Nota Técnica 353040

Data de conclusão: 24/05/2025 14:52:37

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Tuparendi/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 Santo Ângelo

Tecnologia 353040

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente

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 - uso contínuo. Tomar 1 comprimido após o jantar.
Ezetimiba 10 mg - uso contínuo. Tomar 1 comprimido após o jantar.

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: sim, estão disponíveis no SUS as estatinas atorvastatina, pravastatina e sinvastatina; os fibratos bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, genfibrozila; além do ácido nicotínico. A sinvastatina é disponibilizada pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e os demais pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 (1,2). 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 (7).

Especificamente, a associação destes dois medicamentos foi avaliada no estudo I-ROSETTE (Ildong ROSuvastatin & ezETimibe for hypercholesTElolemia) (8). 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 dos 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 reportadas as incidências de eventos cardiovasculares.

Quando buscados estudos que avaliaram pacientes com doença cardiovascular já diagnosticada, foram encontrados pelo menos cinco estudos (9-14). 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 rosuvastatina e ezetimiba, com tamanho de efeito de cerca de 10% (15). Apesar disso, em nenhum deles é demonstrado que este efeito leve a menor incidência de eventos cardiovasculares. De fato, a única exceção é um estudo piloto, aberto, de pacientes que seriam submetidos a uma cirurgia vascular (14). 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.
Outros dois estudos que avaliaram a associação de ezetimiba com uma estatina (como a rosuvastatina) em pacientes que já apresentavam alguma doença cardiovascular (prevenção secundária) foram os estudos IMPROVE-IT e RACING (16,17).
No IMPROVE-IT, 18.144 pacientes com síndrome coronariana aguda nos últimos 10 dias e LDL-C de 50 a 100 mg/dL se em terapia hipolipemiante, ou LDL-C de 50 a 125 mg/dL se não estivessem em terapia hipolipemiante, foram randomizados para sinvastatina 40 mg/dia mais ezetimiba 10 mg/dia, ou sinvastatina 40 mg/dia mais placebo. A mediana do LDL-C alcançado, ponderada no tempo, foi inferior no braço da ezetimiba/sinvastatina (53,7 versus 69,5 mg/dL). Após um acompanhamento médio de seis anos, houve uma redução no desfecho composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, angina instável que requer hospitalização, revascularização coronariana mais de 29 dias após a randomização, acidente vascular cerebral não fatal) no braço da ezetimiba/sinvastatina (taxa de risco [HR] 0,94; IC95% 0,89 a 0,99). Isto resultou numa redução absoluta na taxa do desfecho primário em sete anos (32,7 versus 34,7 por cento). Não houve redução na mortalidade por todas as causas (HR 0,99, IC95% 0,91 a 1,07) ou na mortalidade cardiovascular (HR 1,00; IC95% 0,89 a 1,13); no entanto, o IAM (HR 0,87; IC95% 0,80 a 0,95) e o AVC (HR 0,86; IC95% 0,73 a 1,00) foram reduzidos (16). Cabe ressaltar que eram pacientes de muito alto risco cardiovascular (10 dias após uma síndrome coronariana aguda) e que o tamanho de efeito do benefício do uso da combinação foi de pequena magnitude e com significância estatística marginal.
O estudo aberto e randomizado RACING, realizado na Coreia do Sul, comparou estatina em dose moderada (rosuvastatina 10 mg) mais ezetimiba com terapia com estatina em altas doses (rosuvastatina 20 mg) em 3.780 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Após três anos, as taxas do desfecho primário (um composto de morte cardiovascular, eventos cardiovasculares maiores, acidente vascular cerebral não fatal) foram semelhantes (não inferiores) nos grupos de tratamento (9,1 versus 9,9 por cento; diferença absoluta -0,78 por cento, IC90% - 2,39 a 0,83). A cada ano de acompanhamento, concentrações de LDL-C <70 mg/dL foram observadas com mais frequência em pacientes designados para terapia combinada em comparação com altas doses de estatinas em monoterapia; por exemplo, no ano 3 do estudo, o LDL-C era <70 mg/dL em 72% versus 58%. A descontinuação ou redução da dose do medicamento em estudo devido à intolerância às estatinas que pode se desenvolver em doses moderadas a altas foram menos frequentes com a terapia combinada em comparação com o grupo de monoterapia com altas doses de estatinas (4,8 versus 8,2 por cento, p<0,0001) (17).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ROSUVASTATINA CÁLCICA	20 MG COM REV CT BL AL AL X 60	7	R$ 69,56	R$ 486,92
EZETIMIBA	10 MG COM CT BL AL AL X 60	7	R$ 69,95	R$ 489,65
Total	R$ 976,57			

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG =

PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Os medicamentos rosuvastatina e ezetimiba são produzidos e comercializados por diversas empresas farmacêuticas. De acordo com a prescrição médica e consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em julho de 2024, foi elaborada a tabela acima considerando o custo de um ano de tratamento.
Não localizamos avaliações econômicas de agências nacionais ou internacionais sobre o uso associado das tecnologias pleiteadas. Também não localizamos estudos sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro.
No entanto, cabe ressaltar que a CONITEC avaliou o uso do medicamento ezetimiba no tratamento da dislipidemia em 2018. No relatório não consta avaliação de custo-efetividade, apenas de impacto orçamentário, com resultados estimados de R$ 31 milhões a R$ 95 milhões para o primeiro ano após a incorporação, e de R$ 301 milhões a R$ 781 milhões ao longo dos cinco primeiros anos após a incorporação, com decisão final de não incorporação do ezetimiba no SUS (2,7).
Em um estudo chinês, no contexto de prevenção secundária, a relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi de 47.102,99 CNY por QALY ganho, que não atingiu o limite do produto interno bruto (PIB) per capita de 59.660 CNY por QALY em 2017 na China, sendo considerada uma terapia custo-efetiva (18). 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 a custo-efetividade em um modelo econômico de saúde (19). Para uma coorte de 1.000 pacientes homens hipotéticos com 55 anos de idade, a ezetimiba coadministrada 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 forneceriam 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 coadministração de ezetimiba pode ser custo-efetiva em comparação com a monoterapia com estatina, mas existem várias limitações com este modelo, de forma 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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: EZETIMIBA + ROSUVASTATINA CÁLCICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso associado 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 associado 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.
Além disso, não consta, nos autos do processo, informações de que foram esgotadas todas as opções terapêuticas disponíveis no SUS para o caso em tela ou que subsidiem contraindicação às alternativas disponíveis, fatos que subsidiam o parecer desfavorável para os medicamentos rosuvastatina e ezetimiba.

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. Arq Bras Cardiol. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1–76.
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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.
6. 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.
7. CONITEC. Ezetimiba no tratamento da dislipidemia. Relatório Nº 376 Agosto/2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ezetimiba_Dislipidemias.pdf
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387.
17. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400:380.
18. 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.
19. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO7), a parte autora, com 58

anos, possui diagnóstico de diabete melito tipo 2, dislipidemia e hipertrigliceridemia, evoluindo para hipertensão arterial sistêmica, nefropatia, retinopatia e neuropatia diabética (parestesia e sensibilidade reduzida devido a neuropatia de fibras nervosas finas). Consta que já fez uso de sinvastatina, com resposta inadequada. Além disso, é descrito que vem em tratamento com os medicamentos dapagliflozina + metformina de liberação prolongada (Xigduo® XR), gliclazida, vitamina B12, vitamina B1. Sendo-lhe prescrito rosuvastatina (Trezor®) e ezetimiba (Zetia®). Nesse contexto, pleiteia o fornecimento judicial desses medicamentos.

Em primeiro, cabe observar que constam medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como rosuvastatina e ezetimiba.

A hipercolesterolemia ou dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose, fortemente associada ao infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade (1,2). 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 (1-3). A classe farmacológica das estatinas, na qual se incluem a sinvastatina e a rosuvastatina, é a de escolha para o tratamento da dislipidemia, em conjunto com terapia nutricional e exercícios físicos (4), com efeito comprovado na redução do LDL e de eventos cardiovasculares em ensaios clínicos e revisões sistemáticas (5,6).

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, 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). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dislipidemia não preconiza a ezetimiba como terapia hipolipemiante (2). 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 (3).