

Nota Técnica 178075

Data de conclusão: 10/11/2023 18:10:18

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Francisco do Guaporé/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: Vara Única - São Francisco do Guaporé

Tecnologia 178075-A

CID: I10 - Hipertensão essencial (primária)

Diagnóstico: I10 - Hipertensão essencial (primária), E78 - Dislipidemia, E10 - Diabetes mellitus, I420 - Cardiomiopatia dilatada, I50 - Disfunção diastólica, I 27.0 - hipertensão arterial pulmonar e I70 - aterosclerose cardíaca sem repercussão hemodinâmica.

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

Via de administração: VO

Posologia: EMPAGLIFLOZINA 10mg

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

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapaglifozina, insulina NPH e insulina regular [\(1\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A empagliflozina é um antidiabético oral que inibe a ação do transportador SGLT2 (do inglês, sodium glucose linked transporter) nos túbulos proximais dos rins. Essa inibição promove maior excreção de glicose urinária, reduzindo a glicemia, promovendo perda de peso e reduzindo a retenção de fluidos. Esta classe apresenta baixo risco de hipoglicemia e pode ser combinada com todas as outras classes de antidiabéticos orais, e também com insulina (6).

O grau de redução da 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 (6,7).

O maior estudo que avaliou o uso da empagliflozina em pacientes com DM2 foi o estudo EMPAREG (8). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de não inferioridade, com objetivo principal de avaliar se a empagliflozina seria segura do ponto de vista cardiovascular. Este estudo faz parte de uma exigência regulatória da Food and Drug Administration (FDA), agência americana que regula a aprovação de medicamentos. Foram randomizados 7.020 pacientes com DM2 não controlado e com doença cardiovascular conhecida ou com alto risco para doença cardiovascular, para uso de empagliflozina (n=4.687) ou placebo (n=2.333). O desfecho primário foi um combinado de morte por causa cardiovascular, IAM ou AVC não fatal. Após acompanhamento médio de 3,1 anos, esse desfecho aconteceu em 490 pacientes usando empagliflozina (10,5%) e 282 dos pacientes usando placebo (12,1%), com razão de risco (RR) de 0,86 e intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,74 a 0,99. Esse resultado levou à conclusão de que a empagliflozina é segura do ponto de vista cardiovascular em pacientes com DM2 (não aumenta a incidência de doença cardiovascular) e pode reduzir em 14% esse desfecho combinado, com um número de pacientes necessário para tratar para reduzir um desfecho (NNT) de 63. Além disso, análises adicionais mostraram uma redução de 38% do risco de mortalidade (RR de 0,62; IC95% 0,49 a 0,77).

Algumas limitações deste estudo devem ser ressaltadas. Primeiro, trata-se de um estudo que avaliou a empagliflozina contra placebo em pacientes com DM2 não adequadamente controlados. Dessa forma, não é possível afirmar se o benefício observado no estudo seria mantido quando comparada com outro medicamento que também diminuísse os níveis de glicose (outra classe de antidiabético). Além disso, praticamente todos os pacientes incluídos neste estudo (99%) apresentavam doença cardiovascular estabelecida, constituindo-se em um grupo de alto risco para novos eventos.

Dentre os efeitos adversos dessa classe farmacológica, os mais frequentes são o aumento de infecções genitais por fungos (candidíase vulvovaginal) e infecções urinárias, com incidência aproximada de 9%, geralmente não complicadas e com resolução com tratamento usual (antibióticos e/ou antifúngicos) (6). Há também aparente risco aumentado de amputações, principalmente para a canagliflozina (incidência rara, aproximadamente de 0,6%) (9,10), mas possivelmente para os outros dois fármacos desta classe (9). Não é comum a hipoglicemia (queda acentuada da glicose) grave com esses medicamentos (6).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
EMPAGLIFLOZIN A	10MG COM REV12 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30		R\$ 178,85	R\$ 2.146,20

* 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 empagliflozina é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Jardiance®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 10 e 25 mg e com apresentação de caixas com 10 e 30 comprimidos. Em consulta à tabela CMED no momento da criação dessa nota e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda que a empagliflozina seja listada para o tratamento do DM2 se alguns critérios e condições clínicas forem atendidos. Os critérios clínicos são controle inadequado com metformina e sulfonilureia, nos pacientes em que a insulina não é uma opção. Além disso, o custo do plano de medicamentos do tratamento com empagliflozina não deve exceder o custo do plano de medicamentos de tratamento com a opção menos dispendiosa dentro do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) e classes de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) [\(11\)](#)

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda que a empagliflozina seja adicionada a metformina em um regime de terapia como uma opção para o tratamento do DM2, somente se: 1- uma sulfonilureia é contra-indicada ou não tolerada, ou 2- a pessoa está em risco significativo de hipoglicemia ou suas consequências. Ainda, a empagliflozina em um regime de terapia tripla é recomendada como uma opção para o tratamento do DM2 em combinação com: 1- metformina e uma sulfonilureia ou, 2- metformina e uma tiazolidinediona. A empagliflozina em combinação com insulina com ou sem outros medicamentos antidiabéticos é recomendada como uma opção para o tratamento do DM2 [\(12\)](#). Uma avaliação de todos os medicamentos da classe, recomenda de maneira mais geral o uso da empagliflozina ou outro inibidor da SGLT2 na impossibilidade do uso de metformina e/ou sulfoniluréis como primeiras opções [\(13\)](#).

Análise econômica da CONITEC demonstra que o custo anual para o tratamento de um paciente é R\$ 230,40 superior para o uso da empagliflozina em relação à dapagliflozina, sendo preferido o mais barato por não haver evidência de benefício de um sobre o outro. Além disso, considerou 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 [\(5\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição dos níveis séricos de HbA1c

em cerca de 1% e diminuição dos eventos cardiovasculares, em comparação com placebo, com efeito comparável aos outros representantes da mesma classe farmacológica.

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

Conclusão

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da empagliflozina em pacientes com DM2 com níveis de HbA1c acima do alvo reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares quando comparada com placebo, portanto restam incertezas quando comparado a outros tratamentos ativos.

Não há elementos no processo que comprovem que a parte autora já tenha esgotado todas as alternativas de tratamento para o diabetes disponíveis no SUS. Além disso, mesmo considerando os potenciais benefícios cardiovasculares em pacientes de alto risco, o SUS oferece a dapagliflozina de acordo com os critérios estabelecidos em PCDT, medicamento de mesma classe farmacológica para o qual se espera os mesmos benefícios clínicos.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação, e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS No 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. \[Internet\]. 2020 \[cited 2023 Feb 27\]. Available from: \[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf\]\(https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf\).](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf)

2. [Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado ÍE, Silva AG da, Bernal RTI, Pereira CA, Damacena GN, Stopa SR, Rosenfeld LG, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol \[Internet\]. 2019;22. doi: 10.1590/1980-549720190006.supl.2.](https://doi.org/10.1590/1980-549720190006.supl.2)

3. [Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 \[Internet\]. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2022. 2022. Available from: <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>.](https://doi.org/10.29327/557753.2022-10)

4. [Almeida-Pititto B, Dias L, Moura F, Lamounier R, Vencio S, Calliari L. Metas no tratamento do diabetes \[Internet\]. Dir. Soc. Bras. Diabetes - Ed 2022. 2022 \[cited 2023 Feb 27\]. Available from: <https://doi.org/10.29327/557753.2022-3>.](https://doi.org/10.29327/557753.2022-3)

5. [Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Empagliflozina e Dapagliflozina para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2: relatório de recomendação nº 524 maço/2020. \[Internet\]. \[cited 2023 Mar 8\]. Available from: \[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_524_empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_final.pdf\]\(https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_524_empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_final.pdf\).](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_524_empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_final.pdf)

6. [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 \[cited 2023 Mar 9\]; doi: 0.1136/bmjopen-2012-001007.](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007)

7. [Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, EMPA-REG MDI Trial Investigators. 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;37:1815–1823. doi: 10.2337/dc13-3055.](#)
8. [Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.](#)
9. [Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? Diabetes Obes Metab. 2018;20:1531–1534. doi: 10.1111/dom.13255.](#)
10. [Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.](#)
11. [CADTH. Empagliflozin \[Internet\]. 2018. Available from: <https://www.cadth.ca/empagliflozin>.](#)
12. [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\). Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Guidance NICE \[Internet\]. NICE; 2015 \[cited 2023 Mar 9\]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/chapter/1-Guidance>.](#)
13. [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. Guidance NICE \[Internet\]. NICE; 2016 . Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390>.](#)

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com laudo médico apresentado trata-se de paciente com hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, cardiomiopatia dilatada, disfunção diastólica de grau II, hipertensão arterial pulmonar e aterosclerose carotídea. Solicita os medicamentos furosemida, ácido acetilsalicílico, rosuvastatina, empagliflozina, ivabradina e trimetazidina. A presente nota versa sobre o pleito de empagliflozina.

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associada à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito por meio de aferição de glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL), hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$), teste de tolerância oral à glicose (≥ 200 mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória (≥ 200 mg/dL) associada a sintomas específicos (1). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabetes melito, no Brasil, seja de 8,4% (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, à doença renal crônica e a amputações. O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas.

O tratamento do DM2 envolve abordagem multidisciplinar pela necessidade de instituição de terapia medicamentosa, de acompanhamento nutricional e realização de práticas de atividade física. A prática regular de atividade física e a rotina de uma dieta bem equilibrada são capazes de gerar impacto nos níveis glicêmicos de forma muito similar à algumas terapêuticas farmacológicas isoladamente, sendo cruciais no tratamento. Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis. A metformina é o fármaco preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantida, a não ser que haja alguma contraindicação formal

ao seu uso. Após uso inicial de metformina em monoterapia, pode-se associar outros hipoglicemiantes ou insulina no caso de falha em atingir os objetivos terapêuticos (3).

A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos ou menores de 7%. Metas terapêuticas menos rígidas (HbA1c de 7,5% a 8,0%) podem ser utilizadas de acordo com a idade/expectativa de vida, presença de complicações e/ou comorbidades e risco de hipoglicemias (4).

Tecnologia 178075-B

CID: I10 - Hipertensão essencial (primária)

Diagnóstico: I10 - Hipertensão essencial (primária), E78 - Dislipidemia, E10 - Diabetes mellitus, I420 - Cardiomiopatia dilatada, I50 - Disfunção diastólica, I 27.0 - hipertensão arterial pulmonar e I70 - aterosclerose cardíaca sem repercussão hemodinâmica.

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: CLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA

Via de administração: VO

Posologia: TRIMETAZIDINA 35mg

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: CLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no

SUS medicamentos da classe dos betabloqueadores, IECA, BRA e antagonista da aldosterona que podem ser usados para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A trimetazidina é um agente anti-iscuêmico de ação exclusivamente metabólica, que age independentemente de quaisquer alterações hemodinâmicas. A administração deste agente não modifica a frequência cardíaca e a pressão arterial durante o repouso ou esforço físico, podendo ser utilizado como monoterapia (5) ou em associação com outros medicamentos.

Vários estudos mostraram que sua associação com bloqueadores beta-adrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio reduzem a angina e a isquemia induzida pelo esforço físico. Os resultados dessa associação foram superiores aos da monoterapia. A trimetazidina também pode ser utilizada isoladamente, e seus efeitos benéficos foram semelhantes aos da monoterapia com bloqueadores beta-adrenérgicos ou antagonistas dos canais de cálcio, no tratamento da insuficiência cardíaca (6,7).

Uma revisão sistemática explorou o efeito da trimetazidina na melhora dos sintomas, funções cardíacas e desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) (8). Foram incluídos 17 estudos na análise. Verificaram que a terapia com trimetazidina foi associada a uma melhora significativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com IC isquêmica (diferença média ponderada (DMP) com placebo 7,37%; IC 95% 6,05 a 8,70; $p < 0,01$) e IC não isquêmica (DMP 8,72% ; IC 95% 5,51 a 11,92; $p < 0,01$). A trimetazidina também foi associada a efeito protetor para a mortalidade por todas as causas (RR 0,29; IC 95% 0,17 a 0,49; $p < 0$) quando comparado ao placebo.

Um estudo de revisão sistemática com metanálise em rede avaliou diferentes medicamentos para o tratamento de cardiomiopatia dilatada, incluindo a trimetazidina (9). Os autores concluíram que os medicamentos betabloqueadores foram mais eficazes para o tratamento da cardiopatia dilatada, melhorando o remodelamento ventricular e a função cardíaca. Ressaltam que o carvedilol, medicamento disponível na atenção básica, é o mais eficaz nesse tratamento. A trimetazidina não mostrou superioridade aos outros medicamentos.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
DICLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA	35 MG COM REV12 CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30		R\$ 33,75	R\$ 405,00

* 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, $PMVG = PF * (1 - CAP)$. 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 trimetazidina é produzida no Brasil por inúmeras farmacêuticas. De acordo com os dados de prescrição juntada ao processo e após consulta à tabela CMED em outubro de 2023, foi elaborada a tabela acima com o representante de menor custo.

Não foram encontradas análises econômicas para o cenário em questão.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora dos sintomas de cardiopatia sem superioridade com relação à outros medicamentos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRIMETAZIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos mostram que a tecnologia pleiteada não comprovou superioridade aos medicamentos disponíveis no SUS no tratamento da insuficiência cardíaca. Ademais, não fica

demonstrado que o paciente em tela tenha esgotado todos os tratamentos disponíveis no SUS para o tratamento da insuficiência cardíaca de acordo com PCDT atual.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, et al. Arq Bras Cardiol. 2018 Sep;111\(3\):436–539.](#)
 2. [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016, 37:2129–200.](#)
 3. BRASIL. Ministério da Saúde. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias pelo SUS. Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Outubro 2018. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatrio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatrio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf\)](#)
 4. [Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation 2017, 136.](#)
 5. Nicolau JC, Filho GSF, Petriz JL, Furtado RH de M, 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. Arq Bras Cardiol. 15 de julho de 2021;117(1):181–264.
 6. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coron Artery Dis. abril de 2003;14(2):171–9.
 7. Koylan N, Bilge AK, Adalet K, Mercanoglu F, Büyüköztürk K, TTS Group. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). Acta Cardiol. dezembro de 2004;59(6):644–50.
 8. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart Br Card Soc. fevereiro de 2011;97(4):278–86.
 9. [Tong X, Shen L, Zhou X, Wang Y, Chang S, Lu S. Comparative Efficacy of Different Drugs for the Treatment of Dilated Cardiomyopathy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Drugs R D. setembro de 2023;23\(3\):197–210.](#)

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com laudo médico apresentado trata-se de paciente com hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, cardiomiopatia dilatada, disfunção diastólica de grau II, hipertensão arterial pulmonar e ateromatose carotídea. Solicita os medicamentos furosemida, ácido acetilsalicílico, rosuvastatina, empagliflozina, ivabradina e trimetazidina. A presente nota versa sobre o pleito de trimetazidina.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração bombear sangue de forma a atender às necessidades dos órgãos (1). Sua prevalência estimada é de 1 a 2% da população adulta no mundo, aumentando para mais de 10% em idosos. Após o diagnóstico de IC, a mortalidade em 5 anos pode ser de até 65% (1,2). No Brasil, dados de 2017 apontam para mais de 22 mil óbitos por esta síndrome (3).

A principal classificação da IC é conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo classificada como: IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando a fração de ejeção é inferior a 40%, IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) quando a fração de ejeção está entre 40 e 49% e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) quando a fração de ejeção é maior ou igual a 50%. Esta classificação é fundamental para a definição do tratamento da IC, tendo em vista que todos os tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos só demonstraram melhora na sobrevida para os pacientes com ICFER. Pode ser ainda classificada conforme a gravidade dos sintomas, através da escala da NYHA. Seus principais sintomas são relacionados à perda da capacidade funcional e intolerância ao exercício (falta de ar e cansaço), além de sinais de retenção hídrica (como inchaço nas pernas, acúmulo de líquido no pulmão, espaço pleural, fígado, membros inferiores, entre outros), culminando com piora na qualidade de vida, aumento do risco de hospitalização, e óbito (1-3).

O tratamento farmacológico de primeira escolha para a ICFER com o objetivo da redução de mortalidade compreende: um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona em doses otimizadas. Para aqueles pacientes que persistem com sintomas da IC (classe funcional da NYHA II ou mais) após a prescrição destas três classes supramencionadas nas doses recomendadas, uma das possibilidades terapêuticas é a substituição do IECA ou BRA pelo sacubitril-valsartana (1,2,4).

Tecnologia 178075-C

CID: I10 - Hipertensão essencial (primária)

Diagnóstico: I10 - Hipertensão essencial (primária), E78 - Dislipidemia, E10 - Diabetes mellitus, I420 - Cardiomiopatia dilatada, I50 - Disfunção diastólica, I 27.0 - hipertensão arterial pulmonar e I70 - aterosclerose cardíaca sem repercussão hemodinâmica.

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: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Via de administração: VO

Posologia: IVABRADINA 5mg

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: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS medicamentos inibidores da ECA, betabloqueadores, antagonistas do receptor da angiotensina II, antagonistas da aldosterona, hidralazina, nitratos, digoxina e sacubitril valsartana.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: sim, há dois produtos na tabela CMED - Procoralan e Ivahart.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A ivabradina é um medicamento que pertence à classe dos inibidores do nó sinusal. Inibidores específicos do nó sinusal apresentam efeitos seletivos no aumento da resposta cardíaca em repouso e exercício, sem modificar outros aspectos da condução cardíaca e sem efeitos diretos vasculares ou no miocárdio. Tem principal efeito adverso na visão, em alguns pacientes, causando aumento da sensibilidade à claridade (efeito luminoso). Estes efeitos em geral são transitórios, e se resolvem espontaneamente em 77% dos pacientes, resultando em poucas paradas com o tratamento em sua decorrência (5).

O ensaio clínico SHIFT (6) é o maior ensaio clínico que avaliou o uso de ivabradina na insuficiência cardíaca. Um total de 6558 pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e fração de ejeção ventricular esquerda igual ou menor que 35% foram randomizados para receber ivabradina ou placebo. O desfecho primário foi um composto de hospitalização por piora no quadro de insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares avaliados durante o período médio de 22,9 meses (tempo até o primeiro evento). Durante o tempo de análise do estudo, a probabilidade de um indivíduo em uso de ivabradina apresentar morte por causas cardiovasculares ou internação por piora de insuficiência cardíaca foi menor (18% menor) que em indivíduos que fizeram uso de placebo (HR 0,82; IC 95% 0,75 a 0,90, $p < 0,0001$ – NNT [1 ano] = 26). Entretanto, por se tratar de desfecho composto observou-se que o efeito foi influenciado primordialmente pela diminuição de probabilidade (26% menor) de internação hospitalar por piora em IC (HR 0,74; IC 95% 0,66 a 0,83, $p < 0,0001$), uma vez que não houve diferença significativa na probabilidade de morte por causas cardiovasculares (HR 0,91; 0,80 a 1,03; $p = 0,128$).

Análise post hoc de subgrupo do estudo SHIFT (7), teve por objetivos identificar possíveis influências do acúmulo de comorbidades em indivíduos com insuficiência cardíaca no desfecho primário composto por mortalidade por causas cardiovasculares e hospitalização por piora na insuficiência cardíaca. Outros desfechos secundários também foram avaliados, tais como hospitalização por insuficiência cardíaca, mortalidade por insuficiência cardíaca e causas cardiovasculares e hospitalizações por causas não vasculares e total. Entre os desfechos avaliados identificou-se uma diminuição significativa na velocidade com que ocorriam as hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo que recebeu ivabradina em relação ao que recebeu placebo nos três grupos avaliados de forma independente da carga de comorbidades (G1 - HR 0,64 (0,44 a 0,94); G2 - HR 0,72 (0,61 a 0,86) e G3 - HR 0,81 (0,69 a 0,96)). Em relação ao desfecho primário composto (quando analisado de forma conjunta) e outros desfechos secundários avaliados não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos ivabradina.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE 5 MG COM REV12 IVABRADINA	CT BL AL AL X 60		R\$ 74,89	R\$ 898,68

* 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 ivabradina é produzida e comercializada no Brasil por duas indústrias farmacêuticas. Apesar de não ser apresentada posologia na prescrição médica juntada ao processo, o tratamento indicado em bula é de um comprimido duas vezes ao dia. Após consulta à tabela CMED em outubro de 2023, foi elaborada a tabela acima com o representante de menor custo, considerando a dose prescrita e a posologia usual.

No seu relatório sobre o uso da ivabradina no tratamento de insuficiência cardíaca crônica, a CONITEC fez uma avaliação econômica da tecnologia. Em um cenário de baixo acesso, o impacto orçamentário seria de 13 milhões no primeiro ano e 430 milhões em cinco anos. Com acesso maior, os valores foram estimado em até 80 milhões no primeiro ano e R\$ 800 milhões em cinco anos. (5). Não foi recomendada a incorporação da tecnologia em seu relatório.

O National Institute for Care and Health Excellence, do Reino Unido, recomenda a ivabradina como opção para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica para pessoas em seguimento regular com médico especialista em insuficiência cardíaca e equipe multidisciplinar (8) e: com insuficiência cardíaca crônica estável classe II a IV da New York Heart Association (NYHA) com disfunção sistólica; que estão em ritmo sinusal com frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (bpm) ou mais; que recebem ivabradina em combinação com terapia padrão, incluindo terapia com betabloqueador, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e antagonistas da aldosterona, ou quando a terapia com betabloqueador é contraindicada ou não tolerada; com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 35% ou menos.

O Canadian Drug Expert Committee (CADTH) recomenda o reembolso da ivabradina (9) para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica estável com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida ($\leq 35\%$) em pacientes adultos em classes II ou III da New York Heart Association (NYHA), que estão em ritmo sinusal com frequência cardíaca de repouso ≥ 77 batimentos por minuto (bpm), para reduzir a incidência de mortalidade cardiovascular e hospitalizações por agravamento da insuficiência cardíaca, administrado em combinação com as terapias usuais para insuficiência cardíaca crônica.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora da insuficiência cardíaca, sem impacto em desfechos maiores (mortalidade ou eventos cardiovasculares).

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A avaliação da CONITEC, considerou que os benefícios do medicamento demandado são limitados, recomendou a não incorporação do medicamento ao SUS. Os

estudos sobre o medicamento em pacientes com insuficiência cardíaca não demonstraram impacto na redução de mortalidade ou outros eventos cardiovasculares. Por fim, não fica demonstrado que o paciente em tela já esgotou todas as alternativas disponíveis no SUS para o tratamento da condição clínica.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. setembro de 2018;111\(3\):436–539.](#)

[2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. 2020.](#)

[3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 8 de agosto de 2017;136\(6\):e137–61.](#)

[4. Nicolau JC, Filho GSF, Petriz JL, Furtado RH de M, 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. Arq Bras Cardiol. 15 de julho de 2021;117\(1\):181–264.](#)

[5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca \$\geq 70\$ bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores \[Internet\]. 2016. Disponível em: \[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/06/837341/relatorio_ivabradina_insufcardiaca_final.pdf\]\(https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/06/837341/relatorio_ivabradina_insufcardiaca_final.pdf\)](#)

[6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure \(SHIFT\): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 11 de setembro de 2010;376\(9744\):875–85.](#)

[7. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure \(from the SHIFT Trial\) - PubMed \[Internet\]. \[citado 9 de outubro de 2023\]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508709/>](#)

[8. Overview | Ivabradine for treating chronic heart failure | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE; 2012 \[citado 9 de outubro de 2023\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta267>](#)

[9. Ivabradine \(Lancora\) for Heart Failure | CADTH \[Internet\]. \[citado 9 de outubro de 2023\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/ivabradine-lancora-heart-failure>](#)

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com laudo médico apresentado trata-se de paciente com hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, cardiomiopatia dilatada, disfunção diastólica de grau II, hipertensão arterial pulmonar e ateromatose carotídea. Solicita os medicamentos

furosemida, ácido acetilsalicílico, rosuvastatina, empagliflozina, ivabradina e trimetazidina. A presente nota versa sobre o pleito de ivabradina.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração bombear sangue de forma a atender às necessidades dos órgãos (1). Sua prevalência estimada é de 1 a 2% da população adulta no mundo, aumentando para mais de 10% em idosos. Após o diagnóstico de IC, a mortalidade em 5 anos pode ser de até 65% (1,2). No Brasil, dados de 2017 apontam para mais de 22 mil óbitos por esta síndrome (3).

A principal classificação da IC é conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo classificada como: IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando a fração de ejeção é inferior a 40%, IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) quando a fração de ejeção está entre 40 e 49% e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) quando a fração de ejeção é maior ou igual a 50%. Esta classificação é fundamental para a definição do tratamento da IC, tendo em vista que todos os tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos só demonstraram melhora na sobrevida para os pacientes com ICFER. Pode ser ainda classificada conforme a gravidade dos sintomas, através da escala da NYHA. Seus principais sintomas são relacionados à perda da capacidade funcional e intolerância ao exercício (falta de ar e cansaço), além de sinais de retenção hídrica (como inchaço nas pernas, acúmulo de líquido no pulmão, espaço pleural, fígado, membros inferiores, entre outros), culminando com piora na qualidade de vida, aumento do risco de hospitalização, e óbito (1-3).

O tratamento farmacológico de primeira escolha para a ICFER com o objetivo da redução de mortalidade compreende: um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona em doses otimizadas. Para aqueles pacientes que persistem com sintomas da IC (classe funcional da NYHA II ou mais) após a prescrição destas três classes supramencionadas nas doses recomendadas, uma das possibilidades terapêuticas é a substituição do IECA ou BRA pelo sacubitril-valsartana (1,2,4).