

Nota Técnica 91296

Data de conclusão: 22/08/2022 14:02:11

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 91296

CID: I25 - Doença isquêmica crônica do coração

Diagnóstico: Doença isquêmica crônica do coração, I10 Hipertensão essencial (primária)

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: tomar 1 comprimido ao dia, 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 + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, benzafibrato, cipofibrato, etofibrato, fenofibrato, genfibrozila e ácido nicotínico

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 92,52

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: -

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 (11,2). 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 (10).

Especificamente, a associação destes dois medicamentos foi avaliada no estudo I-ROSETTE (Ildong ROSuvastatin & ezETimibe for hypercholeSTeolemia) (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 adversos. Não foram reportados as incidências de eventos cardiovasculares.

Em geral, a maioria dos estudos acerca do uso da combinação de ezetimiba/rosuvastatina comparado ao uso de estatina isolado demonstra uma maior redução dos níveis de colesterol com o uso da combinação de medicamentos (13-17). Quanto à redução de eventos cardiovasculares foi encontrado 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 rosuvastatina versus 5,6% na 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.

A combinação de ezetimiba e rosuvastatina 10mg/10mg é produzida e comercializada pelo laboratório Libbs com o nome de Plenance Eze®. De acordo com a prescrição médica e

consulta à tabela CMED em junho de 2022, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não localizamos avaliações econômicas de agências nacionais ou internacionais sobre o uso da tecnologia pleiteada. Também não localizamos estudos sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro.

Em um estudo chinês, no contexto de prevenção secundária, a relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi de 47.102,99 CNY por QALY ganho (cerca de 38.497,53 reais), que não atingiu o limite do produto interno bruto (PIB) per capita de 59.660 CNY por QALY em 2017 na China, sendo considerando então uma terapia custo-efetiva (20). Aqui cabe pontuar que o estudo que forneceu dados de benefício da combinação de medicamentos novamente somente demonstrou melhora do LDL-C, sem demonstrar benefícios em eventos cardiovasculares. Estes, foram derivados de outros estudos.

Um segundo estudo, desta vez sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido, avaliou o impacto potencial de longo prazo no estado de saúde da prescrição de ezetimiba em combinação com terapia com estatina em pacientes com DCV estabelecida e avaliar seu custo-efetividade em um modelo econômico de saúde (21). Para uma coorte de 1.000 pacientes homens hipotéticos com 55 anos de idade, a ezetimiba co-administrada com a terapia atual com estatina foi estimada para prevenir uma média de 43 infartos do miocárdio não fatais, 7 acidentes vasculares cerebrais não fatais e 26 mortes cardiovasculares ao longo da vida, em comparação com a conduta de dobrar a dose de estatina que o paciente vinha usando. Os eventos evitados forneceria uma média de 134 anos de vida ajustados pela qualidade adicionais (QALYs). Com um custo incremental médio de 3.693.000 libras, o custo com desconto vitalício por QALY ganho seria de 27.475 libras (IC95% 27.331 libras a 27.620 libras) e aumentaria para 32.000 libras para homens com 75 anos. Os autores concluíram que em alguns casos a co-administração de ezetimiba pode ser custo-efetiva em comparação com a monoterapia com estatina, mas existem várias limitações com este modelo e que os efeitos econômicos da ezetimiba devem ser revistos quando os dados de eficácia e segurança de longo prazo estiverem disponíveis.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução de LDL-C em cerca de 10% quando comparado com o uso de estatina isoladamente, sem comprovação 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 ezetimiba 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. Além disso, não fica demonstrado nos autos se o autor já fez uso das doses otimizadas de estatinas que estão disponíveis no SUS e se mesmo assim não obteve os resultados esperados.

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. [citado em 22/07/2020]. Disponível em: 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

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. CONITEC. Ezetimiba no tratamento da dislipidemia. Relatório N° 376 Agosto/2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ezetimiba_Dislipidemias.pdf .

11. 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.

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 (NSTEMI-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 hypercholesterolemia 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, Tumor 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: Paciente em tela apresentou atestado médico informando ser portador dos CID: I10 (hipertensão arterial), I25 (doença isquêmica crônica do coração), J44 (DPOC), E78 (dislipidemia) e E79 (hiperuricemia). Médico assistente informa que paciente é ex-tabagista de elevada carga tabágica e ex-etilista, com histórico de dispnéia aos pequenos esforços. Informa nunca ter realizado cirurgia cardíaca ou colocação de stents. Nesses termos, pleiteia o fornecimento da associação de medicamentos rosuvastatina 10 mg e ezetimiba 10mg.

A hipercolesterolemia ou dislipidemia é fator de risco cardiovascular para aterosclerose, fortemente associada a IAM, AVC e mortalidade (1,2). Dados da Organização Mundial da Saúde demonstram que até 40% da população mundial pode ter níveis elevados de colesterol e cerca de 30% das doenças cardiovasculares podem ser atribuídas à dislipidemia (3). O uso de fármacos que diminuem os níveis de colesterol total - particularmente, o nível de colesterol contido nas partículas de LDL (LDL-C) - é a principal estratégia terapêutica para o tratamento da dislipidemia e, com isso, redução do risco cardiovascular (1,2,4). Já a associação do HDL com eventos cardiovasculares não é tão robusta, e estratégias terapêuticas que objetivaram aumentar os níveis do HDL falharam em demonstrar benefício clínico (5). A classe farmacológica das estatinas, na qual se inclui a sinvastatina, é a de escolha para o tratamento da dislipidemia, em conjunto com terapia nutricional e exercícios físicos (1,2,6), com efeito comprovado na redução do LDL e de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos e metanálises (7,8).

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento de dislipidemia (2) recomenda a conduta não medicamentosa a todos os pacientes com dislipidemia, incluindo, no mínimo, terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo. Além disso ressalta que o tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade e que a busca de níveis de colesterol isoladamente não é critério suficiente para avaliação de risco cardiovascular do paciente.

As Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias recomendam que, no tratamento desta doença, as estatinas, em especial a sinvastatina, é o tratamento de escolha para a prevenção primária de eventos cardiovasculares, sendo o uso associado das estatinas à outros agentes recomendados apenas se os níveis de colesterol desejados não forem alcançados mesmo após otimização da dose da estatina (1).