

Nota Técnica 178047

Data de conclusão: 10/11/2023 17:37:47

Paciente

Idade: 86 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Velho/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 1º Juizado Especial da Fazenda Pública de Porto Velho

Tecnologia 178047-A

CID: I10 - Hipertensão essencial (primária)

Diagnóstico: 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: rosuvastatina+ezetimiba 40/10 mg, 1 cp, VO, 1x/dia

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, 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 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: -

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 hypercholesteLEolemia) (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 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 reportados as incidências de eventos cardiovasculares.

Quando buscamos estudos que avaliaram pacientes com características mais semelhantes as apresentadas pela parte autora (doença cardiovascular 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 rosuvastatina e ezetimiba, com tamanho de efeito de cerca de 10% (19). Apesar disso, em nenhum deles é demonstrado que este efeito leve menor incidência de eventos cardiovasculares. 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 rosuvastatina versus 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.

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 (20, 21).

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 (20). 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, $p < 0,0001$) (21).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
ROSUVASTATINA(40,0 + 10,0) MG12 CÁLCICA;EZETIM COM REV CT BL IBA	AL AL X 30		R\$ 103,51	R\$ 1.242,12

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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. A combinação de ezetimiba e rosuvastatina é produzida e comercializada por diversas empresas farmacêuticas. De acordo com a prescrição médica e consulta à tabela CMED em setembro de 2023, foi elaborada a tabela acima.

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, 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 (22). 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 (23). 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 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 Recomendada

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, Prêcoma 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: \[https://www.gov.br/saude/pt-br/asuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/pcdt_dislipidemia.pdf\]\(https://www.gov.br/saude/pt-br/asuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/pcdt_dislipidemia.pdf\)](#)
 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: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin_final.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin_final.pdf\)](#)
 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 N° 376 Agosto/2018. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio Ezetimiba Dislipidemias.pdf](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 (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. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387.
21. 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.
22. 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.
23. 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: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo de médico informando os diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e acidente vascular cerebral. Por isso, o paciente foi caracterizado (neste mesmo laudo) com tendo alto risco cardiovascular e estão descritas metas de tratamento de pressão arterial menor do que 130/80 mmHg e níveis de colesterol LDL menores do que 50 mg/dL. Para isso, o paciente recebeu receita médica dos medicamentos telmisartana/anlodipina, rosuvastatina/ezetimibe, AAS e empagliflozina/linagliptina. Não está descrito nos documentos do processo se o paciente utilizou os medicamentos disponíveis no SUS ou a resposta a estes tratamentos. A presente

nota técnica versará sobre o pleito de rosuvastatina associada a ezetimiba.

A doença aterosclerótica se caracteriza por obstrução nas artérias por placas de aterosclerose (1). Atualmente, é a principal causa de óbitos no Brasil e no mundo (2). Quando manifesta como doença nas artérias coronárias, as 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). Pode ter também como apresentação o acidente vascular cerebral (AVC), quando o processo aterosclerótico acontece nas artérias que levam o fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central. O tratamento 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 ponte mamária e safena (2,3).

A hipercolesterolemia ou dislipidemia é um dos fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose, fortemente associada a IAM, 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).

Tecnologia 178047-B

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: diabete melito tipo 2

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: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: empaglifozina+linagliptina 25/5 mg, 1 cp, uma vez por dia

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: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim. Para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (8).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O medicamento pleiteado no processo é uma associação de empagliflozina e linagliptina. A empagliflozina tem seu mecanismo de ação a nível renal, inibindo a função do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), promovendo aumento da eliminação de sódio e glicose através da urina. Isso promove, em última análise, diminuição dos níveis séricos de glicose. Possui ainda efeito diurético, com redução da pressão arterial e perda de peso (2,5,8). O grau de redução da hemoglobina glicada (HbA1c) para esta classe farmacológica é de aproximadamente 1%, com eficácia semelhante entre os três representantes desta classe disponíveis no Brasil (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina), seja em pacientes usando somente metformina ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos, inclusive insulina (2,8,9).

A linagliptina é um fármaco pertencente à classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Esta enzima é a responsável pela quebra das incretinas endógenas (GLP-1 e GIP), que são hormônios liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina pelas células β -pancreáticas, entre outras ações que vão resultar em diminuição da glicose plasmática (9).

Alguns estudos avaliaram a eficácia da associação de empagliflozina e linagliptina. Revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e segurança da associação de empagliflozina e linagliptina em comparação com a monoterapia (10). Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados e 2.857 pacientes adultos com DM2. A combinação de empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg levou a reduções significativamente maiores na HbA1c em comparação com qualquer um dos medicamentos isoladamente (empagliflozina ou linagliptina) ao longo de 24 semanas: diferença média ponderada (ADM) $-0,72\%$; IC95% $-1,04$ a $-0,40$) e glicose plasmática em jejum ($-1,60$ mmol/L, IC95% $-2,21$ a $-1,00$). Resultados semelhantes foram observados quando a empagliflozina 25 mg + linagliptina 5 mg foi comparada com linagliptina 5 mg em monoterapia ou com empagliflozina 10 ou 25 mg em monoterapia. Pacientes com DM2 tratados com a combinação de drogas tiveram probabilidade acima de três vezes de atingir níveis de HbA1c inferiores a 7% do que aqueles em qualquer monoterapia.

Ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia da adição de linagliptina versus placebo como complemento da empagliflozina e metformina (11). Neste estudo, pacientes com controle glicêmico inadequado, apesar do uso de metformina em dose estável, receberam empagliflozina 10 mg (estudo 1) ou 25 mg (estudo 2) como terapia adjuvante por 16 semanas. Posteriormente, aqueles com HbA1c $\geq 7,0$ e $\leq 10,5\%$ (n=482) foram randomizados para tratamento duplo-cego, com duração de 24 semanas com linagliptina 5 mg ou placebo. Todos os pacientes continuaram o tratamento com metformina e empagliflozina 10 mg (estudo 1) ou metformina e empagliflozina 25 mg (estudo 2). Na semana 24, as diferenças médias ajustadas da HbA1c com linagliptina vs placebo foram $-0,32\%$ para pacientes em empagliflozina 10 mg e metformina, e $-0,47\%$ para pacientes em tratamento com empagliflozina 25 mg e metformina (ambas comparações com $P < 0,001$ em relação ao grupo placebo). Os eventos adversos foram relatados em mais pacientes que receberam placebo do que aqueles que receberam linagliptina: $55,5\%$ vs $48,4\%$ no estudo 1 e $58,9\%$ vs $52,7\%$ no estudo 2. Cabe destacar que este estudo foi financiado pelo fabricante da tecnologia.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
EMPAGLIFLOZIN A; LINAGLIPTINA	25 MG + 5 MG12 COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30		R\$ 278,63	R\$ 3.343,56

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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. A associação de empagliflozina e linagliptina é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Glyxambi®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos em diversas concentrações e com apresentação de caixas com 10 e 30 comprimidos. Em consulta à tabela CMED em setembro de 2023 e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foram encontradas avaliações econômicas sobre a associação de empagliflozina e linagliptina. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico avaliou somente o uso da empagliflozina em terapia combinada com metformina para o DM2. O uso da linagliptina em pacientes com DM2 não foi avaliado. A recomendação é de que a empagliflozina seja utilizada somente quando houver contraindicação ou intolerância à sulfonilureia ou caso o paciente apresente risco significativo de hipoglicemia (6,12).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, recomenda que a linagliptina seja listada como terceira opção (após metformina e sulfonilureias), naqueles pacientes em que a insulina não possa ser utilizada. Esta recomendação foi feita porque o custo da linagliptina apresentado foi menor do que o da sitagliptina, mas o comitê ressalta que o medicamento recomendado em pacientes que não atingem o controle com metformina e sulfonilureia é a insulina NPH, ficando reservada a linagliptina para aqueles que não podem usar insulina (13).

No Brasil, a análise econômica da CONITEC demonstrou que o custo anual do tratamento com empagliflozina é superior em relação ao custo da dapagliflozina, sendo preferido o de menor custo por não haver evidência de benefício de um sobre o outro. Além disso, foi considerada uma melhor custo-efetividade quando incorporada em maiores de 65 anos com doença cardiovascular prévia, subgrupo para o qual essa classe de fármacos foi de fato incorporada (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição dos níveis séricos de HbA1c em cerca de 0,7%.

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

Conclusão

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há informações disponíveis no processo que embasam a indicação de tratamento com empaglifozina e linagliptina combinados em detrimento das opções terapêuticas disponíveis no SUS. Os estudos disponíveis relatam que o uso de empagliflozina e linagliptina no tratamento do DM2 apresenta a capacidade de reduzir a HbA1c em cerca de 0,7% em comparação com placebo e de maneira equivalente em comparação com outros fármacos. Ademais, não foram encontradas evidências científicas que demonstrem a superioridade do tratamento pleiteado na redução das complicações crônicas do DM2.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.](#)
 2. [Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. 2019. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf)
 3. [World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.](#)
 4. [American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Diabetes Care. 2020 Jan;43\(Suppl 1\):S98–110.](#)
 5. [CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida \[Internet\] Dezembro 2018 \[citado em 12 de outubro de 2021\]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf](#)
 6. [Overview | Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/](https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/)
 7. [New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report. Ottawa \(ON\): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.](#)
 8. [Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open \[Internet\]. 2012 Oct 18;2\(5\). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007](http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007)
 9. [Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37\(7\):1815–23.](#)
 10. [Katsiki, N, Ofori-Asenso, R, Ferrannini, E, Mazidi, M. Fixed-dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2020; 22: 1001– 1005.](#)
 11. [Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, Götz S, Maldonado-Lutomirsky M, Woerle HJ, Broedl UC. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19\(2\):266. Epub 2016 Nov 24.](#)

12. [Overview | Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: : https://www.nice.org.uk/guidance/ta390](https://www.nice.org.uk/guidance/ta390)

13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Linagliptin. Last Updated: August 23, 2011. Disponível em <https://www.cadth.ca/linagliptin-6>

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo de médico informando os diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e acidente vascular cerebral. Por isso, o paciente foi caracterizado (neste mesmo laudo) com tendo alto risco cardiovascular e estão descritas metas de tratamento de pressão arterial menor do que 130/80 mmHg e níveis de colesterol LDL menores do que 50 mg/dL. Para isso, o paciente recebeu receita médica dos medicamentos telmisartana/anlodipina, rosuvastatina/ezetimibe, AAS e empagliflozina/linagliptina. Não está descrito nos documentos do processo se o paciente utilizou os medicamentos disponíveis no SUS ou a resposta a estes tratamentos. A presente nota técnica versará sobre o pleito da associação dos medicamentos empaglifozina e linagliptina em um único comprimido para o tratamento do diabetes mellitus.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (3).

O tratamento do DM2 é baseado em mudanças de estilo de vida (dieta, atividade física) e uso de fármacos que diminuem os níveis séricos de glicose e, com isso, o risco das complicações da doença (1). Existem diferentes classes farmacológicas, com diferentes mecanismos de ação e eficácia na redução da glicemia, que podem ser utilizadas no tratamento do DM2.

As diretrizes brasileiras e americanas concordam que a metformina deve ser a primeira escolha para o tratamento do DM2 (2,4). Quando não é atingido o alvo de controle glicêmico com este medicamento devem ser levadas em conta diversas características do paciente para a escolha do próximo fármaco a ser utilizado. Os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), como a empagliflozina, a dapagliflozina e a canagliflozina, são alternativas importantes (2,4,5). Outra classe já consolidada em diretrizes de diferentes sistemas de saúde como segunda opção para o tratamento do DM2 é a classe das sulfoniluréias, cujos representantes disponíveis no SUS são a glibenclamida e a gliclazida (2,5–7).