:

Pacienții care utilizează Brilique trebuie să utilizeze zilnic și AAS în doză mică 75-150 mg, ca tratament de întreținere, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice.

Sindrom coronarian acut

Tratamentul cu Brilique trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg) și ulterior continuat cu 90 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu Brilique 90 mg de două ori pe zi este recomandat pe o perioadă de 12 luni la pacienții cu SCA, cu excepția cazului în care întreruperea administrării este indicată.

Întreruperea AAS poate fi luată în considerare după 3 luni la pacienții cu SCA care au suferit o intervenție coronariană percutanată (ICP) și au un risc crescut de sângerare. În acest caz, ticagrelor ca terapie antiagregantă plachetară unică trebuie continuat timp de 9 luni.

Cost terapie anual: $4,86 \times 2 \times 365 = 3.547,8$ lei

Istoric de infarct miocardic

Brilique 60 mg de două ori pe zi este doza recomandată când este necesară continuarea tratamentului la pacienți cu istoric de IM de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului inițial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenosin difosfat (ADP) la pacienții cu SCA cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP. Există date limitate privind eficacitatea și siguranța ticagrelor după 3 ani de tratament extins.

Dacă este necesară schimbarea tratamentului, prima doză de Brilique trebuie administrată în decurs de 24 de ore după utilizarea ultimei doze din celălalt medicament antiplachetar.

Cost terapie anual: $4,67 \times 2 \times 365 = 3.409,1$ lei

Tabelul 6: Analiza impact bugetar

DC	OREBRITON	BRILIQUE
Cost terapie anual <i>Sindrom coronarian acut</i>	2.306,8 lei	3.547,8 lei
Impact bugetar (%)	-34,97%	
Cost terapie anual <i>Istoric de IM</i>	2.204,6 lei	3.409,1 lei
Impact bugetar (%)	-35,33%	

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic (OREBRITON) față de medicamentul de referință (BRILIQUE) se constată un **impact bugetar negativ** între **-34,97%** și **-35,33%**.

Observație

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor, întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	70
TOTAL	100

Notă: Cele 70 de puncte au fost acordate în cazul raportului de evaluare a medicamentului cu **DC Brilique 90 mg comprimate filmate (DCI TICAGRELOR)** pentru indicația terapeutică: „Brilique, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST [STEMI]); inclusiv pacienți tratați medical și cei tratați prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau by-pass coronarian (CABG)”, care face obiectul contractului cost-volum încheiat în urma **deciziei ANMDMR nr. 307/20.04.2015 de includere condiționată** în Listă. De asemenea, medicamentul cu **DC Brilique 60 mg comprimate filmate (DCI TICAGRELOR)**, este inclus în Listă în urma **deciziei ANMDMR nr. 917/27.08.2020 de adăugare**, pentru indicația terapeutică: „Brilique, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST [STEMI]); pacienți tratați prin proceduri intervenționale percutane (PCI) numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent)”.

4. CONCLUZIE

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC: Orebriton 60 mg comprimate filmate și Orebriton 90 mg comprimate filmate (DCI TICAGRELOR)** pentru indicația terapeutică: „Orebriton, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST [STEMI]); pacienți tratați prin proceduri intervenționale percutane (PCI) numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent)”, întrunește **punctajul de includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, G3 Bolnavi cu proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent).

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI TICAGRELOR din HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 2 în cadrul Sublistei C, Secțiunea C1, G3 Bolnavi cu proceduri intervenționale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent).

Referințe bibliografice:

1. RCP Brilique (*Brilique, INN- ticagrelor*)
2. RCP Orebriton (*RCP_14509_24.06.22.pdf*) (*RCP_14510_24.06.22.pdf*)
3. EPAR Brilique (*Brilique, INN-ticagrelor*) (*Brilique, INN-ticagrelor*)

Raport finalizat în data de: 30.06.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela-Lavinia Popescu