

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ROSAMERA (ROSUVASTATINA + AMLODIPINA + PERINDOPRIL)

Rosamera está indicado para terapêutica de substituição em doentes adultos controlados adequadamente com rosuvastatina, perindopril e amlodipina, administrados concomitantemente como rosuvastatina monocomponente, e perindopril e amlodipina no mesmo nível de dose da associação para o tratamento da hipertensão essencial e uma das seguintes condições coincidentes:

- hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante da dieta quando a resposta à dieta e outros tratamentos não farmacológicos (por ex. exercício, redução de peso) são inadequados,*
- hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante da dieta e outros tratamentos para reduzir os lípidos (por ex. LDL-aférese) ou quando esses tratamentos não são apropriados.*

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 + Amlodipina + Perindopril

Nome do medicamento: Rosamera

Apresentação(ões): 30 unidades, comprimido revestido por película, 10 mg + 5 mg + 4 mg, n.º registo 5802129; 30 unidades, comprimido revestido por película, 10 mg + 5 mg + 8 mg, 5802160; 30 unidades, comprimido revestido por película, 20 mg + 5 mg + 8 mg, n.º registo 5802327; 30 unidades, comprimido revestido por película, 20 mg + 10 mg + 8 mg, n.º registo 5802368.

Titular da AIM: KRKA d.d., Novo mesto

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Rosamera está indicado para terapêutica de substituição em doentes adultos controlados adequadamente com rosuvastatina, perindopril e amlodipina, administrados concomitantemente como rosuvastatina monocomponente, e perindopril e amlodipina no mesmo nível de dose da associação para o tratamento da hipertensão essencial e uma das seguintes condições coincidentes:

- hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante da dieta quando a resposta à dieta e outros tratamentos não farmacológicos (por ex. exercício, redução de peso) são inadequados,
- hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante da dieta e outros tratamentos para reduzir os lípidos (por ex. LDL-aférese) ou quando esses tratamentos não são apropriados.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Rosamera® (rosuvastatina + amlodipina + perindopril), nas doses de combinação fixa de 10 mg + 5 mg + 4 mg, 10 mg + 5 mg + 8 mg, 20 mg + 5 mg + 8 mg e 20 mg + 10 mg + 8 mg, indicado para “terapêutica de substituição em doentes adultos controlados adequadamente com rosuvastatina, perindopril e amlodipina, administrados concomitantemente como rosuvastatina monocomponente, e perindopril e amlodipina no mesmo nível de dose da associação para o tratamento da hipertensão essencial e uma das seguintes condições coincidentes:

- hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante da dieta quando a resposta à dieta e outros tratamentos não farmacológicos (por ex. exercício, redução de peso) são inadequados,
- hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante da dieta e outros tratamentos para reduzir os lípidos (por ex. LDL-aférese) ou quando esses tratamentos não são apropriados”, demonstrou equivalência face à administração concomitante de medicamentos de referência.²⁹

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Rosamera® (rosuvastatina + amlodipina + perindopril), 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

O medicamento em avaliação é uma associação de dose fixa cuja indicação terapêutica é a terapêutica de substituição em doentes adultos controlados adequadamente com rosuvastatina, perindopril e amlodipina, administrados concomitantemente como rosuvastatina monocomponente, e perindopril e amlodipina no mesmo nível de dose da associação. Os componentes isolados desta associação encontram-se participados e comercializados nas mesmas doses terapêuticas.

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. Em Portugal, apesar da diminuição verificada nos últimos decénios, 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%.¹

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

Os resultados de vários ensaios clínicos demonstraram 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.^{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 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 em Recomendações Europeias recentes.^{6,8}

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.^{8,15,16} 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

A segurança e benefícios cardiovasculares do tratamento a longo prazo com rosuvastatina, perindopril, amlodipina e perindopril/amlodipina foram demonstrados em vários estudos clínicos.²³⁻²⁸ Farmacologicamente, o comprimido de rosuvastatina/perindopril/amlodipina substituirá apenas os dois (ou três) comprimidos prescritos por um único comprimido, mantendo as mesmas substâncias ativas e dosagens.²⁹ Três estudos de bioequivalência, desenhados, conduzidos e analisados de acordo com as atuais abordagens de investigação padrão da União Europeia confirmaram a bioequivalência entre

rosuvastatina/perindopril/amlodipina associação de dose fixa e a administração concomitante de medicamentos de referência.²⁹

Em Portugal, as atuais indicações terapêuticas do Crestor® (rosuvastatina) são:³⁰

- 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 Coversyl®(perindopril) são:³¹

- Hipertensão: tratamento da hipertensão;
- Insuficiência cardíaca: tratamento da insuficiência cardíaca sintomática;
- Doença arterial coronária estável: redução do risco de eventos cardíacos em doentes com história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização;

sendo utilizado nas doses 5 e 10 mg.

Em Portugal, as atuais indicações terapêuticas do Norvasc®(amlodipina) são:³²

- Hipertensão;

- Angina de peito crónica e estável;
- Angina vasoespástica (de Prinzmetal);

sendo utilizado nas doses de 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 + 4 mg, 10 mg + 5 mg + 8 mg, 20 mg + 5 mg + 8 mg e 20 mg + 10 mg + 8 mg) têm sentido clínico.

Valor terapêutico acrescentado

O medicamento Rosamera 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 Rosamera (Rosuvastatina + amlodipina + perindopril) 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 Rosamera® (rosuvastatina + amlodipina + perindopril), nas doses de combinação fixa de 10 mg + 5 mg + 4 mg, 10 mg + 5 mg + 8 mg, 20 mg + 5 mg + 8 mg e 20 mg + 10 mg + 8 mg, indicado para “terapêutica de substituição em doentes adultos controlados adequadamente com rosuvastatina, perindopril e amlodipina, administrados concomitantemente como rosuvastatina monocomponente, e perindopril e amlodipina no mesmo nível de dose da associação para o tratamento da hipertensão essencial e uma das seguintes condições coincidentes:

- hipercolesterolemia primária (tipo IIa incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista (tipo IIb) como adjuvante da dieta quando a resposta à dieta e outros tratamentos não farmacológicos (por ex. exercício, redução de peso) são inadequados,
- hipercolesterolemia familiar homozigótica como adjuvante da dieta e outros tratamentos para reduzir os lípidos (por ex. LDL-aférese) ou quando esses tratamentos não são apropriados”, demonstrou equivalência face à administração concomitante de medicamentos de referência.²⁹

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. Fontes/Entidades: INE | DGS/MS, INE, PORDATA; última atualização: 2022.04.12
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. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
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. 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. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, GottoAMJr., Kastelein JJ, KoenigW, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
24. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
26. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421-31.
27. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm. *Lancet* 2005;366:895-906.
28. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInne. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366(9489):907-913.
29. Therapeutic advantage report, rosuvastatin/ amlodipine/perindopril (Rosamera)
30. 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.
31. Coversyl® 5 mg e 10 mg, comprimidos orodispersíveis e comprimidos revestidos por película. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Aprovado em 04 de novembro de 2021 pelo INFARMED, Portugal.
32. Norvasc® 5 mg e 10 mg, comprimidos. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Aprovado em 14 de julho de 2022 pelo INFARMED, Portugal.