

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CARDIX (CANDESARTAN + AMLODIPINA + ATORVASTATINA)

Cardix está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão essencial, em associação com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia combinada (mista), em doentes adultos adequadamente controlados com candesartan, amlodipina e atorvastatina administrados concomitantemente com a mesma dosagem da combinação.

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

22/10/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Candesartan + Amlodipina + Atorvastatina

Nome do medicamento: Cardix

Apresentação(ões): 30 unidades, comprimidos, 16 mg + 5 mg + 40 mg, n.º registo 5879028; 30 unidades, comprimidos, 16 mg + 10 mg + 40 mg, n.º registo 5879077; 30 unidades, comprimidos, 16 mg + 5 mg + 20 mg, n.º registo 5879143; 30 unidades, comprimidos, 16 mg + 5 mg + 10 mg, n.º registo 5879218;

Titular da AIM: Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Cardix está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão essencial, em associação com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia combinada (mista), em doentes adultos adequadamente controlados com candesartan, amlodipina e atorvastatina administrados concomitantemente com a mesma dosagem da combinação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Cardix (Candesartan + Amlodipina + Atorvastatina), nas doses de combinação fixa de 16 mg + 5 mg + 40 mg, 16 mg + 10 mg + 40 mg, 16 mg + 5 mg + 20 mg, 16 mg + 10 mg + 20 mg, indicado para “ terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão essencial, em associação com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia combinada (mista), em doentes adultos adequadamente controlados com candesartan, amlodipina e atorvastatina administrados concomitantemente com a mesma dosagem da combinação”, demonstrou equivalência face à administração concomitante de medicamentos de referência.²

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Cardix (Candesartan + Amlodipina + Atorvastatina) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

Avaliação e comentários à evidência submetida

O medicamento em avaliação é uma associação de dose fixa cuja indicação terapêutica é a terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão essencial, em associação com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia combinada (mista), em doentes adultos adequadamente controlados com candesartan, amlodipina e atorvastatina administrados concomitantemente com a mesma dosagem da combinação.

As doenças cérebro-cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de morte no mundo, com um impacto considerável e crescente na saúde pública. De acordo com o *Global Burden of Disease*, as doenças que mais mortes causaram no ano de 2019 foram o AVC e a doença arterial coronária (DAC), em primeiro e segundo lugar, respetivamente. Apesar das taxas de incidência e mortalidade por DCV estarem a diminuir em muitos países da Europa,³ a DCV continua a ser a causa mais comum de morte na Região Europeia da OMS.⁴ As mortes por DCV em pessoas com menos de 70 anos de idade são particularmente preocupantes, sendo que na Europa causam mais de 60 milhões de anos potenciais de vida perdidos anualmente.⁴ Em Portugal, as doenças do aparelho circulatório continuam a ser a principal causa de morte, tendo representado 26,6% das mortes em 2022.⁵ Nesse ano, e considerando apenas os óbitos de residentes em Portugal, as doenças do aparelho circulatório estiveram na origem de 32 996 óbitos, resultando numa taxa de mortalidade de 315,9 por 100 mil habitantes, mais elevada do que no ano anterior (310,8).⁵

As DCV têm na sua maioria uma base aterosclerótica, envolvendo as artérias cerebrais, cardíacas e a circulação periférica. O processo de desenvolvimento da aterosclerose é complexo e está associado a múltiplos fatores de risco. Como demonstrado no estudo INTERHEART, mais de 90% do risco global de enfarte do miocárdio é previsto por nove fatores de risco tradicionais: dislipidemia (relação ApoB/ApoA1), tabagismo, hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus*, obesidade abdominal (relação cintura/anca), fatores psicossociais, baixo consumo de frutas e legumes, ingestão de álcool em excesso

e falta de atividade física regular, sendo a dislipidemia o fator mais importante. Um outro estudo, o INTERSTROKE, evidenciou que 10 fatores de risco estão associados a 90% do risco global de acidente vascular cerebral (AVC), cinco dos quais representam 80% do risco: hipertensão arterial, tabagismo, obesidade abdominal, dieta e falta de atividade física regular. A hipertensão arterial foi o principal fator de risco identificado para todos os tipos de AVC, sendo mais importante para AVC hemorrágico do que isquêmico, especialmente em pessoas com idade igual ou inferior a 45 anos. Os dados do INTERSTROKE e do INTERHEART são consistentes, embora a importância relativa de alguns fatores de risco para o EAM e o AVC sejam diferentes, mas podendo concluir-se que a hipertensão arterial e a dislipidemia são dois dos principais fatores de risco modificáveis para o risco cardiovascular. Para além disso, a hipertensão e a dislipidemia são dos fatores de risco cardiovasculares simultâneos mais comuns. Mais de 64% dos doentes com hipertensão arterial apresentam dislipidemia e, de modo inverso, aproximadamente 47% dos doentes com dislipidemia sofrem de hipertensão.^{6,7}

As orientações clínicas na área da doença cardiovascular (DVC) recomendam que a prevenção e o tratamento se foquem numa intervenção multifatorial para controlar o risco global de doenças cardiovasculares, pois a aterosclerose é normalmente o resultado de diversos fatores de risco.⁸⁻¹⁰ Os efeitos da redução do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e dos valores da tensão arterial sistólica no risco de eventos cardiovasculares são independentes, aditivos e dose-dependentes. A exposição ao longo da vida a menos 1 mmol/L de colesterol LDL e menos 10 mmHg na tensão arterial sistólica, está associada a um risco cardiovascular 78% inferior.¹¹

Os resultados de vários ensaios clínicos demonstraram que o tratamento com estatinas reduz o risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular, em prevenção primária e secundária. As estatinas também demonstraram abrandar, ou até mesmo regredir, a progressão da aterosclerose coronária.¹⁰ Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, onde se incluem os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs-II), têm demonstrado interromper ou abrandar a progressão da DCV. Desde a década 80 do século 20 que se reconhece que a monoterapia para o tratamento da hipertensão arterial não atinge as metas indicada na maioria das pessoas com a patologia, particularmente naquelas com comorbilidades, como diabetes ou insuficiência renal.¹² A maioria dos indivíduos afetados requer até dois ou mais 2 agentes anti-hipertensivos de classes complementares para se obter o controlo da tensão arterial.¹³ O uso combinado de terapêutica anti-hipertensiva e de estatinas está de acordo com princípios terapêuticos válidos, conforme indicado nas Recomendações Europeias.⁸

Dados relativos à adoção de um estilo de vida saudável e à adesão à medicação prescrita são alarmantes, uma vez que, em média, mais de 50% das pessoas abandonam a terapêutica e os objetivos de melhoria do estilo de vida (p.e. deixar de fumar, perder peso e praticar exercício físico) apenas são atingidos por uma percentagem igual ou inferior.¹⁴ As razões para esta situação são multifatoriais e, segundo a OMS, os regimes terapêuticos complexos são uma das principais razões para a baixa adesão à terapêutica das pessoas com doenças crónicas ou com múltiplos fatores de risco.^{10,15,16} No geral, a adesão à terapêutica é inversamente proporcional ao número de comprimidos a tomar e à frequência das tomas. A evidência demonstra que as associações de dose fixa diminuem o risco de não adesão à medicação, quando comparadas com as terapêuticas de associação livre.¹⁷⁻²² Em Portugal, o estudo PRECISE revelou que os doentes com hipertensão arterial (HTA) têm uma prevalência elevada de outros fatores de risco cardiovascular (CV). Este estudo identificou que 82,1% dos doentes hipertensos apresentavam hipercolesterolemia.²³

Efetou-se a avaliação do pedido relativo ao medicamento Cardix, uma combinação fixa de substâncias ativas de candesartan + amlodipina + atorvastatina.¹

Os três fármacos estão em uso há bastante tempo, existindo uma ampla experiência clínica com cada um deles, quando utilizado isoladamente ou em associações de dose fixa compostas por duas das substâncias ativas em avaliação. (Trinalion – Amlodipina + Atorvastatina; Triveram - Atorvastatina + Perindopril + Amlodipina).

No caso em análise, trata-se de uma nova DCI correspondente a uma associação de Candesartan + Amlodipina + Atorvastatina que se apresenta como pertinente do ponto de vista clínico.^{1,2}

A evidência disponível referente à combinação de estatinas com substâncias ativas anti-hipertensivas é favorável ao seu uso. Salienta-se uma meta-análise em rede de 2021, que teve como objetivo comparar os efeitos na pressão arterial e na redução dos lípidos de várias combinações de estatinas e de medicamentos anti-hipertensores, que demonstrou que a administração de combinações de dose fixa de estatinas e agentes anti-hipertensores em doentes com dislipidemia e hipertensão não controlada é eficaz na redução da pressão arterial e do colesterol sérico de lipoproteínas de baixa densidade.²⁴

Associação medicamentosa em avaliação é efetiva, segura e bem tolerada no tratamento da hipertensão arterial em associação com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia combinada (mista).^{1,2}

Valor terapêutico acrescentado

O medicamento Cardix demonstrou equivalência face aos monocomponentes isolados dos produtos de referência.

Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Cardix (Candesartan + Amlodipina + Atorvastatina) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

Conclusões

O medicamento Cardix (Candesartan + Amlodipina + Atorvastatina), nas doses de combinação fixa de 16 mg + 5 mg + 40 mg, 16 mg + 10 mg + 40 mg, 16 mg + 5 mg + 20 mg, 16 mg + 10 mg + 20 mg, indicado para “ terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão essencial, em associação com hipercolesterolemia primária ou hiperlipidemia combinada (mista), em doentes adultos adequadamente controlados com candesartan, amlodipina e atorvastatina administrados concomitantemente com a mesma dosagem da combinação”, demonstrou equivalência face à administração concomitante de medicamentos de referência.²

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

Referências bibliográficas

1. Cardix® - Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
2. Documentação comprovativa do Valor Terapêutico Acrescentado – Cardix (2024), disponibilizado pelo TAIM.
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Visseren FLJ, et al. Eur Heart J 2021;42:3227-3337.
4. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Townsend N et al. Nat Rev Cardiol 2022;19(2):133-143.
5. Fontes/Entidades: INE | DGS/MS, PORDATA; última atualização: 2024-05-16.
6. Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. Am J Cardiol 2006; 98(2):204-8.
7. Egan, B.M., et al., Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination surveys 1988-2010. Circulation, 2013. 128(1): p. 29-41.
8. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227-3337.
9. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, Murad MH, Mustafa RA, Acharya S, Beheiry HM, Champagne B, Connell K, Cooney MT, Ezeigwe N, Gaziano TA, Gidio A, Lopez-Jaramillo P, Khan UI, Kumarapeli V, Moran AE, Silwimba MM, Rayner B, Khan T. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. Hypertension 2022;79(1),293–301.
10. 2019 Guidelines on Dyslipidaemias (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines.
11. Ference B et al. JAMA. Doi10.1001jama.2019.14120.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21(5):875-86.
13. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2010;4(1):42-50.
14. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. Global Heart 2013; 8(3): 263-71.
15. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ 2011; 343: d4094.
16. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation 2009; 119(23): 3028-35.
17. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120(8): 713-9.

18. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(12): 2415-22.
19. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD. The UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(9): 918-29.
20. Selak V, Raina Elley C, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318.
21. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: Results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(20): 2071-82.
22. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet* 2017; 389(10073): 1066-74.
23. Marques da Silva, P., Lima, M. J., Neves, P. M., & Espiga de Macedo, M. (2019). Prevalência de fatores de risco cardiovascular e outras comorbilidades em doentes com hipertensão arterial assistidos nos Cuidados de Saúde Primários: estudo Precise. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(6), 427–437. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2018.09.011>
24. Bellos, I., Pergialiotis, V., & Perrea, D. N. (2021). Comparative efficacy of fixed-dose statin and antihypertensive agent combinations: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular Pharmacology*, 141, 106900. <https://doi.org/10.1016/J.VPH.2021.106900>