

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RANOLAZINUM

INDICAȚIE: la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)

Data depunerii dosarului

21.07.2025

Numărul dosarului

49730

PUNCTAJ: 65

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RANOLAZINUM

1.2. DC: Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

1.3 Cod ATC: C01EB18

1.4 Data eliberării APP: Iulie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Antibiotice SA, România

1.6. Tip DCI: DCI nou (generic)

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

Forma farmaceutică	comprimat cu eliberare prelungită
Concentrație	500 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 60 compr. cu elib. prel. (30 luni)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 837/11.09.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 60 compr. cu elib. prel. (30 luni)
Concentrație	500 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	100,95
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1,6825

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Ranolazină Atb este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu).

Doze și mod de administrare

Doze

Ranolazină Atb este disponibil sub formă de comprimate cu eliberare prelungită de 375 mg, 500 mg și 750 mg.

Adulți

Doza inițială recomandată de Ranolazină Atb este de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi și, în funcție de răspunsul pacientului, crescută în continuare la o doză maximă recomandată de 750 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient prezintă evenimente adverse legate de tratament (de exemplu, amețeală, greață sau vărsături), poate fi necesară scăderea dozei de Ranolazină Atb la 500 mg sau 375 mg de două ori pe zi. Dacă simptomele persistă după reducerea dozei, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)

Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu: diltiazem, fluconazol, eritromicină) sau inhibitori ai gp-P (de exemplu, verapamil, ciclosporină). Administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 este contraindicată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la medie (clearance al creatininei 30–80 ml/min). Ranolazină Atb este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Se recomandă stabilirea atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Ranolazină Atb este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Vârstnici

Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții vârstnici. Aceștia pot prezenta o expunere crescută la ranolazină datorită reducerii funcției renale legate de vârstă. Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la vârstnici.

Greutate corporală scăzută

Incidența evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții cu greutate scăzută (≤ 60 kg). Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu greutate scăzută.

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC)

Stabilirea dozei trebuie făcută cu atenție la pacienții cu ICC moderată până la severă (NYHA Clasa III–IV).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ranolazinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele se înghit întregi și nu trebuie sparte, rupte sau mestecate. Pot fi luate cu sau fără mâncare.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace.

Mecanismul de acțiune al ranolazinei este în mare măsură necunoscut. Ranolazina poate avea unele efecte antianginoase prin inhibarea curentului tardiv de sodiu din celulele cardiace. Aceasta reduce acumularea intracelulară de sodiu și, ca urmare, scade supraîncărcarea intracelulară cu calciu. Ranolazina, prin acțiunea sa de scădere a curentului tardiv de sodiu, se consideră că reduce acest dezechilibru ionic intracelular din timpul ischemiei. Se așteaptă ca această reducere a supraîncărcării intracelulare cu calciu să îmbunătățească relaxarea miocardică și, ca urmare, să scadă rigiditatea diastolică a ventriculului stâng. Evidența clinică a inhibării curentului tardiv de sodiu prin ranolazină este dată de scurtarea considerabilă a intervalului QTc și de o îmbunătățire a relaxării diastolice într-un studiu deschis la 5 pacienți cu sindrom de interval QT lung (LQT3 având mutația genetică SCN5A Δ KPQ).

Aceste efecte nu depind de schimbările frecvenței cardiace, ale tensiunii arteriale sau de vasodilatație.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompass SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RANOLAZINUM și cu DC Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația terapeutică: „*Ranolazină Atb este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4¹, respectiv „*Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă*”.

Angină pectorală stabilă - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Angina pectorală stabilă, cunoscută și sub denumirea de angină tipică sau angină pectoris, reprezintă o manifestare clinică a ischemiei miocardice. Aceasta se caracterizează prin disconfort toracic sau echivalent anginos, indus de efort și ameliorat în repaus sau după administrarea de nitroglicerină. În numeroase cazuri, angina pectorală stabilă constituie una dintre primele manifestări sau semnale de avertizare ale bolii coronariene subiacente.

Angina este frecvent descrisă ca o senzație de strângere, presiune, greutate, constricție sau durere toracică. Poate fi percepută ca o povară grea așezată pe torace. Angina poate reprezenta o durere nou-apărută, care necesită evaluare medicală de specialitate, sau o durere recurentă, care se ameliorează prin tratament.

Angina este relativ frecventă; totuși, unii pacienți pot întâmpina dificultăți în a o diferenția de alte tipuri de durere toracică, precum pirozisul. În prezența unei dureri toracice de cauză neexplicată, este necesară prezentarea de urgență la un serviciu medical.

Angina pectorală stabilă determină durere sau disconfort toracic, perceput frecvent ca presiune, greutate, strângere, arsură sau senzație asemănătoare indigestiei. Disconfortul poate iradia din regiunea toracică spre umărul stâng, brațul stâng sau către alte zone adiacente. Manifestările clinice pot fi însoțite de simptome nespecifice, precum dispnee, amețeli, greață sau fatigabilitate.

Prognosticul variază în funcție de etiologia anginei pectorale stabile. Indiferent de etiologie, este imperativă modificarea agresivă a factorilor de risc. La pacienții cu angină pectorală stabilă, monitorizarea pentru identificarea creșterii frecvenței simptomelor sau a tranziției către angina instabilă ar trebui realizată în mod sistematic.

Cea mai importantă complicație a anginei pectorale stabile este posibilitatea progresiei către sindrom coronarian acut. Modificarea factorilor de risc și optimizarea tratamentului medicamentos trebuie utilizate pentru reducerea acestui risc. Acești pacienți necesită monitorizare periodică și îngrijire atentă din partea medicului de asistență primară.

Epidemiologie

Prevalența anginei pectorale stabile este dificil de cuantificat, întrucât diagnosticul se bazează în principal pe anamneză și implică, prin urmare, apreciere clinică. Datele epidemiologice indică o creștere a prevalenței odată cu vârsta, indiferent de sex. La femeile cu vârsta între 45–64 de ani, prevalența estimată este de 5–7%, comparativ cu 4–7% la bărbații din aceeași grupă de vârstă. În rândul femeilor cu vârsta între 65–84 de ani, prevalența se situează la 10–12%, iar la bărbații din aceeași categorie de vârstă la 12–14%.

În anul 2017, au fost înregistrate 1,7 milioane de episoade de spitalizare asociate tuturor bolilor cardiovasculare, dintre care 4,4% pentru angina pectorală, în Regatul Unit. La nivel global, bolile cardiovasculare au fost responsabile pentru 72,7 milioane de internări în 2017, dintre care 18 milioane în Europa.

Management și tratament

Tratamentul anginei pectorale stabile se concentrează pe reducerea factorilor de risc pentru boala coronariană presupusă subiacente. O abordare interdisciplinară ar putea aduce beneficii pacienților cu multiple comorbidități, incluzând suport din partea nutriționistului, educatorului pentru diabet, consilierului pentru dependențe, precum și terapiilor fizică și ocupațională.

Considerentul principal în alegerea agenților farmacologici pentru tratamentul anginei pectorale este îmbunătățirea prognosticului. S-a demonstrat că aspirina și terapia hipolipemiantă reduc riscul de deces și infarct miocardic non-fatal, atât în studiile de prevenție primară, cât și în cele de prevenție secundară. Blocantele β reduc, de asemenea, evenimentele cardiace atunci când sunt utilizate ca prevenție secundară la pacienții post-infarct și scad mortalitatea și morbiditatea la pacienții hipertensivi. Diltiazemul și verapamilul pot fi, de asemenea, utile în aceste situații, deși trebuie evitate în prezența disfuncției ventriculare stângi semnificative. Nitrații sunt valoroși în cazurile de disfuncție ventriculară stângă. Blocantele β sunt indicate în insuficiența cardiacă, iar unele dihidropiridine vasculare selective cu acțiune prelungită pot fi administrate cu prudență la acești pacienți. Pacienții cu astm sau boli vasculare periferice pot fi tratați cel mai bine cu nitrați cu acțiune prelungită sau cu antagoniști ai calciului, deși blocantele β selective pot fi utilizate cu prudență.

În ciuda succesului crescut al abordărilor terapeutice convenționale și al dezvoltării continue a tehnicilor de revascularizare mecanică, un număr semnificativ de pacienți cu boală ischemică cardiacă și angină pectorală nu pot fi gestionați cu succes prin opțiunile disponibile în prezent. În plus, o proporție substanțială a pacienților supuși intervenției coronariene percutanate (PCI) sau bypass-ului coronarian (CABG) nu obțin revascularizare completă, iar mulți dintre acești pacienți continuă să prezinte simptome anginoase reziduale de ischemie miocardică, în ciuda terapiei medicamentoase maxime.

Prin urmare, în ciuda progreselor semnificative în terapia farmacologică și intervențională, există încă o nevoie medicală nesatisfăcută în managementul anginei pectorale stabile, ceea ce justifică evaluarea și dezvoltarea unor noi opțiuni terapeutice.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice au demonstrat că eficacitatea și siguranța utilizării ranolazinei în tratamentul pacienților cu angină pectorală cronică, atât în monoterapie, cât și în cazul în care beneficiile administrării altor medicamente antianginoase au fost sub nivelul optim.

În cadrul studiului pivot, CARISA, s-a adăugat ranolazină la tratamentul cu atenolol 50 mg o dată pe zi, amlodipină 5 mg o dată pe zi sau diltiazem 180 mg o dată pe zi. Au fost aleși aleator opt sute douăzeci și trei pacienți (23% femei) pentru a li se administra timp de 12 săptămâni tratament cu ranolazină 750 mg de două ori pe zi, 1.000 mg de două ori pe zi sau placebo. Ranolazina a demonstrat o eficacitate mai mare decât placebo în prelungirea timpului de efort fizic la concentrația plasmatică minimă la 12 săptămâni pentru ambele doze studiate, atunci când a fost utilizat ca tratament adjuvant. Totuși, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește durata efortului în cazul celor două doze (24 de secunde comparativ cu placebo $p \leq 0,03$).

Administrarea ranolazinei a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de anginoase pe săptămână și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă, comparativ cu placebo. În timpul tratamentului nu s-a dezvoltat toleranță la ranolazină și nu s-a observat o creștere de rebound a crizelor anginoase în urma întreruperii bruște a tratamentului. Îmbunătățirea duratei efortului la femei a reprezentat aproximativ 33% din îmbunătățirea duratei efortului la bărbați, la o doză de 1.000 mg de două ori pe zi. Totuși, s-au înregistrat reduceri similare ale frecvenței crizelor anginoase și ale consumului de nitroglicerină la femei și la bărbați. Datorită legăturii dintre doză și reacțiile adverse și a eficacității similare obținute la administrarea de 750 mg și 1.000 mg de două ori pe zi, se recomandă o doză maximă de 750 mg zilnic.

Într-un al doilea studiu, ERICA, s-a adăugat ranolazină la tratamentul cu amlodipină 10 mg o dată pe zi (doza maximă indicată în prospect). Au fost aleși aleator cinci sute șazeci și cinci pacienți pentru a li se administra o doză inițială de 500 mg ranolazină de două ori pe zi sau placebo timp de o săptămână, urmată de o perioadă de 6 săptămâni de tratament cu ranolazină 1.000 mg de două ori pe zi sau placebo, în plus față de tratamentul concomitent cu amlodipină 10 mg o dată pe zi. 45% din populația studiată a primit în plus și nitrați cu acțiune prelungită. Administrarea ranolazinei a avut drept rezultat scăderea semnificativă a numărului de atacuri anginoase pe săptămână ($p = 0,028$) și a consumului de nitroglicerină cu acțiune rapidă ($p = 0,014$), în comparație cu lotul placebo. Atât numărul mediu de atacuri anginoase, cât și numărul de comprimate de nitroglicerină consumate au scăzut cu aproximativ unu pe săptămână.

În cadrul studiului principal de stabilire a dozei, MARISA, ranolazina a fost folosită în monoterapie. Au fost aleși aleator o sută nouăzeci și unu pacienți în vederea tratamentului cu ranolazină 500 mg de două ori pe zi, 1.000 mg de două ori pe zi, 1500 mg de două ori pe zi și combinat cu placebo, fiecare pentru o săptămână, într-un studiu încrucișat. Ranolazina a fost semnificativ superior față de placebo în prelungirea duratei efortului, a timpului scurs

până la apariția anginei și a timpului scurs până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST pentru toate dozele studiate, observându-se o relație între doză și răspuns.

Îmbunătățirea duratei efortului a fost semnificativă statistic în comparație cu placebo pentru toate cele trei doze de ranolazină, de la 24 de secunde la 500 mg de două ori pe zi la 46 secunde la 1.500 mg de două ori pe zi, indicând o relație doză-răspuns. În cadrul acestui studiu, cea mai lungă durată a efortului s-a înregistrat la grupul cărui i s-a administrat 1.500 mg; totuși, deoarece incidența reacțiilor adverse a înregistrat o creștere disproporționată, efectul administrării dozei de 1.500 mg nu a mai fost studiat.

În cadrul unui studiu extins (MERLIN-TIMI 36) la 6.560 pacienți cu UA/NSTEMI SAC, nu a existat nici o diferență între riscul de mortalitate indiferent de cauză (riscul relativ ranolazină: placebo 0,99), moarte subită de cauză cardiacă (riscul relativ ranolazină: placebo 0,87) sau frecvența aritmiilor simptomatice documentate (3,0% comparativ cu 3,1%) dintre ranolazină și placebo, atunci când s-a adăugat la terapia standard (incluzând beta-blocante, blocante ale canalului de calciu, nitrați, antiagregante plachetare, medicamente hipolipemiante și inhibitori ai ECA). Aproximativ jumătate din pacienții din cadrul studiului MERLIN-TIMI 36 au prezentat angină pectorală în antecedente.

Rezultatele indică faptul că durata efortului a fost cu 31 secunde mai mare la pacienții tratați cu ranolazină față de placebo ($p = 0,002$). Chestionarul Seattle privind angina pectorală a indicat efecte semnificative asupra mai multor parametri, inclusiv frecvența anginei ($p < 0,001$), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În studiile clinice controlate, populația non-caucaziană a fost inclusă într-o mică proporție; prin urmare, nu au putut fi trase concluzii în ceea ce privește efectul și siguranța la non-caucazieni.

Într-un studiu de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente (RIVER-PCI), la 2.604 pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu antecedente de angină pectorală cronică și revascularizare incompletă după o intervenție coronariană percutanată (PCI), pacienților le-a fost crescută doza până la 1.000 mg de 2 ori pe zi (doza nu este aprobată în RCP-ul actual).

Nu a apărut nicio diferență semnificativă în obiectivul primar compozit (timpul până la prima apariție a revascularizării secundară ischemiei sau spitalizării fără revascularizare secundară ischemiei) în grupul ranolazină (26,2%) comparativ cu grupul placebo (28,3%), grad de pericolozitate 0,95, 95% CI 0,82-1,10 $p = 0,48$.

Riscul mortalității de orice cauză, decesele de cauză cardiovasculară sau evenimentele adverse cardiovasculare majore (MACE) și spitalizarea în urma instalării insuficienței cardiace au fost similare între grupurile de tratament din populația totală; cu toate acestea, MACE au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani tratați cu ranolazină, comparativ cu placebo (17,0% față de 11,3%, respectiv); în plus, a existat o creștere numerică a mortalității de orice cauză la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani (9,2% față de 5,1%, $p=0,074$).

Profilul de siguranță

La pacienții tratați cu ranolazină, reacțiile adverse sunt, în general, ușoare spre moderate ca severitate și apar adesea în primele două săptămâni de tratament. Acestea au fost raportate în cadrul programului de dezvoltare clinică de fază 3, care a inclus un număr total de 1030 pacienți cu angină cronică tratați cu ranolazină.

Evenimentele adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite ca 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 ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie, scăderea apetitului alimentar, deshidratare.

Rare: hiponatremie.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: anxietate, insomnie, stare confuzională, halucinații.

Rare: dezorientare.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețală, cefalee.

Mai puțin frecvente: letargie, sincopă, hipoestezie, somnolență, tremor, amețală posturală, parestezie.

Rare: amnezie, nivel scăzut de conștiență, pierderea conștienței, coordonare anormală, tulburări de mers, parosmie.

Cu frecvență necunoscută: mioclonie.

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată, tulburări de vedere, diplopie.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij, tinitus.

Rare: deteriorarea auzului.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: bufeuri, hipotensiune arterială

Rare: extremități reci, hipotensiune arterială ortostatică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, tuse, epistaxis.

Rare: durere în gât.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație, vărsături, greață.

Mai puțin frecvente: durere abdominală, uscăciunea mucoasei bucale, dispepsie, flatulență, disconfort gastric.

Rare: pancreatită, duodenită erozivă, hipoestezie orală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, hiperhidroză.

Rare: angioedem, dermatită alergică, urticarie, transpirații reci, erupție cutanată tranzitorie.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: extremități dureroase, crampe musculare, tumefacție articulară, slăbiciune musculară.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: disurie, hematurie, cromaturie.

Rare: insuficiență renală acută, retenție urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie.

Mai puțin frecvente: fatigabilitate, edeme periferice.

Investigații

Mai puțin frecvente: creatininemie crescută, uree sanguină crescută, interval corectat QT prelungit, număr crescut de plachete sanguine sau de leucocite, scădere în greutate.

Rare: valori serice crescute ale enzimelor hepatice.

Profilul evenimentelor adverse a fost, în general, similar cu cel din studiul MERLIN-TIMI 36. În acest studiu efectuat pe termen lung, a fost raportată, de asemenea, insuficiență renală acută cu o incidență mai mică de 1% la pacienții tratați cu placebo și la pacienții tratați cu ranolazină. Evaluările făcute la pacienții considerați a avea un risc mai mare de evenimente adverse când sunt tratați cu alte medicamente antianginoase, de exemplu pacienți cu diabet zaharat, insuficiență cardiacă clasa I și II sau boală obstructivă a căilor respiratorii, au confirmat că aceste condiții nu s-au asociat cu creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale incidenței evenimentelor adverse.

A fost observată o incidență crescută a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu ranolazină în studiul RIVER-PCI, unde pacienților cu revascularizare incompletă post-PCI li s-au administrat ranolazină până la 1000 mg de 2 ori pe zi sau placebo pentru aproximativ 70 săptămâni. În acest studiu, a existat o rată mai mare de raportare pentru insuficiență cardiacă congestivă în grupul cu ranolazină (2,2% față de 1,0% în grupul placebo). De asemenea, accidentul ischemic tranzitoriu a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ranolazină 1.000 mg de 2 ori pe zi comparativ cu placebo (1,0% față de 0,2%, respectiv); cu toate acestea, incidența accidentului vascular cerebral a fost similară între grupurile de tratament (ranolazină 1,7% față de placebo 1,5%).

Vârstnici, insuficiență renală și greutate corporală scăzută

În general, evenimentele adverse au apărut mai frecvent printre pacienții vârstnici și printre cei cu insuficiență renală. Totuși, tipurile de evenimente apărute la aceste subgrupuri au fost similare cu cele observate la populația generală. Dintre cele mai frecvent raportate, următoarele evenimente au apărut mai frecvent cu ranolazină (frecvențe corectate față de placebo) la vârstnici (≥ 75 de ani) decât la pacienții mai tineri (< 75 de ani): constipație (8% comparativ cu 5%), greață (6% comparativ cu 3%), hipotensiune arterială (5% comparativ cu 1%) și vărsături (4% comparativ cu 1%).

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei ≥ 30 –80 ml/min) comparativ cu cei cu funcție renală normală (clearance al creatininei > 80 ml/min), cele mai frecvent raportate evenimente și frecvențele corectate față de placebo au inclus: constipație (8% comparativ cu 4%), amețeală (7% comparativ cu 5%) și greață (4% comparativ cu 2%).

În general, tipul și frecvența evenimentelor adverse raportate la pacienții cu greutate corporală scăzută (< 60 kg) au fost similare cu cele raportate la pacienții cu greutate mai mare (> 60 kg); totuși, frecvențele corectate față de placebo ale următoarelor evenimente adverse frecvente au fost mai mari la cei cu greutate corporală scăzută decât la cei cu greutate mai mare: greață (14% comparativ cu 2%), vărsături (6% comparativ cu 1%) și hipotensiune arterială (4% comparativ cu 2%).

Rezultate de laborator

S-au observat creșteri mici, reversibile, nesemnificative clinic ale valorilor creatininei serice la subiecți sănătoși și la pacienți tratați cu ranolazină. Nu a existat toxicitate renală în relație cu aceste rezultate. Un studiu al funcției renale la voluntari sănătoși a demonstrat o reducere a clearance-ului creatininei, fără nicio modificare a ratei filtrării glomerulare, în concordanță cu inhibarea secreției tubulare a creatininei.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 08 iunie 2011, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI RANOLAZINUM și cu DC: RANEXA 375 mg, comprimate cu eliberare prelungită, RANEXA 500 mg, comprimate cu eliberare prelungită, RANEXA 750 mg, comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația terapeutică: „*Ranexa este indicat ca tratament adjuvant în terapia simptomatică a pacienților cu angină pectorală (angor) stabilă, la care controlul simptomatic este insuficient sau care sunt intoleranți la antianginoasele de primă intenție (precum beta-blocantele și/sau antagoniștii calciului)*”, **este important.**

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI RANOLAZINUM pentru indicația terapeutică: „*la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)*”.

De asemenea, pe site este disponibil ghidul clinic CG126, publicat la data de 23 iulie 2011 și actualizat la 25 august 2016. Conform acestuia, recomandările formulate de specialiști se adresează **pacienților diagnosticați cu angină pectorală stabilă** și se bazează pe cele mai bune dovezi disponibile la momentul elaborării. Ghidul complet include detalii privind metodologia utilizată, precum și baza de dovezi care au fundamentat aceste recomandări.

Ghidul recomandă ca, în cazul pacienților cu angină pectorală stabilă care nu tolerează beta-blocantele sau antagoniștii canalelor de calciu, ori pentru care aceste clase terapeutice sunt contraindicate, să se ia în considerare monoterapia cu nitrat cu durată lungă de acțiune, ivabradină, nicorandil sau **ranolazină**. De asemenea, pentru pacienții aflați deja în monoterapie cu beta-blocant sau antagonist al canalelor de calciu, dar la care simptomele nu sunt controlate și cealaltă opțiune este contraindică sau netolerată, se recomandă asocierea unuia dintre aceste medicamente: un nitrat cu durată lungă de acțiune, ivabradină, nicorandil sau **ranolazină**. Alegerea trebuie să țină cont de comorbidități, contraindicații, preferințele pacientului și costurile aferente tratamentului.

În concluzie, ranolazina este inclusă în ghidurile terapeutice ca opțiune de tratament pentru pacienții cu angină pectorală stabilă care nu tolerează sau pentru care sunt contraindicate beta-blocantele și antagoniștii canalelor de calciu.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 565/09 din 05 octombrie 2012 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „*ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)*”, **ranolazina (Ranexa®) nu este acceptată** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Administrarea ranolazinei, în asociere cu dozele standard de medicamente antianginoase, a determinat o creștere a duratei de efort la nivelurile minime ale medicamentului, comparativ cu placebo, după o perioadă de 12 săptămâni de tratament. Efectul observat a fost statistic semnificativ, însă de amplitudine modestă, aspect frecvent întâlnit în studiile realizate la pacienți cu angină pectorală stabilă.

Cu toate acestea, compania solicitantă nu a prezentat o documentație clinică și economică suficient de robustă pentru a justifica acceptarea de către Independent Review Panel (IRP).

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Pe site-ul oficial ale autorităților de reglementare germane (IQWiG) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI RANOLAZINUM, pentru indicația terapeutică: *„la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)”*.

De asemenea, pe site este disponibil raportul V16-03 din 29 ianuarie 2018. Scopul raportului a fost realizarea unei analize sistematice și cuprinzătoare a ghidurilor clinice bazate pe dovezi existente, cu obiectivul de a extrage recomandările relevante, de a le sintetiza sub formă de afirmații-cheie și de a evalua, pe baza gradului de recomandare, necesitatea actualizării Programului de Management al Bolii (DMP) pentru boala coronariană.

Conform acestui raport, pentru pacienții cu boală coronariană stabilă, în funcție de frecvența cardiacă, tensiunea arterială și tolerabilitatea individuală, *ranolazina*, ivabradina sau nicorandil pot fi utilizate ca terapie de linia a doua în tratamentul antianginos. Această recomandare este susținută de ghidurile ACCF 2012 pentru boala coronariană stabilă, ESC 2013 privind boala coronariană și NVL 2016. Deși afirmația-cheie nu se regăsește în prezent în Programul de Management al Bolii (DMP-A-RL), evaluarea realizată *nu a identificat necesitatea unei actualizări* în acest sens.

Analiza ghidurilor bazate pe dovezi a permis identificarea ariilor în care DMP pentru boala coronariană rămâne actual și a celor unde se impune sau se anticipează o actualizare. În cazul ranolazinei, recomandarea privind utilizarea acesteia ca terapie de linia a doua pentru tratamentul antianginos nu justifică, conform evaluării curente, nicio actualizare a DMP, contribuind astfel la menținerea alinamentului programului la recomandările clinice existente.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-ul oficial ale autorităților de reglementare germane (G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI RANOLAZINUM, pentru indicația terapeutică: *„la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)”*.

De asemenea, pe site este disponibilă rezoluția pentru Directiva privind medicamentele / Anexa IX: Inițierea unei proceduri de consultare – Ranolazină, Grupul 1, Nivelul 1, din data de 11 iunie 2025. Conform prevederilor § 35 SGB V și § 42 din Directiva privind medicamentele, Comisia Federală Mixtă (G-BA) poate stabili grupuri de medicamente pentru care se fixează prețuri de referință. În ședința din 11 iunie 2025, Subcomisia pentru medicamente a decis inițierea procedurii de consultare pentru formarea grupului cu preț fix „Ranolazină, Grupul 1”, la Nivelul 1, care va fi inclus în Anexa IX a directivei.

Grupul include toate medicamentele care conțin substanța activă ranolazină, formulate ca tablete cu eliberare prelungită, administrate oral și disponibile numai pe bază de prescripție medicală. Nu există dovezi suficiente privind diferențe de biodisponibilitate cu relevanță terapeutică între aceste medicamente, care să justifice o diferențiere suplimentară în cadrul grupului.

Medicamentele incluse în grup nu sunt autorizate pentru utilizare la copii și adolescenți. Ca valoare de comparație, conform reglementărilor aplicabile, a fost stabilită doza activă efectivă per unitate administrată.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompas SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RANOLAZINUM și cu DC Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația terapeutică: *„Ranolazină Atb este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)”*, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 11 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Cipru, Estonia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Marea Britanie, Spania și Slovenia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul

terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”;

Anexa 1, Tabelul 4¹, *):

**) - Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar,*

comparatorul validat de către SETS pentru calculul costurilor terapiei va trebui să fie **medicamentul inovativ** cu aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu a **medicamentului generic** supus evaluării.

*Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul inovativ cu DC: **RANEXA 375 mg, comprimate cu eliberare prelungită** și **RANEXA 500 mg, comprimate cu eliberare prelungită (DCI RANOLAZINUM)**, având data primei autorizări de punere pe piață 9 iulie 2008 și data autorizării indicației terapeutice supuse evaluării 25 februarie 2009.*

În acest sens, Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate (SETS) a solicitat Ministerului Sănătății, prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 54297E/06.08.2025 și la MS cu nr. Reg1/22815/07.08.2025, furnizarea nivelului maximal de preț pentru medicamentul inovativ cu DC: **RANEXA 375 mg, comprimate cu eliberare prelungită și RANEXA 500 mg, comprimate cu eliberare prelungită (DCI RANOLAZINUM)** conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care s-a făcut depunerea cererii de evaluare.

Astfel, Ministerul Sănătății a transmis, prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 62770C/10.09.2025 și la MS cu nr. Reg1/22815/01.09.2025, următoarele prețuri maxime:

Medicament (DCI RANOLAZINUM, comprimate cu eliberare prelungită)	Preț Prod. (lei)	Preț Ridicată maximal fără TVA (lei)	Preț Amănuntul maximal cu TVA 11 % (lei)
RANEXA 375mg ambalaj x 60 comprimate cu eliberare prelungită	60,60	67,87	87,39
RANEXA 500 mg ambalaj x 60 comprimate cu eliberare prelungită	60,60	67,87	87,39

Calculul costurilor terapiei cu DC Ranolazina Atb

Doze - Adulți

Doza inițială recomandată de Ranolazină Atb este de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni doza poate fi crescută la **500 mg de două ori pe zi** și, în funcție de răspunsul pacientului, crescută în continuare la o doză maximă recomandată de 750 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient prezintă evenimente adverse legate de tratament (de exemplu, amețeală, greață sau vărsături), poate fi necesară scăderea dozei de Ranolazină Atb la 500 mg sau 375 mg de două ori pe zi. Dacă simptomele persistă după reducerea dozei, tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru calculul costurilor terapiei vom lua în considerare **perioada de un an calendaristic de administrare a tratamentului**.

Cost terapie per pacient

DC	Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită - Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 60 compr. cu elib. prel. (30 luni)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	100,95
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1,6825
Cost terapie/an (lei)	$1,6825 \times 2 \times 365 = 1.228,225$

Calculul costurilor terapiei cu DC Ranexa

Doze - Adulți

Adulți: Doza inițială recomandată de Ranexa este de 375 mg de două ori pe zi. După 2–4 săptămâni doza poate fi crescută la **500 mg de două ori pe zi** și, în funcție de răspunsul pacientului, crescută în continuare la o doză maximă recomandată de 750 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient prezintă evenimente adverse legate de tratament (de exemplu amețeală, greață sau vărsături), poate fi necesară scăderea dozei de Ranexa la 500 mg sau 375 mg de două ori pe zi. Dacă simptomele nu se rezolvă după reducerea dozei, tratamentul trebuie întrerupt.

Pentru calculul costurilor terapiei vom lua în considerare **perioada de un an calendaristic de administrare a tratamentului**.

Cost terapie per pacient

DC	RANEXA 500 mg ambalaj x 60 comprimate cu eliberare prelungită
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	87,39
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1,4565
Cost terapie/an (lei)	1,4565 x 2 x 365 = 1.063,245

Astfel, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Ranolazina Atb generează **costuri de 15,51%** față de medicamentul inovativ cu DC Ranexa, anual, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar pozitiv**.

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 ale medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Statutul de compensare al medicamentului

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**) sau (**)¹; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% **la indemnizația socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării**; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D**; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A;”

Ranolazină Atb 375 mg comprimate cu eliberare prelungită este condiționat în cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 60 compr. cu elib. prel. (30 luni), având un preț maximal cu TVA de **100,95** lei.

Cost anual tratament cu doza maximă: **1.228,225 lei.**

Cost lunar tratament cu doza maximă: **102,35 lei.**

Calculul statutului de compensare - varianta actuală

DC	Cost tratament lunar	Copla pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Copla pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Copla pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Indemnizația socială minimă pentru pensionari la data evaluării	Grad de îndatorare maxim 20% din indemnizația socială minimă pentru pensionari	50% din grad maxim de îndatorare
Ranolazină Atb	102,35 lei	10,235 lei	51,175 lei	81,88 lei	1.281 lei	256,20 lei	128,10 lei

Având în vedere statutul de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI RANOLAZINUM îndeplinește condiția de includere în **Sublista D**.

Luând în considerare modificarea recentă a definiției „statutului de compensare” prevăzute la Anexa nr. 1, art. 1, lit. k din OMS nr. 861/2014, prin care sintagma „venitul minim brut în vigoare la data evaluării” a fost înlocuită cu „indemnizația socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării”, precum și faptul că reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP) a depus cererea, însoțită de documentația completă, pentru evaluarea medicamentului DC Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită (DCI RANOLAZINUM) anterior intrării în vigoare a modificării menționate, **calculul statutului de compensare a fost realizat, în scop informativ, și pentru varianta anterioară modificării Ordinului, în vederea asigurării transparenței procesului de evaluare și a comparabilității rezultatelor între versiunile metodologice aplicabile.**

Calculul statutului de compensare - varianta anterioară modificării OMS nr. 861/2014

DC	Cost tratament lunar	Copla pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Copla pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Copla pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut lanuarie 2025	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut	50% din grad maxim de îndatorare
Ranolazină Atb	102,35 lei	10,235 lei	51,175 lei	81,88 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei

În urma aplicării metodologiei de calcul corespunzătoare ambelor variante (anterior și ulterior modificării OMS nr. 861/2014), se constată că **DCI RANOLAZINUM** îndeplinește criteriile de includere în **Sublista D**, rezultatul fiind identic în ambele situații analizate.

Recomandăm ca rambursarea medicamentului cu DCI RANOLAZINUM în sublista corespunzătoare să rămână la latitudinea autorităților de specialitate din cadrul CNAS.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4¹ - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/importanță din partea HAS, pe DCI	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
Notă: pentru indicațiile pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 4 ¹ , iar autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA.	30
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.3. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator*), per pacient, per an	0
TOTAL	65

*) - Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar.

Observație:

Prima autorizare de punere pe piață a medicamentului **Ranolazinum** în Uniunea Europeană a fost acordată de Comisia Europeană pe data de **9 iulie 2008**. Această aprobare a fost emisă în urma unei opinii adoptate pe data de **15 decembrie 2004**.

Medicamentul a fost autorizat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) sub denumirea comercială **Ranexa**, cu substanța activă **ranolazinum**, la data de **25 februarie 2009**, la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu).

De asemenea, reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompass SRL, a depus la dosar o declarație pe proprie răspundere din care rezultă că medicamentul cu DC Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită (DCI RANOLAZINUM) se compensează în atât în **Germania** cât și în **Marea Britanie** pentru indicația terapeutică supusă evaluării.

6. CONCLUZII

- Angina pectorală stabilă, cunoscută și sub denumirea de angină tipică sau angină pectoris, reprezintă o manifestare clinică a ischemiei miocardice. Aceasta se caracterizează prin disconfort toracic sau echivalent anginos, indus de efort și ameliorat în repaus sau după administrarea de nitroglicerină. În numeroase cazuri, angina pectorală stabilă constituie una dintre primele manifestări sau semnale de avertizare ale bolii coronariene subiacente.
- Angina pectorală stabilă determină durere sau disconfort toracic, perceput frecvent ca presiune, greutate, strângere, arsură sau senzație asemănătoare indigestiei. Disconfortul poate iradia din regiunea toracică spre umărul stâng, brațul stâng sau către alte zone adiacente. Manifestările clinice pot fi însoțite de simptome nespecifice, precum dispnee, amețeli, greață sau fatigabilitate.
- La nivel global, bolile cardiovasculare au fost responsabile pentru 72,7 milioane de internări în 2017, dintre care 18 milioane în Europa.
- Tratamentul anginei pectorale stabile se concentrează pe reducerea factorilor de risc pentru boala coronariană presupusă subiacente. O abordare interdisciplinară ar putea aduce beneficii pacienților cu multiple comorbidități, incluzând suport din partea nutriționistului, educatorului pentru diabet, consilierului pentru dependențe, precum și terapiilor fizică și ocupațională.
- Considerentul principal în alegerea agenților farmacologici pentru tratamentul anginei pectorale este îmbunătățirea prognosticului

- În ciuda progreselor semnificative în terapia farmacologică și intervențională, există încă o nevoie medicală nesatisfăcută în managementul anginei pectorale stabile, ceea ce justifică evaluarea și dezvoltarea unor noi opțiuni terapeutice.
- RANOLAZINA Atb (ranolazinum), este indicat ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă, la care controlul cu terapiile antianginoase de primă linie (precum betablocante și/sau antagoniști ai calciului) este inadecvat sau care sunt intoleranți la acestea. Datorită profilului său farmacodinamic, Ranolazina poate fi deosebit de relevant pentru pacienții la care o scădere a frecvenței cardiace sau a tensiunii arteriale, ori o creștere a intervalului PR, este nedorită.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI RANOLAZINUM** și cu **DC Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită**, pentru indicația terapeutică: „Ranolazină Atb este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** 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 D**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 20% din prețul de referință.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI RANOLAZINUM** și cu **DC Ranolazină Atb 500 mg comprimate cu eliberare prelungită**, pentru indicația terapeutică: „Ranolazină Atb este indicat la adulți ca terapie adjuvantă pentru tratamentul simptomatic al pacienților cu angină pectorală stabilă care sunt controlați inadecvat sau nu tolerează terapiile antianginoase de primă linie (cum ar fi beta-blocantele și/sau antagoniștii canalelor de calciu)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Ranolazina ATB (RCP_14578_29.07.22.pdf)
2. EPAR Ranexa (Latixa) (LATIXA; INN: ranolazine)
3. RCP Ranexa (Ranexa, INN-ranolazine)
4. Aviz HAS (RANEXA - CT- 9838)
5. GHID NICE (Stable angina: management)

6. Aviz SMC (Microsoft Word - ranolazine_Ranexa_Independent Review Panel FINAL October 2012 for website)
7. GHID IQWIG (V16-03 - Guideline synopsis for the DMP "coronary heart disease" - Extract of final report - Version 1.0)
8. GHID G-BA (Beschluss)
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559016/>
10. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/angina/symptoms-causes/syc-20369373>
11. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/angina-chest-pain/angina-pectoris-stable-angina>
12. <https://emedicine.medscape.com/article/150215-overview>
13. <https://bjcardio.co.uk/2020/04/angina-module-1-epidemiology-2/>

Raport finalizat in data de: 10.10.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu DGIF
Dr. Mihaela Lavinia Popescu