

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Ticagrelor

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5443643	Brilique	14 comprimidos revestidos por película, doseados a 90 mg	AstraZeneca AB	€ 21,05
5344858		56 comprimidos revestidos por película, doseados a 90 mg		€ 74,97

Escalão de comparticipação: Regime Geral – B (69 %)**Data de Comparticipação:** 01/12/2013**Estatuto quanto à dispensa:** Medicamento Sujeito a Receita Médica**Medicamento Genérico:** Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Brilique, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com Síndromes Coronárias Agudas (angina instável, Enfarte do Miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou Enfarte do Miocárdio com elevação ST [STEMI]); incluindo doentes sujeitos a tratamento médico, e aqueles sujeitos a intervenção coronária percutânea (PCI) ou *bypass* coronário (*coronary artery bypass grafting* - CABG).

[Na indicação “angina instável”, a avaliação restringiu a comparticipação a doentes que reúnam os seguintes critérios: doentes hospitalizados com alterações eletrocardiográficas do segmento ST indicativas de isquemia, e pelo menos uma das características seguintes: idade $\geq$ 60 anos; enfarte de miocárdio prévio ou CABG; doença coronária com estenose $\geq$ 50% em pelo menos 2 vasos; história prévia de AVC isquémico, AIT, estenose da carótida de pelo menos 50% ou revascularização cerebral; diabetes *mellitus*; doença arterial periférica; insuficiência renal crónica definida como um *clearance* da creatinina <60 ml por minuto por 1.73 m² de área superfície corporal].

Classificação Farmacoterapêutica: 4.3.1.4 - Antiagregantes plaquetários**Código ATC:** B01AC24

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.pt).

1 CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O ticagrelor demonstrou valor terapêutico acrescentado nos doentes com enfarte agudo do miocárdio sem elevação ST, e nos doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação ST.

O ticagrelor não demonstrou inequívoco valor terapêutico acrescentado nos doentes com angina instável, pelo que a sua utilização deve ser limitada a um subgrupo de doentes (cap. 4. Observações). Foi demonstrado o custo-efetividade da adoção do medicamento.

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Brilique contém ticagrelor, um membro da classe química ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que é um antagonista seletivo do recetor da adenosina difosfato (ADP) que atua no recetor ADP P2Y ₁₂ que pode prevenir a
-----------------------------	--

	ativação e agregação plaquetária mediada por ADP. O Ticagrelor é ativo oralmente, e interage reversivelmente com o recetor plaquetário ADP P2Y12. O Ticagrelor não interage com o local de ligação ADP por si mesmo, mas interage com o recetor plaquetário ADP P2Y12 para prevenir a transdução do sinal. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, na sua redação atual.
Comparador selecionado	Clopidogrel 75 mg/dia Desde o ensaio CURE é o medicamento considerado standard nesta indicação.
Valor terapêutico acrescentado	O valor terapêutico acrescentado (VTA) baseia-se nos dados do estudo PLATO, que comparou a estratégia AAS+clopidogrel <i>versus</i> AAS+ticagrelor em doentes com síndromes coronárias agudas (SCA), integrando doentes com elevação de ST, sem elevação de ST e angina instável. Os resultados da variável primária demonstraram superioridade da associação AAS + ticagrelor. O benefício na variável primária (<i>endpoint</i> composto de morte cardiovascular, enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral) (9,8% ticagrelor <i>v</i> 11,7% clopidogrel; HR 0,84 IC95% 0,77-0,92, $p < 0.001$) foi à custa da redução de morte por causas vasculares e enfarte de miocárdio, sendo que no AVC a diferença foi ligeiramente a favor do clopidogrel (NEJM, 2009). A mortalidade por qualquer causa (uma das variáveis secundárias), verificou-se em 4.5% dos doentes no grupo do ticagrelor (399/9333) <i>versus</i> 5.9% (506/9291) no grupo clopidogrel (HR 0.78, CI 95%: 0.69 a 0.89; $p < 0.001$); no entanto, o ensaio não tinha poder suficiente para detetar diferenças na mortalidade global e a redução de risco de 22% deve ser vista como uma tendência (o teste prévio de análise hierarquizada não revelou significância estatística). Os dados do PLATO significam que a AAS+ticagrelor, comparativamente a AAS+clopidogrel evitaria 19 eventos do <i>endpoint</i> composto de morte cardiovascular, enfarte de miocárdio ou AVC, mas provocaria 4 hemorragias maior e 2 AVC. Relativamente à segurança, não se verificaram diferenças significativas nas taxas de hemorragia <i>major</i> no grupo ticagrelor <i>versus</i> grupo clopidogrel, de acordo com a definição usada no ensaio (11.6% <i>v</i> 11.2%, $p = 0.43$), ou de acordo com os critérios TIMI (7.9% com ticagrelor e 7.7% com clopidogrel; $p = 0.57$), ou hemorragias fatais ou “life-threatening” (5.8% em ambos os grupos). Houve uma tendência de

vantagem não significativa do ticagrelor nas hemorragias em procedimentos de CABG (5.3% v 5.8%, $p=0.32$, critérios TIMI, ou 7.4% v 7.9%, $p=0.32$, critérios do protocolo), mas no grupo ticagrelor houve um aumento significativo na taxa de hemorragias *major* não-CABG (4.5% v 3.8%; $p=0.03$, critérios do protocolo, ou 2.8% v 2.2%, $p=0.03$ critérios TIMI). Houve mais episódios de hemorragias intracranianas no grupo ticagrelor (26 (0.3%) vs 14 (0.2%), $p=0.06$, incluindo hemorragias intracranianas fatais (11 (0.1%) vs 1 (0.01%), $p=0.02$). Houve mais hemorragia fatal noutros territórios com o clopidogrel [21 (0.3%) com clopidogrel v 9 (0.1%) com ticagrelor]. A dispneia foi mais frequente no ticagrelor (13.8 v 7.8%); houve mais pausas ventriculares na 1ª semana com ticagrelor, embora aos 30 dias não houvesse diferenças.

A indicação aprovada foi para os três tipos de SCA (EAM com elevação ST, EAM sem elevação ST e angina instável), e inclui doentes com enfarte de miocárdio submetidos a ICP primária ou CABG. Embora do ponto de vista metodológico estrito não se encontraram diferenças na eficácia relativa nos três subgrupos (teste de interação não significativo), o estudo PLATO foi objeto de várias publicações posteriores de análises *post hoc* de subgrupos, que se referem a seguir:

- No subgrupo de 72% de doentes (13,408/18,624) com procedimento invasivo planeado, a variável primária foi atingida em 9.0% no grupo do ticagrelor *versus* 10.7% no grupo clopidogrel (HR 0.84, CI 95%: 0.75 a 0.94; $p=0.003$). Neste subgrupo a vantagem nos doentes com enfarte de miocárdio com elevação de ST (HR 0.86, 0.72-1.02) foi inferior à dos doentes com enfarte de miocárdio sem elevação de ST / angina instável (HR 0.83, 0.71-0.96) (Lancet 2010).
- No subgrupo de 7544 doentes com elevação de ST ou BCRE, variável primária foi atingida em 9.4% no grupo do ticagrelor *versus* 10.8% no grupo clopidogrel (HR 0.87, CI 95%: 0.75 a 1.01; $p=0.07$). (Circulation 2010).
- No subgrupo de 1,261 doentes submetidos a CABG a variável primária foi atingida em 10.6% no grupo ticagrelor *versus* 13.1% no grupo clopidogrel (HR: 0.84; 95% CI: 0.60 to 1.16; $p=0.29$) (J Am Coll Cardiol 2011).
- No subgrupo de 5216 doentes com planeamento de procedimento não invasivo, a variável primária foi atingida em 12% no grupo do ticagrelor *versus* 14.3% no grupo clopidogrel (HR 0.85, CI 95%: 0.73 a 1.00; $p=0.04$); o HR na coorte que teve procedimento não invasivo foi 0.85 (0.85-1.00), e a coorte com procedimento invasivo foi 0.84 (0.75-0.94). (Circulation 2010) (BMJ 2011).
- Nos doentes com troponina inicial negativa não houve diferenças entre clopidogrel e ticagrelor (7.0% vs. 7.0%), bem como nos doentes com o diagnóstico final de angina instável (8.6% vs. 9.1% respetivamente; HR 0.96, CI 0.75 – 1.22). (Eur

	Heart J 2011). Destas análises de subgrupos, a mais relevante será a de doentes com troponinas negativas; as recomendações europeias não sugerem a utilização de ticagrelor em doentes com SCA e com troponinas negativas (Eur Heart J 2011). Nestas circunstâncias, dado apesar do teste de interação entre os 3 subtipos de SCA não ter sido significativo, não pode deixar de se equacionar a relevância da análise <i>posthoc</i> no subgrupo de doentes com angina instável. O VTA neste subgrupo não é inequívoco, e a comparticipação deve considerar só os doentes com os critérios de inclusão no PLATO (definidos no capítulo 4. Observações) Em conclusão, - existe VTA com a utilização de ticagrelor nos doentes com enfarte agudo do miocárdio sem elevação ST, e nos doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação ST; - não existe inequívoco VTA nos doentes com angina instável com a utilização de ticagrelor.
--	---

3 AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Ticagrelor vs. Clopidogrel. Considerou-se um horizonte temporal até à morte. As medidas de consequência principal foram os Anos de vida Ajustados pela Qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (AVG).
Tipo de análise	Análise custo-efetividade e custo-utilidade.
Vantagem económica	Os rácios de custo efetividade incremental (RCEI) enquadram-se dentro dos valores habitualmente aceitáveis neste tipo de análises, pelo que se conclui pelo respetivo custo-efetividade do medicamento.

4 OBSERVAÇÕES

Os doentes com angina instável só deverão ser incluídos para tratamento quando reunidos os seguintes critérios: doentes hospitalizados com alterações eletrocardiográficas do segmento ST indicativas de isquemia, e pelo menos uma das características seguintes: idade ≥ 60 anos; enfarte de miocárdio prévio ou CABG; doença coronária com estenose $\geq 50\%$ em pelo menos 2 vasos; história prévia de AVC isquémico, AIT, estenose da carótida de pelo menos 50% ou revascularização cerebral; diabetes *mellitus*; doença arterial periférica; insuficiência renal crónica definida como um *clearance* da creatinina <60 ml por minuto por 1.73 m² de área superfície corporal.

5 CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação deste medicamento foi condicionada através da celebração de um acordo entre o INFARMED, I.P. e o titular da autorização de introdução no mercado, ao abrigo do artigo 6.º do

Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, na sua redação atual.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Wallenstein et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2009;361:1045-57
- 2 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guideline European Heart Journal 2011; 32, 2999–3054
- 3 Steg et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-ElevationbAcute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion WithbPrimary Percutaneous Coronary InterventionbA Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) TrialbSubgroup AnalysisCirculation 2010; 122: 2131-2141
- 4 Held et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. J Am Coll Cardiol 2011;6; 57
- 5 Cannon et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind studyLancet 2010; 375:283-93
- 6 James et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for noninvasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. BMJ 2011;342:d3527 doi: 10.1136/bmj.d3527.