RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO

Atorvastatina + Ezetimiba

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5628748	Orvatez	30 unidades, Comprimidos revestidos por película 40 mg + 10 mg	Interbial - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Data de autorização: 26/04/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 3.7 Antidislipidémicos

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Prevenção de Eventos Cardiovasculares

Orvatez está indicado na redução do risco de eventos cardiovasculares (ver secção 5.1) em doentes com doença coronária (DC) e história de síndrome coronária aguda (SCA), previamente em tratamento com uma estatina ou não.

Hipercolesterolemia

Orvatez está indicado como terapêutica adjuvante da dieta para utilização em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou hiperlipidemia mista, quando for adequada a utilização de uma associação medicamentosa.

- doentes não controlados de forma apropriada com uma estatina em monoterapia

- doentes já em tratamento com uma estatina e ezetimiba

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)

Orvatez está indicado como terapêutica adjuvante da dieta em doentes com HFHo. Os doentes podem também receber tratamentos adjuvantes adicionais (p. ex., aferese das lipoproteínas de baixa densidade [LDL]).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:

Hipercolesterolemia

Orvatez está indicado como terapêutica adjuvante da dieta para utilização em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou hiperlipidemia mista, quando for adequada a utilização de uma associação medicamentosa.

- doentes já em tratamento com uma estatina e ezetimiba. ***Terapêutica de substituição para doentes já controlados com a administração concomitante dos monocomponentes nas mesmas dosagens que a associação de dose fixa.***

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:

Terapêutica de substituição para doentes já controlados com a administração concomitante dos monocomponentes nas mesmas dosagens que a associação de dose fixa.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Orvatez (Atorvastatina + Ezetimiba), na sua dosagem 40 mg + 10 mg, apresenta equivalência terapêutica e vantagem económica na indicação em avaliação, terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com a administração concomitante das substâncias atorvastatina e ezetimiba nas mesmas dosagens que a associação de dose fixa, administradas isoladamente, em relação ao comparador, os componentes isolados.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	**Orvatez** O colesterol plasmático resulta da absorção intestinal e da síntese endógena. Orvatez contém ezetimiba e atorvastatina, dois compostos hipolipemiantes com mecanismos de ação complementares. Orvatez reduz o colesterol total elevado (C-total), o C-LDL, a apolipoproteína B (Apo B), os triglicéridos (TG) e o colesterol das lipoproteínas de densidade não elevada (C-não-HDL) e aumenta o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) através da dupla inibição da absorção e síntese do colesterol. **Ezetimiba** A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol. A ezetimiba é ativa por via oral e possui um mecanismo de ação diferente do das outras classes de compostos hipocolesterolemiantes (p. ex., estatinas, sequestrantes dos ácidos biliares [resinas], derivados do ácido fíbrico e estanóis vegetais). O alvo molecular da ezetimiba é o transportador esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal do colesterol e de fitoesteróis. A ezetimiba fixa-se na bordadura em escova do intestino delgado e inibe a absorção de colesterol, conduzindo a uma diminuição do aporte de colesterol intestinal para o fígado; as estatinas diminuem a síntese hepática de colesterol e, em conjunto, estes diferentes mecanismos originam uma redução complementar do colesterol. Num estudo clínico com a duração de 2 semanas realizado em 18 doentes hipercolesterolémicos, a ezetimiba inibiu a absorção intestinal de colesterol em 54 %, em comparação com o placebo. Foram realizados vários estudos pré-clínicos para determinar a seletividade da ezetimiba na inibição da absorção de colesterol. A ezetimiba inibiu a absorção de colesterol-[14C], sem qualquer efeito na absorção de triglicéridos, ácidos gordos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol ou das vitaminas lipossolúveis A e D.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

	Atorvastatina A atorvastatina é um inibidor seletivo e competitivo da redutase da HMG-CoA, a enzima limitante responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A em mevalonato, um precursor de esteróis, incluindo o colesterol. No fígado, os triglicéridos e o colesterol são incorporados nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e libertados no plasma para suprimento dos tecidos periféricos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) forma-se a partir da VLDL e é principalmente catabolizada pelo recetor de alta afinidade para a LDL (recetor LDL). A atorvastatina reduz os níveis plasmáticos de colesterol e as concentrações séricas das lipoproteínas através da inibição da redutase da HMG-CoA e, consequentemente, a biossíntese do colesterol no fígado e aumenta o numero de recetores LDL hepáticos na superfície celular para aumentar a captação e o catabolismo das LDL. A atorvastatina reduz a produção de LDL e o número de partículas LDL. A atorvastatina produz um aumento acentuado e sustentado da atividade dos recetores LDL juntamente com uma alteração benéfica na qualidade das partículas LDL circulantes. A atorvastatina é efetiva na redução do C-LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que normalmente não responde a medicamentos hipolipemiantes. Num estudo de dose-resposta, a atorvastatina demonstrou reduzir as concentrações do C-Total (30% - 46%), do C-LDL (41% - 61%), da apolipoproteína B (34% - 50%) e dos triglicéridos (14% - 33%) e simultaneamente induzir aumentos variáveis no CHDL e na apolipoproteína A1. Estes resultados são consistentes em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, nas formas não familiares de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, incluindo os doentes com diabetes mellitus não insulinodependente. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumpre o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho, na sua redação atual
Comparador selecionado	Atorvastatina e Ezetimiba isolados, nas mesmas dosagens do medicamento em avaliação.
Valor terapêutico acrescentado	O medicamento em avaliação é uma associação de dose fixa cujos componentes isolados se encontram comparticipados e comercializados. A restrição da indicação financiada (terapêutica de substituição em doentes controlados com os monocomponentes nas mesmas dosagens e administrados isoladamente) configura uma equivalência terapêutica com os comparadores selecionados. **No entanto, para doentes não controlados com os monocomponentes, não existe evidência de vantagem da associação fixa na dosagem proposta, em relação à utilização das substâncias ativas isoladas.** A associação de dose fixa de Atorvastatina + Ezetimiba na dosagem 40 mg + 10 mg não deverá consistir em terapêutica inicial.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Posologia Média Diária
Tipo de análise	Análise minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Orvatez é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento - Orvatez

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS