Nota Técnica 75906

Data de conclusão: 11/05/2022 19:54:09

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Carlos Barbosa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 75906

CID: E78.2 - Hiperlipidemia mista

Diagnóstico: Hiperlipidemia mista, Miocardiopatia isquêmica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Via de administração: VO

Posologia: rosuvastatina 20 mg e ezetimiba 10 mg

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: o SUS oferece diversas estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina) (5).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 60,80

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A rosuvastatina é um medicamento da classe das estatinas, sendo considerada de moderada a alta potência, dependendo da dose utilizada. Seu mecanismo de ação envolve a redução da síntese do colesterol e a diminuição dos níveis do LDL-C, acarretando, em última análise, redução do risco cardiovascular (4,5). Por sua vez, a ezetimiba é um medicamento que inibe de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados por meio da inibição do transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosteróis. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo (11).
Especificamente, a associação destes dois medicamentos foi avaliada no estudo I-ROSETTE (Ildong ROSuvastatin & ezETimibe for hypercholesTElolemia) (12). Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, de 8 semanas, realizado em 20 hospitais na República da Coreia. Pacientes com hipercolesterolemia que necessitaram de tratamento médico de acordo com as diretrizes do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III foram elegíveis para participação no estudo. Foram randomizados 396 pacientes para receber ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 20 mg, ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 10 mg, ezetimiba 10 mg/rosuvastatina 5 mg, rosuvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg ou rosuvastatina 5 mg. O desfecho primário foi a diferença na alteração percentual média da linha de base no nível de LDL colesterol (LDL-C) após 8 semanas de tratamento entre os grupos de tratamento com ezetimiba/rosuvastatina e rosuvastatina. Após 8 semanas de tratamento duplo-cego, as alterações percentuais nos níveis médios ajustados de LDL-C na semana 8 em comparação com os valores basais foram -57,0% e -44,4% no total de ezetimiba/rosuvastatina e total grupos rosuvastatina, respectivamente (P<0,001). A eficácia na redução do LDL-C de cada uma das combinações de ezetimiba/rosuvastatina foi superior à de cada uma das respectivas doses de rosuvastatina. O número de pacientes que atingiram os níveis alvo de LDL-C na semana 8 foi significativamente maior no grupo de ezetimiba/rosuvastatina (180 [92,3%] de 195 pacientes) do que no grupo de monoterapia com rosuvastatina (155 [79,9%] de 194 pacientes) (P<0,001). Não houve diferenças significativas na incidência de efeitos adveros. Não foram reportados as incidências de eventos cardiovasculares.
Quando buscamos estudos que avaliaram pacientes com características mais semelhantes as apresentadas pela parte autora (cardiopatia isquêmica já diagnosticada), encontramos pelo menos cinco estudos (13-18). De maneira geral (e de acordo com o estudo descrito acima) todos eles apontam para uma redução maior dos níveis de LDL-C com o uso da associação de rosuvastina e ezetimba, com tamanho de efeito de cerca de 10% (19). Apesar disso, em nenhum deles é demonstrado que este efeito leve menor incidência de eventos cardivasculares. De fato, a única exceção é um estudo piloto, aberto de pacientes que seriam submetidos a uma cirurgia vascular (18). Quando comparados os eventos cardiovasculares maiores dentro de 30 dias após a cirurgia não foi observada diferença: 6,6% no grupo rosuvasataina eversus 5,6% no combinação (P=0,72). Entretanto, do mês 1 ao 12 do período de acompanhamento, o desfecho primário foi observado em 9 pacientes do grupo rosuvastatina e 2 no grupo combinação; P=0,04). Esses resultados devem ser vistos com extrema cautela, em especial pelo pequeno número de pacientes e eventos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução de LDL-C em cerca de 10% quando comparado com o uso de estatina isoladamente, sem compravação de diminuição de eventos cardiovasculares.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da associação de rosuvastatina e ezetimibe leva a uma maior diminuição dos níveis de LDL colesterol quando comparado com o uso de estatina de forma isolada. Entretanto, o impacto dessa diminuição sobre a incidência de eventos cardiovasculares é desconhecido e não foi demonstrado que o uso da associação destes dois medicamentos leva a uma maior prevenção desses eventos. Os estudos disponíveis ainda apontam que esta tecnologia pode ser custo-efetiva, mas apresentam como limitação importante exatamente o fato de que não há comprovação do benefício sobre desfechos clínicos.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart. 2018 Feb;104(4):284–92.
2. Nicolau JC, Feitosa-Filho G, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021 [Internet]. Arq Bras Cardiol. 2021; [online].ahead print, PP.0-0. [citado em 17 de maio de 2021]. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/2021/02/Diretrizes-da-SBC-Angina-Instavel-e-Infarto-Agudo-2021-portugues-3.x44344.pdf
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
4. Faludi AA, Izar MC de O, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Arq Bras Cardiol. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1–76.
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. 2019. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/pcdt_dislipidemia.pdf
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Comparative Effectiveness of Rosuvastatin Versus Other Statins: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. 2011 [citado em 07 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin_final.pdf
7. Overview | Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification | Guidance | NICE. [cited 2021 May 7]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181

8. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. Eur Heart J. 2011 Jun;32(11):1409–15.
9. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1383–9.
10. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2000 Jan;35(1):1–10.
11. CONITEC. Ezetimiba no tratamento da dislipidemia. Relatório Nº 376 Agosto/2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ezetimiba_Dislipidemias.pdf
12. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, Cho SK, Kim SY, Yoo BS, Sung KC, Rha SW, Shin JH, Han KR, Chung WS, Hyon MS, Lee HC, Bae JH, Rhee MY, Kwan J, Jeon DW, Yoo KD, Kim HS. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther. 2018 Feb;40(2):226-241.e4.
13. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis. 2014;232 (1):86–93. 76.
14. Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. Int J Cardiol. 2017;235:49–55.
15. Obonska K, Kasprzak M, Tymosiak K, et al., Low dose of ROSuvastatin in combination with EZEtimibe effectively and permanently reduce low density lipoprotein cholesterol concentration independently of timing of administration (ROSEZE): a randomized, crossover study - preliminary results. Cardiol J. 2021;28(1):58–66.
16. Wang X, Zhao X, Li L, et al. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease. Heart Lung Circ. 2016;25(5):459–465.
17. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Int Heart J. 2015;56(3):278–285.
18. Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013;18(1):5–12.
19. Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesteremia according to cardiovascular risk. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Jul;14(7):793-806.
20. Yang H, Li N, Zhou Y, Xiao Z, Tian H, Hu M, Li S. Cost-Effectiveness Analysis of Ezetimibe as the Add-on Treatment to Moderate-Dose Rosuvastatin versus High-Dose Rosuvastatin in the Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases in China: A Markov Model Analysis. Drug Des Devel Ther. 2020 Jan 14;14:157-165.
21. Ara R, Pandor A, Tumur I, Paisley S, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Durrington P, Chilcott J. Estimating the health benefits and costs associated with ezetimibe coadministered with statin therapy compared with higher dose statin monotherapy in patients with established cardiovascular disease: results of a Markov model for UK costs using data registries. Clin Ther.

2008 Aug;30(8):1508-23.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de cardiopatia isquêmica com vários procedimentos percutâneos com colocação de stents. Ainda, segundo laudo médico a paciente já utilizou vários medicamentos para tratamento de dislipidemia sem doses máximas sem resposta satisfatória. É citado exame laboratorial de janeiro de 2021 com níveis de LDL colesterol de 160 mg/dL (não é especificado se estava fazendo tratamento neste momento). Foi então iniciado tratamento com a associação de rosuvastatina e ezetimiba (tecnologia pleiteada) com redução dos níveis de LDL colesterol para 55 mg/dL.
A doença arterial coronariana (DAC), ou cardiopatia isquêmica, se caracteriza por obstrução nas artérias coronárias por placas de aterosclerose (1). Atualmente, é a principal causa de óbitos no Brasil e no mundo (2). Suas principais manifestações clínicas são a angina (que tipicamente se manifesta com dor no peito aos esforços físicos) e o infarto agudo do miocárdio (IAM) (1,2). O tratamento da cardiopatia isquêmica envolve manter hábitos de vida saudáveis, o uso de medicamentos antiplaquetários, medicamentos destinados ao controle do colesterol, hipertensão, diabetes e outros fatores de risco e, em alguns casos, especialmente quando há IAM, procedimentos de revascularização miocárdica através de angioplastia de artérias coronárias com implante de stent ou cirurgia de revascularização miocárdica com pontes de mamária e safena (2,3).
A hipercolesterolemia ou dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose, fortemente associada a IAM, acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade (4,5). O uso de fármacos que diminuem os níveis de colesterol total - particularmente, o nível de colesterol contido nas partículas de LDL (LDL-C) (popularmente denominado “colesterol ruim”) - é a principal estratégia terapêutica para o tratamento da dislipidemia e, com isso, redução do risco cardiovascular (4-6). A classe farmacológica das estatinas é a de escolha para o tratamento da dislipidemia, em conjunto com terapia nutricional e exercícios físicos (7), com efeito comprovado na redução do LDL e de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos e metanálises (8,9).
As Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias recomendam que, no tratamento desta doença, deve ser utilizada a estatina que estiver disponível, já que todas elas foram capazes de reduzir mortes e/ou eventos cardiovasculares em estudos clínicos (4). A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) afirma que a rosuvastatina apresenta eficácia e perfil de efeitos adversos semelhantes às outras estatinas (6).