

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ROSUVASTATINA + RAMIPRIL SANDOZ (ROSUVASTATINA + RAMIPRIL)

Rosuvastatina + Ramipril Sandoz é indicado para a terapêutica de substituição de doentes adultos com hipertensão essencial cuja tensão arterial pode ser adequadamente controlada com ramipril ao nível de dose como numa combinação de dose fixa e que pode ser adequadamente controlada com rosuvastatina ao nível de dose como uma combinação de dose fixa e para além da hipertensão uma das seguintes doenças é também diagnosticada:

- Hipercolesterolemia primária (Tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou

- Dislipidemia mista (Tipo IIb) ou

- Hipercolesterolemia familiar homozigótica ou

- em doentes onde se antecipa um elevado risco de um primeiro acontecimento cardiovascular, para prevenção de acontecimentos cardiovasculares major, como um auxílio na correção de outros fatores de risco.

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

22/09/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Rosuvastatina + Ramipril

Nome do medicamento: Rosuvastatina + Ramipril Sandoz

Apresentação(ões): 60 unidades, cápsula, 20 mg + 5 mg, n.º registo 5825401; 60 unidades, cápsula, 20 mg + 10 mg, 5825443.

Titular da AIM: Sandoz Farmacêutica Lda.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Rosuvastatina + Ramipril Sandoz é indicado para a terapêutica de substituição de doentes adultos com hipertensão essencial cuja tensão arterial pode ser adequadamente controlada com ramipril ao nível de dose como numa combinação de dose fixa e que pode ser adequadamente controlada com rosuvastatina ao nível de dose como uma combinação de dose fixa e para além da hipertensão uma das seguintes doenças é também diagnosticada:*

- Hipercolesterolemia primária (Tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou

- Dislipidemia mista (Tipo IIb) ou

- Hipercolesterolemia familiar homozigótica ou

- em doentes onde se antecipa um elevado risco de um primeiro acontecimento cardiovascular, para prevenção de acontecimentos cardiovasculares major, como um auxílio na correção de outros fatores de risco.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Rosuvastatina + Ramipril Sandoz, nas doses de combinação fixa de 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg, 20 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg, indicado *para a terapêutica de substituição de doentes adultos com hipertensão essencial cuja tensão arterial pode ser adequadamente controlada com ramipril ao nível de dose como numa combinação de dose fixa e que pode ser adequadamente controlada com rosuvastatina ao nível de dose como uma combinação de dose fixa e para além da hipertensão uma das seguintes doenças é também diagnosticada:*

- *Hipercolesterolemia primária (Tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou*
- *Dislipidemia mista (Tipo IIb) ou*
- *Hipercolesterolemia familiar homozigótica ou*
- *em doentes onde se antecipa um elevado risco de um primeiro acontecimento cardiovascular, para prevenção de acontecimentos cardiovasculares major, como um auxílio na correção de outros fatores de risco, demonstrou equivalência face aos monocomponentes isolados dos produtos de referência (Crestor® e Triatec®)*

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Rosuvastatina + Ramipril Sandoz (rosuvastatina + ramipril), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise comparativa de preços, 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

Em Portugal, e não obstante o decréscimo verificado nos últimos anos, as doenças cérebro-cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de morte e a esperança de vida saudável aos 65 anos de idade é inferior à média europeia.

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 (2-4).

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 (5-9). 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 6 / 10

e menos 10 mmHg na tensão arterial sistólica, está associada a um risco cardiovascular 78% inferior (10).

Os resultados de vários ensaios clínicos demonstram 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 (7,9). Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, onde se incluem os inibidores da enzima de

conversão da angiotensina (IECAs), têm demonstrado interromper ou abrandar a progressão da DCV. Meta-análises que avaliaram estudos com IECAs, controlados por placebo, demonstraram uma robusta redução do risco de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e enfarte do miocárdio (11).

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 (12). 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 (8,13,14). 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 (15-20).

A eficácia e segurança da rosuvastatina e do ramipril administrados separadamente foram demonstradas durante o desenvolvimento clínico de cada uma das substâncias. Foi demonstrada bioequivalência entre uma combinação de dose fixa de rosuvastatina/ramipril 20 mg/10 mg cápsulas (produto de teste) e Crestor® 20 mg comprimidos revestidos por película administrados com Tritace® 10 mg comprimidos (produtos de referência) (1).

Em Portugal, as atuais indicações terapêuticas do Crestor® (rosuvastatina) são (21):

- 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-aférese) 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.

sendo utilizado nas doses de 5, 10, 20 e 40 mg.

Em Portugal, as atuais indicações terapêuticas do Triatec® (ramipril) são (22):

- Tratamento da hipertensão;
- Prevenção cardiovascular: redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares em doentes com: doença aterotrombótica cardiovascular clinicamente manifesta (história de doença cardíaca coronária ou AVC, ou doença vascular periférica) ou diabetes associado a pelo menos um fator de risco cardiovascular;
- Tratamento da doença renal: nefropatia glomerular diabética incipiente conforme definido pela presença de microalbuminúria, nefropatia glomerular diabética clinicamente manifesta definida pela presença de macroproteinúria em doentes com pelo menos um fator de risco cardiovascular, nefropatia glomerular não diabética clinicamente manifesta, definida pela presença de macroproteinúria ≥ 3 g/dia; Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática;
- Prevenção secundária na sequência de enfarte agudo do miocárdio: redução da mortalidade a partir da fase aguda do enfarte do miocárdio em doentes com sinais clínicos de insuficiência cardíaca com início há mais de 48 horas após um enfarte agudo do miocárdio.

sendo utilizado nas doses de 1.25, 2.5, 5 e 10 mg.

Muitos dos doentes com dislipidemia têm hipertensão arterial e o contrário também sucede, pelo que as associações fixas propostas (10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg, 20 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg) têm sentido clínico.

Valor terapêutico acrescentado

O medicamento Rosuvastatina + Ramipril Sandoz demonstrou equivalência face aos monocomponentes isolados dos produtos de referência.

Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de preços 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 Rosuvastatina + Ramipril Sandoz (rosuvastatina + ramipril) 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 Rosuvastatina + Ramipril Sandoz, nas doses de combinação fixa de 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg, 20 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg, indicado *para a terapêutica de substituição de doentes adultos com hipertensão essencial cuja tensão arterial pode ser adequadamente controlada com ramipril ao nível de dose como numa combinação de dose fixa e que pode ser adequadamente controlada com rosuvastatina ao nível de dose como uma combinação de dose fixa e para além da hipertensão uma das seguintes doenças é também diagnosticada:*

- *Hipercolesterolemia primária (Tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou*
- *Dislipidemia mista (Tipo IIb) ou*
- *Hipercolesterolemia familiar homozigótica ou*
- *em doentes onde se antecipa um elevado risco de um primeiro acontecimento cardiovascular, para prevenção de acontecimentos cardiovasculares major, como um auxílio na correção de outros fatores de risco, demonstrou equivalência face aos monocomponentes isolados dos produtos de referência (Crestor® e Triatec®)(1).*

Referências bibliográficas

1. Module 2.5 – Clinical Overview on Rosuvastatin/Ramipril 10mg/5mg, 10 mg/10mg, 20mg/5mg and 20/10mg hard capsules.
2. 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.
3. Devabhaktuni M and Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 377-87.

4. 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.
5. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC).
6. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).
7. 2019 Guidelines on Dyslipidaemias (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines.
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. Smith SCJR, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124(22): 2458-73.
10. Ference B et al. *JAMA*. Doi10.1001jama.2019.14120.
11. Strauss MH, Hall As. *Circulation*. 2017; 135:2088-2090.
12. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Global Heart* 2013; 8(3): 263-71.
13. 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.
14. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23): 3028-35.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet* 2017; 389(10073): 1066-74.
21. Crestor® 5 mg, 10 mg, 20 mg e 40 mg, comprimidos revestidos por película. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Aprovado em 05 de março de 2023 pelo INFARMED, Portugal.
22. Triatec® 1.25, 2.5 mg, 5 mg e 10 mg, cápsulas. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Aprovado em 12 de julho de 2019 pelo INFARMED, Portugal.