

Nota Técnica 90498

Data de conclusão: 17/08/2022 14:32:47

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Chapada/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 Carazinho

Tecnologia 90498

CID: E78 - Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias

Diagnóstico: distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias

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 + SINVASTATINA

Via de administração: VO

Posologia: Zetsim 10/20mg, 1 comprimido ao dia, via oral, à noite, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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 + SINVASTATINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS fármacos da classe das estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina) e dos fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato e genfibrozila); além do ácido nicotínico (1)

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EZETIMIBA + SINVASTATINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 66,59

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EZETIMIBA + SINVASTATINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EZETIMIBA + SINVASTATINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A sinvastatina pertence à classe das estatinas, é o medicamento de referência para o tratamento da hipercolesterolemia segundo PCDT do Ministério da Saúde. Seu mecanismo de ação envolve a redução da síntese do colesterol e a diminuição dos níveis do LDL-C (10). A ezetimiba pertence a outra classe de compostos hipolipemiantes, que inibem de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e outros fitoesteróis relacionados. O uso associado das duas tecnologias visa a sinergia dos diferentes mecanismos de ação, aumentando o poder hipolipemiante se comparado ao uso dos fármacos isolados.

A eficácia da associação de ezetimiba com sinvastatina, ou outras estatinas, em comparação com estatinas em monoterapia, vem sendo avaliado desde 2003, quando a ezetimiba teve seu primeiro registro aprovado. Em uma análise que considerou os dados de mais de 21.000 pacientes, obtidos de 27 ensaios clínicos observou-se que a associação ofereceu diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídeos em proporção estatisticamente superior àquela conferida pelas estatinas em monoterapia, apresentando razão de chances de 4,22 (IC95% 3,94 a 4,52) quando considerada redução de 100 mg/dL de LDL-C e, se considerados apenas aqueles que faziam uso como prevenção secundária, esta razão sobe para 6,19 (IC95% 5,38-7,13). Se considerada a diferença global observada, pode-se dizer que o uso da terapia associada demonstrou 15,1% mais redução no LDL-C do que a estatina em monoterapia. Não foram observadas diferenças expressivas em termos de eventos adversos (9).

Quanto aos benefícios conferidos pela terapia em termos de redução da mortalidade ou do risco de eventos cardiovasculares, destacam-se os resultados do ensaio IMPROVE-IT (10), também incluído na análise anterior. Neste estudo foram incluídos somente pacientes com IAM nos últimos dez dias (prevenção secundária). O grupo de pacientes randomizado para receber a associação dos medicamentos (ezetimiba 10 mg, sinvastatina 40 mg) apresentou uma taxa do desfecho primário (morte cardiovascular, eventos coronarianos e AVC não fatal) após 7 anos de acompanhamento foi de 32,7% vs. 34,7% no grupo randomizado para sinvastatina em monoterapia (40 mg) (diferença absoluta de 2%, HR 0,93, IC95% 0,89 a 0,99, P=0,016), perfazendo um número de pacientes necessário para tratar (NNT) foi de 50 para prevenir um evento. Não foi observada diferença entre os grupos para morte cardiovascular ou de qualquer origem, mas observou-se redução significativa para infarto do miocárdio e AVC isquêmico no grupo que fez uso de ezetimiba + sinvastatina (10). A taxa de descontinuação do tratamento foi de 42% em ambos os grupos.

Em consulta a CMED, no site da ANVISA em junho de 2022, foi elaborada a tabela acima de acordo com os dados da prescrição.

Tanto o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, quanto o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, indicam o tratamento com ezetimiba em associação com sinvastatina, como uma alternativa terapêutica aos casos que não alcançaram os níveis de colesterol desejados com estatinas em monoterapia, mesmo após otimização da dose (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle do colesterol LDL, potencial

impacto sobre eventos cardiovasculares mas com incerteza quanto ao impacto sobre mortalidade.

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

Conclusão

Tecnologia: EZETIMIBA + SINVASTATINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar das evidências disponíveis demonstrarem que o uso associado de ezetimiba com sinvastatina reduzem os níveis de colesterol em proporção superior à redução alcançada com a sinvastatina enquanto monoterapia, o único estudo que demonstrou benefício em redução de eventos cardiovasculares foi realizado no contexto de pós IAM agudo (diferente da condição clínica da parte autora) e em dose diferente da pleiteada processo. Ainda assim, a redução do colesterol obtida no uso combinado de ezetimiba com uma estatina também pode ser alcançada com o uso de estatinas em monoterapia, com doses otimizadas (11).

Ademais, cabe ressaltar que não existem elementos no processo que comprovem que o paciente tenha esgotado todas as alternativas terapêuticas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de sua enfermidade.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [Faludi AA, Izar MC de O, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017 Jul;109\(2 Supl 1\):1–76.](#)
 2. [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite \[Internet\]. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Dislipidemia_CP04_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Dislipidemia_CP04_2019.pdf\)](#)
 3. [World Health Organization, WHO. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. 2002. 14 p.](#)
 4. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Comparative Effectiveness of Rosuvastatin Versus Other Statins: A Review of Clinical Effectiveness \[Internet\]. \[citado em 22/07/2020\]. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin_final.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin_final.pdf\)](#)
 5. [Li X, Guan B, Wang Y, Tse G, Zou F, Khalid BW, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality in the general population of northern China. Sci Rep. 2019 Oct 8;9\(1\):14426.](#)
 6. [Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. London: National Institute for Health and Care Excellence \(UK\); 2020.](#)
 7. [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.](#)
 8. [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.](#)

9. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tereshakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):251-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.

10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.

11. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2409-15. doi: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8. Epub 2003 Apr 28. PMID: 12719279.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A paciente apresenta laudo médico onde informa ser portadora de osteoporose pós-menopáusia, e dislipidemia. Acompanha o resultado de exame de densitometria óssea confirmando o diagnóstico de osteoporose. Não foi relatada a presença de eventos cardiovasculares maiores, como infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC). Nesses termos, pleiteia o uso de medicamento ezetimiba e sinvastatina 10/20mg.

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, pelo desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), foi associado com desenvolvimento de doença cardiovascular (1,2). Apesar dos níveis de LDL apresentarem correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, pode-se dizer que não existe um valor normal de LDL, mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já demonstram benefícios. Atualmente, níveis de LDL maiores de 100 mg/dL parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos; níveis menores de 100 mg/dL são considerados alvo terapêutico para a maioria dos indivíduos com risco cardiovascular elevado, não significando que tais níveis os isentem desse risco. Apesar de alguns trabalhos sugerirem terapia hipolipemiante agressiva em pacientes de muito alto risco cardiovascular (3), as evidências são conflitantes. Os resultados da terapia agressiva (LDL alvo de 70 mg/dL) não demonstraram benefício sobre mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular (3,4). Os estudos apontam para uma redução da incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM), mas também para uma maior taxa de eventos adversos, com elevação de enzimas hepáticas, miopatia, aumento da incidência de diabetes e abandono de tratamento (4,5,6).

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade. Os fármacos do grupo das estatinas foram os primeiros a apresentar evidência de benefício na redução da mortalidade, sendo mais acentuado nas populações de mais alto risco cardiovascular (7). Além desta estão disponíveis no mercado os fibratos, ácido nicotínico, ezetimiba e, mais recentemente, os inibidores da Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9), como o alirocumabe.