

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Rosafen (Rosuvastatina + Fenofibrato)

Versão: 01

Data: 08/02/2023

01. Informação regulamentar

Identificação do processo

N.º do processo	GAMPROC-03673	Data do pedido de avaliação	27/01/2023
-----------------	---------------	-----------------------------	------------

Enquadramento legal

Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Portaria n.º 195-A/2015, de 30 de junho, na sua redação atual.

Características do Medicamento

DCI (denominação comum internacional)	Rosuvastatina + fenofibrato
Nome do medicamento	Rosafen
Apresentação(ões) [Unidade(s), forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), n.º registo]	30 comprimido revestido por película, 5 mg + 160 mg, n.º registo 5850219
	30 comprimido revestido por película, 10 mg + 160 mg, n.º registo 5850201
	30 comprimido revestido por película, 20 mg + 160 mg, n.º registo 5850227
Titular de AIM	Zentiva Portugal, Lda.
Estatuto legal quanto à dispensa	Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM)
Classificação farmacoterapêutica	3.7 - Antidislipidémicos
Escalão de comparticipação	Escalão C (37%)
Despachos especiais (Portarias)	Não Aplicável

Características do Medicamento

Indicações terapêuticas constantes do RCM à data de entrada do pedido de avaliação	<i>Terapêutica de substituição como tratamento adjuvante da dieta e exercício em doentes adultos com elevado risco cardiovascular e dislipidemia mista que estão adequadamente controlados com rosuvastatina e fenofibrato, tomados como uma combinação livre dos dois monocomponentes em doses terapêuticas equivalentes.</i>
Indicações terapêuticas previamente financiadas	NA
Indicações terapêuticas em avaliação para as quais é solicitado financiamento	<i>Terapêutica de substituição como tratamento adjuvante da dieta e exercício em doentes adultos com elevado risco cardiovascular e dislipidemia mista que estão adequadamente controlados com rosuvastatina e fenofibrato, tomados como uma combinação livre dos dois monocomponentes em doses terapêuticas equivalentes.</i>
Área terapêutica	Cardiovascular Dislipidémias
Autorizações de utilização especial (AUE)	Não aplicável.
Existência de condições específicas na Autorização de Introdução no Mercado	Não aplicável.

02. Critérios de avaliação basais

2.1. Comparador selecionado

Monocomponentes da associação fixa na forma isolada, em doses equivalentes e na forma farmacêutica de comprimido.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes que são controlados adequadamente com administração concomitante de rosuvastatina e fenofibrato, com a mesma dosagem em combinação.	Rosuvastatina + fenofibrato (em combinação de dose fixa)	Monocomponentes nas mesmas dosagens.	Indicação terapêutica constante do RCM, de acordo com a Indicação/subpopulação mencionada.

03. Análise da Evidência

O medicamento em avaliação é uma associação de dose fixa cuja indicação terapêutica é *“Terapêutica de substituição como tratamento adjuvante da dieta e exercício em doentes adultos com elevado risco cardiovascular e dislipidemia mista que estão adequadamente controlados com rosuvastatina e fenofibrato, tomados como uma combinação livre dos dois monocomponentes em doses terapêuticas equivalentes.”* Os componentes isolados desta associação encontram-se comparticipados e comercializados nas seguintes doses terapêuticas:

- Rosuvastatina: 5 mg, 10mg , 20mg e 40 mg
- Fenofibrato: 267 mg, 200 mg e 145 mg

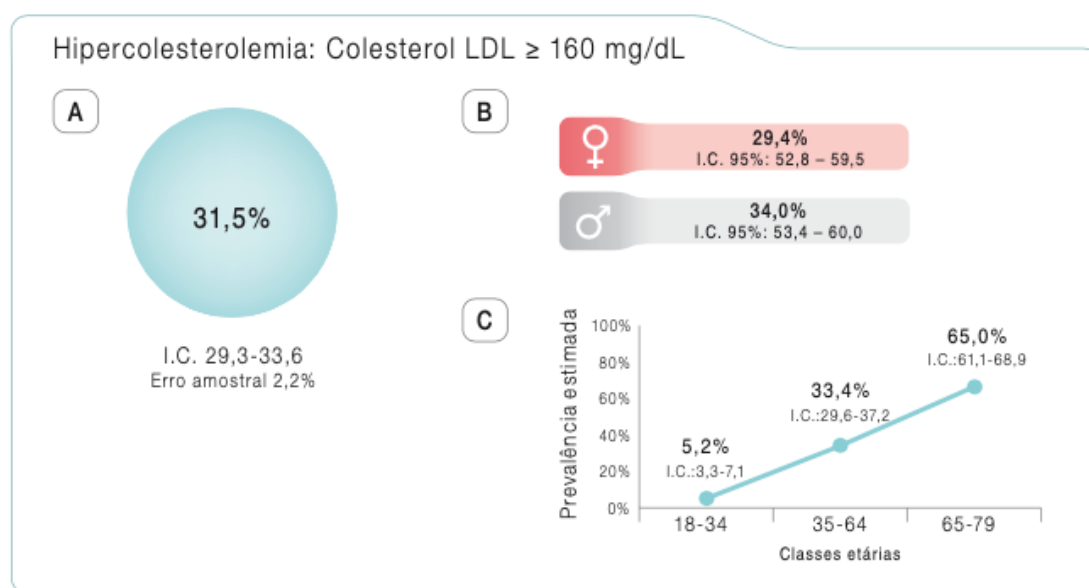
Avaliação da pertinência clínica

As doenças cérebro-cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de morte a nível mundial, não obstante os avanços diagnósticos e terapêuticos ocorridos nas últimas décadas. 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,¹ a DCV continua a ser a causa mais comum de morte na Região Europeia da OMS². 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.² Em Portugal, apesar da diminuição verificada nas últimas décadas, a DCV continua a ser a principal causa de morte, tendo representado 29,9% das mortes em 2019, mas registando-se uma subida relativamente a 2018, em que a taxa foi de 29%.³

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.

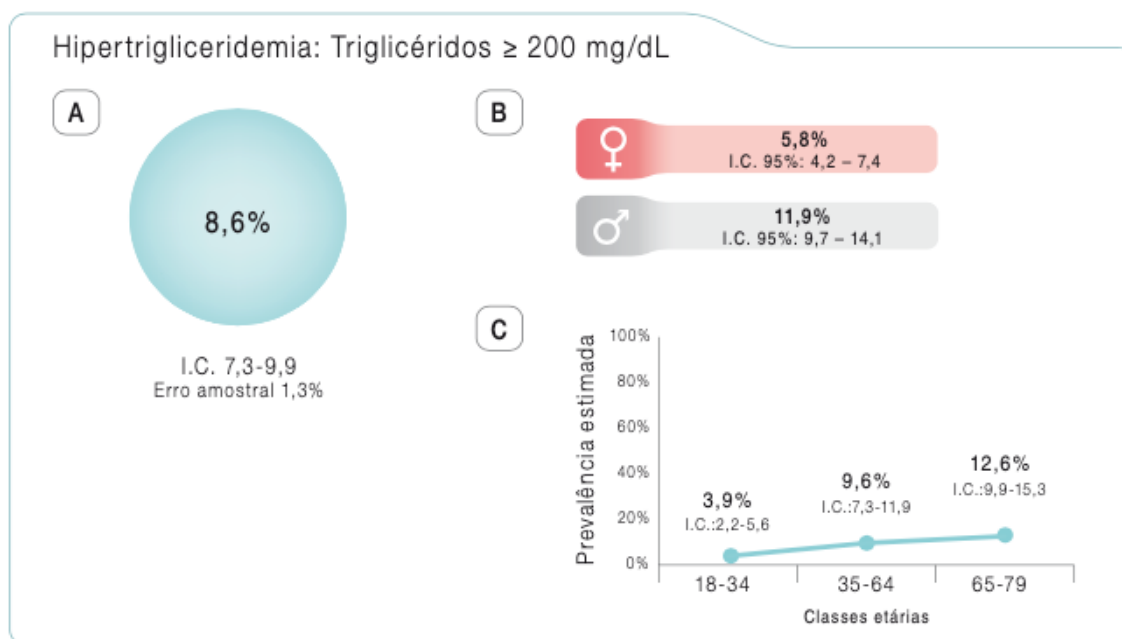
A prevalência da hipercolesterolemia e da hipertrigliceridemia em Portugal Continental são elevadas, conforme verificado no estudo “Prevalência de Fatores de Risco Cardiovasculares na População Portuguesa (e_COR)”.⁽⁴⁾ O estudo foi realizado sobre uma amostra aleatória de 1688 indivíduos de ambos os sexos, distribuídos equitativamente pelas 5 regiões continentais (NUTS II), obtida entre 2012 e 2014. Foram incluídos 848 homens e 840 mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e 79 anos, divididos por três classes etárias: 1ª) 18-34 anos, 2ª) 35-64 anos e 3ª) 65-79 anos. Uma vez que a amostra não era proporcional à população, os dados recolhidos foram posteriormente ponderados por género, idade e região geográfica com base no CENSOS 2011, de modo a constituírem uma amostra representativa da população portuguesa continental para os estratos considerados. A prevalência de hipercolesterolemia para colesterol das LDL ≥ 160 mg/dL em Portugal continental foi de 31,5%, correspondendo a 2 437 066 indivíduos com idade entre os 18 e 79 anos (figura 1).⁽⁴⁾

Figura 1 - Prevalência nacional estimada de C-LDL ≥ 160 mg/dL: A) global, B) por género e C) por classe etária.



A prevalência de hipercolesterolemia para colesterol das LDL ≥ 130 mg/dL em Portugal continental foi de 51,5%, correspondendo a 3 984 409 indivíduos com idade entre os 18 e 79 anos. A prevalência foi ligeiramente superior no género masculino (57,0% vs 46,9%) e aumentou significativamente com a idade, passando de 23,3% na classe etária dos 18-34 anos para 56,1% na classe etária dos 35-64 anos e atingindo um valor de 80,1% na terceira classe etária.⁽⁴⁾ A prevalência absoluta de hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 200 mg/dL) em Portugal Continental foi de 8,6%, correspondendo a 665 358 indivíduos com idade entre os 18 e 79 anos (figura 2).⁴

Figura 2 - Prevalência nacional estimada de hipertrigliceridemia: A) global, B) por gênero e C) por classe etária



A relação entre o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) e a DCV parece linear, com evidência considerável suportando a hipótese “lower is better”⁽⁵⁾. Os resultados de vários ensaios clínicos demonstram que o tratamento com estatinas reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, em prevenção primária e secundária. As estatinas também demonstraram abrandar, ou até mesmo regredir, a progressão da aterosclerose coronária.¹ As elevadas concentrações de triglicerídeos plasmáticos podem, por sua vez, contribuir para um maior risco de pancreatite aguda e de doença cardiovascular, tanto diretamente, quanto por se associarem a fatores de risco como obesidade, síndrome metabólica, biomarcadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, e diabetes *mellitus* tipo 2. Embora o risco de DCV esteja aumentado quando os triglicerídeos em jejum são > 150 mg/dL, o uso de medicamentos para baixar os níveis de triglicerídeos só deve ser considerado em indivíduos de alto risco quando os triglicerídeos são > 200 mg/dL, e estes não podem ser reduzidos por medidas de estilo de vida.^{1,6} Em indivíduos medicados com estatinas, com triglicerídeos > 200 mg/dL, o fenofibrato ou o bezafibrato podem ser considerados.^{1,6}

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% dos doentes abandonam a terapêutica e os objetivos de melhoria do estilo de vida (ex.: deixar de fumar, perder peso e praticar exercício físico) apenas são atingidos por uma percentagem igual ou inferior.⁷ 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 dos doentes com doenças crônicas ou com múltiplos

fatores de risco.^{1,6,8,9} 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 livres.¹⁰⁻¹⁵

A eficácia da rosuvastatina e do fenofibrato administrados separadamente foi demonstrada durante o desenvolvimento clínico de cada uma das substâncias.

Em Portugal, as atuais indicações terapêuticas da rosuvastatina são:

Tratamento da hipercolesterolemia

- Adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos com hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante da dieta sempre que a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (p. ex. exercício físico, perda de peso) seja inadequada.
- Adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica, como adjuvante da dieta e de outros tratamentos hipolipemiantes (p. ex. LDL-aferese) ou se tais tratamentos não forem apropriados.

Prevenção de Acontecimentos Cardiovasculares

- Prevenção de acontecimentos cardiovasculares major em doentes nos quais se estima existir um risco elevado de ocorrência de um primeiro acontecimento cardiovascular, como adjuvante de correção de outros fatores de risco.

Em Portugal, as atuais indicações terapêuticas do fenofibrato são:

O fenofibrato está indicado como um adjuvante da dieta, ou outro tratamento ou medida não farmacológico/a (por exemplo exercício físico, redução de peso) nas seguintes situações:

- Tratamento da hipertrigliceridemia grave com ou sem níveis baixos de colesterol-HDL.
- Hiperlipidemia mista, quando uma estatina está contraindicada ou não é tolerada.
- Hiperlipidemia mista em doentes com risco cardiovascular elevado em conjugação com uma estatina, quando os níveis de triglicéridos e de colesterol-HDL não são adequadamente controlados.

Como na prática clínica se verifica que muitos indivíduos têm dislipidemia mista, a associação em avaliação tem sentido clínico.

04. Observações adicionais

Outros comentários

Observações não passíveis de serem colocadas noutros campos do relatório. (ex: guidelines de outras agências.). Devem incluir-se outras observações pertinentes para a associação em causa.

Conclusões

Conclusão da avaliação farmacoterapêutica

O Medicamento Rosafen (rosuvastatina + fenofibrato), nas doses de combinação fixa de 5 mg + 160 mg, 10 mg + 160 mg e 20 mg + 160 mg de rosuvastatina e fenofibrato, na indicação *“Terapêutica de substituição como tratamento adjuvante da dieta e exercício em doentes adultos com elevado risco cardiovascular e dislipidemia mista que estão adequadamente controlados com rosuvastatina e fenofibrato, tomados como uma combinação livre dos dois monocomponentes em doses terapêuticas equivalentes.”*, como parte da gestão do risco cardiovascular, demonstrou equivalência terapêutica face aos monocomponentes isolados.

Seleção de alínea de comparticipação

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.

Novo medicamento que não constitua inovação terapêutica significativa, se apresentar vantagens económicas relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas comprovadas através da documentação entregue.

05. Referências bibliográficas

Referências bibliográficas

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
2. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Townsend N et al. *Nat Rev Cardiol* 2022;19(2):133-143.
3. Fontes/Entidades: INE | DGS/MS, INE, PORDATA; última atualização: 2022-04-12
4. Relatório do estudo “Prevalência de Fatores de Risco Cardiovasculares na População Portuguesa (e_COR)”. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP. Lisboa, novembro de 2019. ISBN: 978-989-8794-60-4.
5. Brian A. Ference, Henry N. Ginsberg, Ian Graham, Kausik K. Ray, Chris J. Packard, Eric Bruckert, Robert A. Hegele, Ronald M. Krauss, Frederick J. Raal, Heribert Schunkert, Gerald F. Watts, Jan Borén, Sergio Fazio, Jay D. Horton, Luis Masana, Stephen J. Nicholls, Børge G. Nordestgaard, Bart van de Sluis, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgözoğlu, Ulf Landmesser, Ulrich Laufs, Olov Wiklund, Jane K. Stock, M. John Chapman, Alberico L. Catapano. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–2472. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144
6. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
7. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Global Heart* 2013; 8(3): 263-71.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewell S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(11): NP1-NP96.
9. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23): 3028-35.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet* 2017; 389(10073): 1066-74.