RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BRILIQUE (TICAGRELOR)

Brilique 60 mg, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com uma história de enfarte do miocárdio e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

26/03/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/03/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ticagrelor

Nome do medicamento: Brilique

Apresentações:

- *14 comprimidos revestidos por película, doseados a 60 mg, n.º registo 5676432;*
- *56 comprimidos revestidos por película, doseados a 60 mg, registo n.º 5676440.*

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Brilique, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com uma história de enfarte do miocárdio (EM) e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

O financiamento é restrito a doentes adultos com ocorrência de enfarte do miocárdio (EM) há menos de 2 anos. O tratamento deve ser iniciado, na dose de 60 mg, entre 1 e 2 anos depois do enfarte do miocárdio, ou até 1 ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP, e ser suspenso quando clinicamente indicado ou após um máximo de 3 anos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Brilique (Ticagrelor) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica:

Brilique 60 mg, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com uma história de enfarte do miocárdio e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

Face a ácido acetilsalicílico isoladamente, ticagrelor em associação com ácido acetilsalicílico é indicativo de valor terapêutico acrescentado marginal.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

O financiamento é restrito a doentes adultos com ocorrência de enfarte do miocárdio (EM) há menos de 2 anos. O tratamento deve ser iniciado, na dose de 60 mg, entre 1 e 2 anos depois do enfarte do miocárdio, ou até 1 ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP, e ser suspenso quando clinicamente indicado ou após um máximo de 3 anos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Brilique 60 mg no arsenal terapêutico para a indicação em avaliação, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para a comparticipação pelo SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As doenças cardiovasculares (DCV) incluem a doença arterial coronária (DAC), a doença cerebrovascular e a doença arterial periférica (DAP). As DCV não têm fronteiras geográficas, socioeconómicas ou de género, sendo a principal causa de morte a nível mundial. Na Europa, as DCV são responsáveis por 45% de todas as mortes; 49% das mortes entre as mulheres e 40% entre os homens. Mais de 4 milhões de pessoas morrem de DCV na Europa por ano e 1,4 milhões dessas mortes ocorrem antes dos 75 anos de idade. Na União Europeia, em 2013, a taxa de mortalidade padronizada (TMP) média por doenças do aparelho circulatório, para todas as idades, foi de 207,97, sendo a TMP por doença isquémica do coração de 75,54 e a TMP por doença cerebrovascular de 48,4. Em Portugal, não obstante o decréscimo verificado nos últimos anos, as DCV ainda são a principal causa de morte, tendo respondido por 30,6 % das mortes em 2014. Comparativamente aos países da União Europeia, a TMP por doenças isquémicas do coração em Portugal é inferior à média da comunidade (34,7 em 2013), mas a TMP por doença cerebrovascular é superior (61,97 em 2013)[1].

A DAC é uma doença crónica e progressiva, mas com eventos agudos, como o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e a angina instável (AI). Após um EAM, os doentes têm um maior risco de sofrer um novo EAM, acidente vascular cerebral (AVC) ou mortalidade cardiovascular em comparação com a população geral. Embora esse risco seja mais elevado no primeiro ano após a ocorrência de um EAM, o aumento do risco persiste por mais de 12 meses após o evento inicial. Na sequência de um EAM, alguns fatores estão associados a um risco aumentado de sofrer outros eventos aterotrombóticos, como a diabetes tipo 2, antecedentes de enfartes do miocárdio recorrentes, DAC multivaso, DAP, DRC não terminal e idade ≥65 anos. Doentes com EAM e um ou mais desses fatores utilizam mais recursos de saúde do que os doentes com EAM sem esses fatores, e incorrem em custos médicos diretos (cardiovasculares e de qualquer causa) mais elevados por doente[1].

Dados do mundo real obtidos a partir de estudos realizados em quatro países (Inglaterra, França, Suécia e EUA) mostram que um número considerável de doentes com EAM prévio apresenta diabetes (23,2% a 48,9%), história de mais de um EAM prévio (9,7% a 14,4%) ou história de doença renal (5,4% a 11,2%). Uma grande proporção dos doentes pós-EAM tem idades ≥65 anos (54,5% a 70,3%; dados referentes a Inglaterra, França e Suécia)[1].

Mas o EAM não aumenta apenas o risco de novos eventos e morte a longo prazo; os doentes com EAM prévio apresentam também uma pior qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) inferior. De salientar ainda que os doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio constituem uma carga considerável a longo prazo no consumo de recursos de saúde em termos de internamentos, cuidados ambulatórios e consultas médicas[1].

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Ticagrelor pertence à classe das ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP); é um antagonista oral, de ação direta, seletivo e de ligação reversível ao recetor P2Y12 que impede a ativação e agregação plaquetária dependente do recetor P2Y12 mediada por ADP. O ticagrelor não impede a ligação do ADP, mas quando ligado ao recetor P2Y12 impede a transdução do sinal induzida pelo ADP[1].

O ticagrelor também aumenta os níveis locais de adenosina endógena mediante a inibição do transportador nucleósido de equilíbrio-1 (ENT-1)[1].

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do ticagrelor 60 mg, administrado em conjunto com ácido acetilsalicílico (AAS), na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com uma história de enfarte do miocárdio e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação do ticagrelor.

Tabela 1: *Sub-populações e comparadores selecionados*

Sub-população	Comparador
3.1.1. Doentes com uma história de enfarte do miocárdio há mais de 1 ano e há menos de 2 anos, ou que interromperam tratamento com um inibidor do recetor ADP há menos de 1 ano.	▪ Ácido acetilsalicílico

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em "críticos" e "importantes mas não críticos".

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

Mortalidade global	crítico
Mortalidade cardiovascular	crítico
Incidência de enfarte agudo do miocárdio	crítico
Incidência de acidente vascular cerebral	crítico
Percentagem de reações adversas	importante
Percentagem de reações adversas graves	crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	crítico
Percentagem de hemorragias major	crítico
Qualidade de vida medida por uma escala validada	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Considerou-se a evidência submetida[2], que incluiu um estudo randomizado, em dupla ocultação.

Estudo PEGASUS-TIMI 54[2]

O estudo PEGASUS-TIMI 54[2] foi um estudo randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 21.162 doentes que tinham tido um enfarte do miocárdio um a três anos antes, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receber ticagrelor 90 mg duas vezes por dia [n=7050], ticagrelor 60 mg duas vezes por dia [n=7045],ou para receber placebo [n=7067], e avaliou um evento composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

O estudo incluiu doentes com 50 ou mais anos, que tinham tido um enfarte do miocárdio espontâneo um a três anos antes, e que apresentavam um dos seguintes fatores de risco: idade igual ou superior a 65 anos, diabetes *mellitus* necessitando de medicação, um segundo enfarte do miocárdio espontâneo prévio, doença multi-vaso das artérias coronárias, ou disfunção renal crónica, definida como uma depuração da creatinina estimada inferior a 60 mL por minuto.

Os doentes foram aleatorizados usando um sistema de resposta web e de voz interativa. Todos os doentes estavam medicados com ácido acetilsalicílico 75 a 150 mg por dia.

O *end point* primário foi um evento composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou acidente vascular cerebral. Os *end points* secundários foram morte cardiovascular e mortalidade global. O *end point* primário de segurança foi a presença de hemorragia major TIMI. Foram consideradas hemorragia major TIMI qualquer hemorragia intra-craneana ou sinais de hemorragia franca associada a uma queda da hemoglobina igual ou superior a 5 g/dL (ou, quando a hemoglobina não estava disponível, uma queda no hematócrito igual ou superior a 15%), ou uma hemorragia fatal (um evento hemorrágico que conduziu diretamente a morte no prazo de 7 dias).

Estimou-se que seriam necessários 1.360 eventos primários para fornecer um poder de 90% para detetar uma redução no risco relativo de 20% com o ticagrelor 90 mg, e aproximadamente um poder

de 83% para detetar uma redução no risco relativo de 19% com o ticagrelor 60 mg, quando comparados com placebo.

A eficácia foi avaliada em todos os doentes randomizados (*intention-to-treat*), comparando cada uma das duas doses com placebo, numa análise tempo até ao evento. A análise dos *end points* secundários foi feita de forma hierarquizada, primeiro morte cardiovascular, e depois mortalidade global. A morte cardiovascular incluiu morte súbita, morte por enfarte agudo do miocárdio, morte por insuficiência cardíaca, morte por acidente vascular cerebral, morte por outras causas cardiovasculares (por exemplo, embolia pulmonar, doença aórtica, intervenção cardiovascular), e mortes para as quais não se observou uma causa não claramente cardiovascular (morte cardiovascular presumida).

As análises de segurança incluíram todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Para controlar para erro de tipo I, considerou-se que uma significância de 0,026 indicava significado estatístico nas análises finais. As probabilidades de evento foram expressas como estimativas de Kaplan-Meier para a incidência cumulativa aos 36 meses. Foram calculados os *hazard ratio* e os intervalos de confiança a 95% utilizando o modelo *proportional-hazards* de Cox.

Dos doentes randomizados para ticagrelor 90 mg, ticagrelor 60 mg, e para placebo, 6.988 (99%), 6.958 (99%), e 6.996 (99%), respetivamente, receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. No grupo do ticagrelor 90 mg, 2.233/7.050 doentes (32%) descontinuaram o tratamento, 1.434/7.050 doentes (20,3%) por eventos adversos, e 689/7.050 doentes (9,8%) por decisão do doente. No grupo do ticagrelor 60 mg, 1.999/7.045 doentes (28,3%) descontinuaram o tratamento, 1.257/7.045 doentes (17,8%) por eventos adversos, e 635/7.045 doentes (9,0%) por decisão do doente. No grupo placebo, 1.496/7.067 doentes (21%) descontinuaram o tratamento, 784/7.067 doentes (11,1%) por eventos adversos, e 590/7.067 doentes (8,3%) por decisão do doente.

As características basais dos doentes estão representadas na Tabela 3.

Tabela 3: *Características basais dos doentes*

	Ticagrelor 90 (n=7.050)	Ticagrelor 60 (n=7.045)	Placebo (7.067)
Idade, anos	65,4±8,4	65,2±8,4	65,4±8,3
Sexo feminino, n (%)	1.682 (23,9)	1.661 (23,6)	1.717 (24,3)
Raça branca, n (%)	6.126 (86,9)	6.077 (86,3)	6.124 (86,7)
Hipertensão, n (%)	5.462 (77,5)	5.461 (77,5)	5.484 (77,6)
Hipercolesterolémia, n (%)	5.410 (76,7)	5.380 (76,4)	5.451 (77,1)
Fumador atual, n (%)	1.187 (16,8)	1.206 (17,1)	1.143 (16,2)
Diabetes mellitus, n (%)	2.241 (31,8)	2.308 (32,8)	2.257 (31,9)
Doença coronária multi-vasos, n (%)	4.155 (58,9)	4.190 (59,5)	4.213 (59,6)
História de angioplastia, n (%)	5.852 (83)	5.879 (83,5)	5.837 (82,6)
Enfarte miocárdio prévio >1, n (%)	1143 (16,2)	1.168 (16,6)	1.188 (16,8)
Doença arterial periférica, n (%)	371 (5,3)	368 (5,2)	404 (5,7)
eGFR<60 mL/min/1,73 m^2, n (%)	1.653 (23,8)	1.547 (22,2)	1.649 (23,6)
Anos desde o EAM, mediana	1,7	1,7	1,7
Tipo de EAM, n (%)			
STEMI	3.763 (53,4)	3.757 (53,4)	3.809 (54,0)
NSTEMI	2.898 (41,1)	2.842 (40,4)	2.843 (40,3)
Medicação prévia, n (%)			
Aspirina	7.039 (99,8)	7.036 (99,9)	7.057 (99,9)
Estatina	6.526 (92,6)	6.495 (92,2)	6.583 (93,2)
Beta-bloqueante	5.812 (82,4)	5.796 (82,3)	5.878 (83,2)
ACE/ARB	5.702 (80,9)	5.631 (79,9)	5.697 (80,6)

eGFR: filtrado glomerular estimado; EAM: enfarte agudo do miocárdio; STEMI: supra desnivelamento de ST; NSTEMI: sem supra desnivelamento de ST; ACE: inibidor do enzima de conversão da angiotensina; ARA: antagonista dos recetores da angiotensina

Na altura da análise primária, o tempo mediano de *follow up* foi de 33 meses (IQR 28-37), resultando em 56.004 doente-anos de *follow up*. Em relação ao *end point* primário, as taxas de Kaplan-Meier a 3 anos foram de 7,85% no grupo ticagrelor 90, 7,77% no grupo ticagrelor 60, e 9,04 no grupo placebo. O *hazard ratio* de ticagrelor 90 vs placebo foi de 0,85 (IC95%0,75 a 0,96; P=0,008). O *hazard ratio* de ticagrelor 60 vs placebo foi de 0,84 (IC95%0,74 a 0,95; P=0,004).

Os dados de eficácia a 3 anos são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4*: End points de eficácia como estimativas de Kaplan-Meier a 3 anos*

End point	Ticagrelor 90 (n=7.050)	Ticagrelor 60 (n=7.045)	Placebo (n=7.067)	Ticagrelor 90 vs placebo	Ticagrelor 60 vs placebo
	Número (percentagem)			*Hazard ratio* (IC95%)	
Morte cardiovascular, EAM ou AVC	493 (7,85)	487 (7,77)	5,78 (9,04)	0,85 (0,75 a 0,96)	0,84 (0,74 a 0,95)
Morte cardiovascular	182 (2,94)	174 (2,86)	210 (3,39)	0,87 (0,71 a 1,06)	0,83 (0,68 a 1,01)

EAM: enfarte agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral

Foram observados eventos adversos em 76,9% dos doentes no grupo do ticagrelor 90, em 76,3% dos doentes no grupo ticagrelor 60, e em 70% dos doentes no grupo placebo. Eventos adversos graves foram observados em 23,6% dos doentes no grupo do ticagrelor 90, em 23,7% dos doentes no grupo ticagrelor 60, e em 24,0% dos doentes no grupo placebo. Interromperam o tratamento por eventos adversos 19,0% dos doentes no grupo do ticagrelor 90, 16,4% dos doentes no grupo ticagrelor 60, e 8,9% dos doentes no grupo placebo. Interromperam o tratamento por eventos adversos graves 3,9% dos doentes no grupo do ticagrelor 90, 3,9% dos doentes no grupo ticagrelor 60, e 3,3% dos doentes no grupo placebo.

A Tabela 5 apresenta os *end points* de segurança como estimativas de Kaplan-Meier a 3 anos.

Tabela 5: *End points de segurança*

End point	**Ticagrelor 90 (n=7.050)**	**Ticagrelor 60 (n=7.045)**	**Placebo (n=7.067)**	**Ticagrelor 90 vs placebo**	**Ticagrelor 60 vs placebo**
	Número (percentagem)			*Hazard ratio* (IC95%)	
Hemorragia major TIMI	127 (2,60)	115 (2,30)	54 (1,06)	2,69 (1,96 a 3,70)	2,32 (1,68 a 3,21)
Hemorragia minor TIMI	66 (1,31)	55 (1,18)	18 (0,36)	4,15 (2,47 a 7,00)	3,31 (1,94 a 5,63)
Hemorragia com necessidade de transfusão	122 (2,43)	105 (2,09)	37 (0,72)	3,75 (2,59 a 5,42)	3,08 (2,12 a 4,48)
Hemorragia levando a descontinuação	453 (7,81)	354 (6,15)	86 (1,50)	5,79 (4,60 a 7,29)	4,40 (3,48 a 5,57)
Hemorragia intra-craneana	32 (0,63)	33 (0,71)	30 (0,60)	1,22 (0,74 a 2,01)	1,20 (0,73 a 1,97)
Hemorragia intra-craneana fatal	6 (0,11)	11 (0,25)	12 (0,26)	0,58 (0,22 a 1,54)	1,00 (0,44 a 2,27)

Foi estimado que, por cada 10.000 doentes que iniciaram tratamento, foram observados 41 eventos hemorrágicos *major* TIMI por ano com o ticagrelor 90 e 31 eventos hemorrágicos *major* TIMI por ano com o ticagrelor 60. O evento adverso mais frequente foi dispneia, que foi observado em 18,93%, 15,84%, e 6,38%, respetivamente nos grupos ticagrelor 90, ticagrelor 60 e placebo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada (Tabela 5).

Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é moderada. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

7. Qualidade da evidência submetida

Avaliou-se a eficácia e segurança comparativa do fármaco ticagrelor na indicação aprovada, ou seja, "administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com Síndromes Coronárias Agudas".

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do ticagrelor submetida que inclui um estudo randomizado, em dupla ocultação, que comparou duas dosagens de ticagrelor (60 e 90 mg duas vezes por dia) com placebo, em doentes medicados com ácido acetilsalicílico, e avaliou um evento composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou acidente vascular cerebral.

Reconhece-se que uma história de enfarte do miocárdio está associada a grande preocupação, nomeadamente em relação à possibilidade de ocorrer um novo enfarte do miocárdio ou outros eventos aterotrombóticos como o acidente vascular cerebral. Contudo, existe também preocupação com o risco hemorrágico associado ao uso de anti-agregantes plaquetares, sobretudo com o seu uso prolongado.

O ticagrelor é um tratamento que pretende prevenir novos eventos aterotrombóticos após o tratamento habitual do síndrome coronário agudo ter terminado.

Notou-se que só uma parte da população incluída no estudo PEGASUS estava de acordo com a aprovação do ticagrelor, uma vez que este pode ser iniciado, na dose de 60 mg, até 2 anos depois do enfarte do miocárdio ou no prazo de 1 ano após interromper tratamento com um inibidor do recetor ADP. Contudo, o estudo PEGASUS incluiu doentes medicados com ticagrelor 90 mg, doentes com enfarte do miocárdio há mais de 2 anos, e doentes que não tinham sido medicados com um inibidor dos recetores ADP nos 12 meses prévios à randomização. Considerou-se que, excluindo a população medicada com ticagrelor 90, as restantes populações são relevantes sob o ponto de vista clínico, pelo que se decidiu incluí-las na avaliação. Notou-se que as características basais estavam equilibradas entre grupos.

Em relação ao *end point* primário, as taxas de Kaplan-Meier a 3 anos foram de 7,85% no grupo ticagrelor 90, 7,77% no grupo ticagrelor 60, e 9,04 no grupo placebo. O *hazard ratio* de ticagrelor 90 vs placebo foi de 0,85 (IC95%0,75 a 0,96; P=0,008). O *hazard ratio* de ticagrelor 60 vs placebo foi de 0,84 (IC95%0,74 a 0,95; P=0,004). Notou-se que foi apresentada uma análise de sub-grupos, nos doentes que tiveram enfarte do miocárdio há menos de 2 anos e há mais de 2 anos. Nos doentes com enfarte do miocárdio há menos de 2 anos, foram incluídos 12.980 doentes, e as taxas de Kaplan-Meier a 3 anos foram de 8,15% no grupo ticagrelor 90, 7,79% no grupo ticagrelor 60, e 9,74 no grupo placebo. O *hazard ratio* de ticagrelor 90 vs placebo foi de 0,83 (IC95%0,71 a 0,96). O *hazard ratio* de ticagrelor 60 vs placebo foi de 0,77 (IC95%0,66 a 0,90). Nos doentes com enfarte do miocárdio há 2 ou mais anos, foram incluídos 8.155 doentes, e as taxas de Kaplan-Meier a 3 anos foram de 7,33% no grupo ticagrelor 90, 7,76% no grupo ticagrelor 60, e 7,94 no grupo placebo. O *hazard ratio* de ticagrelor 90 vs placebo foi de 0,89 (IC95%0,73 a 1,08). O *hazard ratio* de ticagrelor 60 vs placebo foi de 0,96 (IC95%0,79 a 1,17). Ou seja, as respostas parecem ser mais favoráveis na população que teve um enfarte do miocárdio até 2 anos antes, mas o estudo não tinha poder estatístico para detetar esta diferença.

Analisou-se a duração do tratamento com ticagrelor, e considerou-se que, sendo risco de hemorragia substancial, a prescrição de ticagrelor deve depender da avaliação do balanço risco benefício. Uma vez que os dados do benefício do ticagrelor para além de 3 anos são muito limitados no estudo PEGASUS, considera-se que, com a evidência atual, o tempo máximo de tratamento deve ser de 3 anos.

Discutiu-se a segurança do ticagrelor e concluiu-se que o uso do ticagrelor estava associado a um risco hemorrágico considerável. Quando comparado com placebo, o risco de uma hemorragia major TIMI foi de 2,32 (IC95% 1,68 a 3,21), e o risco de uma hemorragia levando à descontinuação do tratamento foi de 4,40 (IC95% 3,48 a 5,57). O uso de ticagrelor esteve frequentemente associado a dispneia (ticagrelor vs placebo: 15,84%, vs 6,38%).

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O benefício adicional do ticagrelor foi depois analisado para cada *outcome*.

Mortalidade global

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico e o ácido acetilsalicílico isoladamente, no que diz respeito à mortalidade global. O *hazard ratio* foi de 0,89 (0,76 a 1,04; p=014).

Mortalidade cardiovascular

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico e o ácido acetilsalicílico isoladamente, no que diz respeito à mortalidade cardiovascular. O *hazard ratio* foi de 0,83 (IC95% 0,68 a 1,01; p=0,07)

Enfarte agudo do miocárdio

O ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico este associado a uma menor incidência de enfarte do miocárdio quando comparado com o ácido acetilsalicílico isoladamente (*hazard ratio* 0,84; IC95% 0,72 a 0,98; P=0,03).

Acidente vascular cerebral

O ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico está associado a uma menor incidência de acidente vascular cerebral quando comparado com o ácido acetilsalicílico isoladamente (*hazard ratio* 0,75; IC95% 0,57 a 0,98; P=0,03).

Reações adversas

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico e o ácido acetilsalicílico isoladamente no que diz respeito a número de eventos adversos.

Reações adversas graves

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico e o ácido acetilsalicílico isoladamente no que diz respeito a número de eventos adversos graves.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Mais doentes no grupo ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico interromperam o tratamento por eventos adversos: 16,4% dos doentes no grupo ticagrelor 60 em associação com o ácido acetilsalicílico, e 8,9% dos doentes no grupo ácido acetilsalicílico isoladamente.

Hemorragias major

Mais doentes no grupo ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico tiveram hemorragias *major.* Quando comparado com o ácido acetilsalicílico isoladamente, o risco de uma hemorragia *major* TIMI foi de 2,32 (IC95% 1,68 a 3,21), e o risco de uma hemorragia levando à descontinuação do tratamento foi de 4,40 (IC95% 3,48 a 5,57).

Qualidade de vida

Não foi fornecida informação sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do fármaco ticagrelor na indicação aprovada, ou seja, "administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com uma história de enfarte do miocárdio e um risco elevado de desenvolver um acontecimento aterotrombótico.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado marginal do ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo randomizado, em dupla ocultação, indicou que o tratamento com ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico, numa população de doentes com um enfarte do miocárdio há 1 a 3 anos, com elevado risco cardiovascular por fatores de risco adicionais, reduziu um *end point* composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, ou acidente vascular cerebral, em relação ao ácido acetilsalicílico isoladamente;
- Por *outcome*, o ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico reduziu a incidência de enfarte do miocárdio e de acidente vascular cerebral;
- O benefício adicional do ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico em relação ao comparador na população de interesse (enfarte do miocárdio há menos de 2 anos) apenas foi avaliado numa análise de sub-grupos, de características exploratórias, e não mostrou benefício na população com enfarte do miocárdio há mais de 2 anos;
- O tratamento com ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico apresentou um risco de hemorragia significativo.

O tratamento deve ser iniciado, na dose de 60 mg, entre 1 e 2 anos depois do enfarte do miocárdio, ou até 1 ano após a interrupção prévia do tratamento com o inibidor do recetor da ADP, e ser suspenso quando clinicamente indicado ou após um máximo de 3 anos.

10. Avaliação económica

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade associados à introdução do medicamento Brilique 60 mg, no arsenal terapêutico para a indicação em avaliação, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as caraterísticas do medicamento e da doença em causa.

11. Conclusões

Existe indicação de valor terapêutico acrescentado marginal do ticagrelor em associação com o ácido acetilsalicílico.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico (Ticagrelor para prevenir eventos aterotrombóticos após enfarte do miocárdio). INFARMED IP. Abril de 2017
2. Bonaca MP et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372: 1791-1800
3. Resumo das características do medicamento Brilique
4. Bhatt et al. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1982–8