

Ezetimiba no tratamento da dislipidemia

Abril/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	A DOENÇA.....	6
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	6
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
4.	A TECNOLOGIA	9
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	11
5.1.	CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	12
5.2.	BUSCAS REALIZADAS	13
5.3.	ARTIGOS SELECIONADOS	14
5.4.	AVALIAÇÃO NARRATIVA DAS EVIDÊNCIAS	14
6.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	18
7.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	22
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
9.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	26
10.	REFERÊNCIAS.....	27



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ezetimiba

Indicação: Dislipidemia

Demandante: Grupo elaborador – Hospital Alemão Osvaldo Cruz

Contexto: A dislipidemia é um fator de risco relevante para o desenvolvimento da aterosclerose e de doenças cardiovasculares, principal causa de morte na atualidade e de grande morbidade. Pode-se definir dislipidemia pelos níveis de colesterol total, LDL-C, triglicéridios ou lipoproteína (A) acima do percentil 90 th ou níveis de HDL ou apo-A1 abaixo do percentil 10 th da população geral. A prevalência varia de acordo com a população que está sendo estudada, ou seja, é maior em pacientes com doença coronariana prematura, definidos como aqueles em que a doença ocorre antes dos 55 a 60 anos nos homens e antes dos 65 anos na mulher. Assim, a prevalência nesta população pode ser tão alta quanto 75 a 85% comparada a 40 a 48% nos grupos controles sem doença cardiovasculares (1). Quanto ao Brasil, o dado de prevalência do diagnóstico médico de colesterol alto autorreferido na população, após análise da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 foi de 12,5%, sendo maior nas mulheres (15,1%) do que nos homens (9,7%) (2) Em outra pesquisa realizada por entrevista telefônica (VIGITEL-Brasil 2014) nas 27 capitais, a prevalência de diagnóstico prévio de dislipidemia foi de 20,0% (mulheres 22,2% e homens 17,6%). O estudo ELSA-Brasil de 2016 conclui que a frequência de colesterol-LDL alto na população brasileira é elevado (45,5%), acompanhado de baixas taxas de conhecimento do problema, tratamento e controle, além de marcada disparidade socioeconômica (3). Com os dados obtidos na literatura e após discussão com especialistas, a prevalência melhor estimada de dislipidemias em adultos na população brasileira varia de 12,5% a 20%. A frequência de intolerância às estatinas é pequena. Para pacientes que não respondem à estatina, que tenham intolerância, contraindicação ou já em uso de altas doses, a associação com ezetimiba está indicada na prevenção secundária da DCV de muito alto risco, que devem compreender 10 a 20% desta população. A hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com prevalência de 1/200 a 1/500 e a homozigótica (muito rara) têm indicação da associação quando não há resposta às estatinas, pelo alto risco de evento cardiovascular precoce (4).

Tratamento disponível no SUS – O PCDT de 2013 preconiza o uso de estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) para o tratamento das dislipidemias, além de fibratos e ácido nicotínico. A sinvastatina é o medicamento de referência e primeira linha de tratamento, fazendo parte,



atualmente, do componente básico da assistência farmacêutica. As demais estatinas ficam reservadas para quando há intolerância específica à sinvastatina ou contra-indicação.

Pergunta: Ezetimiba, em tratamento adjuvante ou em monoterapia, é segura e eficaz no tratamento de pacientes com dislipidemia ou em situações clínicas de alto risco para eventos cardiovasculares, quando comparada a placebo ou estatina?

Evidências científicas: Baseadas em uma metanálise e em um ECR com três subanálises ulteriores, as evidências mostram que o uso de ezetimiba associado à sinvastatina aumenta mais ainda o efeito hipolipemiante sobre o LDL-colesterol que, por sua vez, diminui eventos cardiovasculares. A metanálise (5) estudou população de doentes renais crônicos que têm maior risco de doença cardiovascular que a população geral, comparando diferentes terapias hipolipemiantes. Dois estudos avaliaram a combinação de sinvastatina com ezetimiba versus placebo ou sinvastatina. (6) (7) A análise dos resultados mostrou a diminuição adicional dos níveis de lipídios e de eventos cardiovasculares no grupo com ezetimiba em até 25%, sugerindo que a associação é eficaz e bem tolerada na diminuição do LDL-C e de eventos maiores tipo IAM não fatal, mortalidade coronariana, AVC isquêmico ou qualquer procedimento de revascularização. A combinação seria importante em pacientes com função renal comprometida, que já estejam com doses altas de estatinas ou com contra-indicações para aumentar a dose por toxicidade. A metanálise apresentou taxa relativamente alta de inconsistência dos dados, caracterizando uma heterogeneidade dos estudos incluídos. O estudo IMPROVE-IT (8) avalia a adição de ezetimiba à sinvastatina e mostra que a combinação de uma medicação que diminui a absorção intestinal de colesterol faz uma redução adicional de quase 24% no nível de LDL-C, quando comparado com a monoterapia com sinvastatina, numa população de pacientes que estiveram hospitalizados por síndrome coronariana aguda nos últimos 10 dias. Com a combinação de medicamentos, há diminuição significativa do risco de eventos cardiovasculares, com redução de 2% no desfecho primário composto de morte cardiovascular, eventos coronarianos e AVC não fatal, não havendo diferença para mortalidade de qualquer origem, mas com redução significativa para infarto do miocárdio e AVC isquêmico. Com o seguimento de 6 anos, este estudo permitiu a observação do efeito benéfico a partir de 1 ano de tratamento para os dois grupos, já durante fase crônica da doença. As diretrizes orientam o tratamento da hipercolesterolemia baseado na diminuição do LDL-C para níveis alvo, que por sua vez são estabelecidos de acordo com o risco cardiovascular individual. O IMPROVET-IT mostra o benefício da ezetimiba, sugerindo benefício clínico adicional tanto nos pacientes com níveis basais de LDL-C baixos como naqueles com LDL-C mais altos. Não houve



diferença entre os grupos estudados em relação aos pontos de segurança preestabelecidos, nem nas taxas de abandono. (3) O estudo IMPROVE-IT (3) apresenta algumas limitações metodológicas que potencializam a ocorrência de vieses. A significância encontrada foi limítrofe (caracterizada pelo intervalo de confiança que chegou a 0,99). O número de pacientes foi recalculado e aumentado no transcorrer do estudo, caracterizando um menor tamanho de efeito do que o previsto inicialmente pelos autores.

O IMPROVE-IT (8) teve 3 subanálises (9) (10) (11). A primeira estratificou os pacientes pelos níveis de LDL-C e proteína C reativa (PCR) basais e após um mês de tratamento e relacionou com os desfechos do estudo original. Os alvos de LDL-C de < 70 mg/dL e PCR < 2 mg/L foram atingidos por 39% dos pacientes em 30 dias; 14% não atingiram nenhum alvo; 14% atingiram apenas a PCR < 2 mg/L; 33% atingiram o LDL-C < 70 mg/dL. As taxas de desfechos primários foram maiores naqueles que não atingiram nenhum alvo do que naqueles que atingiram ambos os alvos; mais pacientes do grupo ezetimiba + sinvastatina atingiram o duplo-alvo *versus* monoterapia; a associação de duplo-alvo atingido com melhora dos desfechos estudados foi similar independente do tratamento realizado. Mostraram que significativamente mais pacientes tratados com a combinação atingiram os alvos *versus* monoterapia. (9) . A subanálise de Murphy (2016) avaliou a hipótese de que os eventos cardiovasculares totais, além do primeiro evento, são reduzidos com a terapia conjunta ezetimiba + sinvastatina no tratamento hipolipemiante intensivo. Houve redução significativa de 9% dos eventos no grupo com ezetimiba + sinvastatina *versus* sinvastatina, sustentando a continuação do tratamento intensivo combinado após o evento CV inicial (10). A terceira subanálise (Bohula ET AL, 2017) (11) avalia se a estratificação de risco para aterotrombose seria útil para identificar os pacientes pós-síndrome coronariana aguda que teriam maior benefício potencial com a adição de ezetimiba à terapia hipolipemiante com estatina. Para pacientes de alto risco nesta estratificação utilizando ferramenta específica (≥ 3 indicadores de risco) houve 6,3% de redução absoluta de risco no desfecho composto com a combinação de ezetimiba + sinvastatina; pacientes de risco intermediário (> 2 indicadores) tiveram 2,2% de redução de risco absoluto e pacientes de baixo risco (0 a 1 indicador) não pareceram ter benefício com a adição da ezetimiba. Estes achados são os mesmos observados no desfecho primário IMPROVE-IT. Esta estratificação de risco aterotrombótico, utilizada e detalhada no estudo, identifica os pacientes de alto risco para os quais há maior benefício da adição de ezetimiba ao tratamento com estatina na prevenção secundária após síndrome coronariana



aguda, enquanto mostra que não há benefício com a terapia combinada para pacientes de mais baixo risco. (11) .

Avaliação de Impacto Orçamentário: Um modelo de impacto orçamentário foi elaborado para estimar as consequências financeiras da incorporação de ezetimiba no SUS. A população elegível foi calculada a partir da quantidade de internações por síndrome coronariana aguda entre 2007 e 2016, além de dados da literatura. Os custos relacionados ao tratamento foram baseados nas últimas compras feitas pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais. O resultado da análise foi 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.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram encontradas potenciais alternativas terapêuticas para o tratamento de dislipidemias em fase de pesquisa clínica e medicamentos novos registrados na Anvisa a partir do ano 2016.

Considerações finais: Os estudos incluídos neste relatório avaliaram a ezetimiba associada à sinvastatina e apresentaram várias limitações metodológicas que limitam a interpretação de seus resultados. Após discussão do tema, na 63ª reunião da CONITEC, os membros do Plenário concordaram que a indicação proposta para a incorporação da ezetimiba foi muito abrangente e as evidências científicas encontradas, em associação à estatina, apresentaram muitas inconsistências. Entretanto, por entenderem a importância da prevenção de eventos cardiovasculares, sugeriram que o medicamento ezetimiba seja avaliado em populações mais específicas, como pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares e que tenham apresentado sintomas de toxicidade com o uso de estatinas.

Recomendação preliminar da CONITEC: Os membros do Plenário da CONITEC recomendaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ezetimiba para tratamento da dislipidemia.



2. APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado como parte da conduta de revisão do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, do Ministério da Saúde (4), e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia, segurança e impacto orçamentário do ezetimiba no tratamento da dislipidemia, a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT.

Desde a última revisão do PCDT de Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, publicado em 2013, novas evidências científicas sobre o uso de ezetimiba se tornaram disponíveis, sendo essencial a sua avaliação na atualização do PCDT.

3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A dislipidemia é um fator de risco relevante para o desenvolvimento da aterosclerose, que é a base para as principais causas de morte na atualidade, as doenças cardiovasculares. Estas acarretam além de grande mortalidade, grande morbidade (12). Atualmente, o tratamento da dislipidemia vem sendo direcionado mais para o paciente sob risco cardiovascular do que para a redução dos níveis de lipídios. Isso se deve ao fato de que o uso de estatinas tem demonstrado redução do risco de mortalidade e de eventos cardiovasculares, mesmo em pacientes com níveis de colesterol não muito elevados (13).

A prevalência da doença varia de acordo com a população que está sendo estudada, ou seja, é maior em pacientes com doença coronariana prematura, definidos como aqueles em que a doença ocorre antes dos 55 a 60 anos nos homens e antes dos 65 anos na mulher, podendo ser tão alta quanto 75 a 85% comparada a 40 a 48% nos grupos controles sem DCV (1).

Os dados de diagnóstico médico de colesterol alto autorreferido na população brasileira, após análise da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, mostraram uma prevalência de 12,5%, sendo maior nas mulheres (15,1%) do que nos homens (9,7%). A frequência do diagnóstico foi maior naqueles com idade até 59 anos, em brancos ou naqueles de origem asiática, em pessoas com maior escolaridade e entre os moradores das macrorregiões Sul e Sudeste do país. São dados baseados em estudo descritivo desta pesquisa, que utilizou inquérito epidemiológico de base domiciliar, representativo para o Brasil, com



informações autorreferidas com amostra de 60.202 participantes adultos. Este estudo mostra a prevalência numa amostra significativa da população brasileira em que 1 em cada 8 habitantes se declara portador de colesterol alto (2).

Outra pesquisa realizada por entrevista telefônica (VIGITEL-Brasil 2014) nas 27 capitais, a prevalência de diagnóstico prévio de dislipidemia foi de 20,0% (mulheres 22,2% e homens 17,6%).

Com os dados obtidos e após discussão com especialistas, a prevalência de dislipidemias em adultos na população brasileira foi estimada de 12,5% (2) a 45,5% (3). Destes até 1% apresentarão eventos adversos que resultem em suspensão das estatinas sendo os candidatos ao uso de ezetimiba. Pacientes com hipercolesterolemia familiar representam 0,2% a 0,5% da população brasileira, sendo também candidatos ao uso de ezetimiba (14) (4).

Para alguns subgrupos de pacientes tem sido proposta uma abordagem mais agressiva em relação ao tratamento hipolipemiante, particularmente para pacientes em fase aguda de síndrome coronária ou de isquemia cerebral (8) (12). Da mesma forma, os portadores de hiperlipidemia familiar costumam necessitar de terapias agressivas, uma vez que apresentam níveis muito elevados de colesterol e o desenvolvimento precoce de eventos cardiovasculares. Para estes pacientes são poucas as evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados e a terapia agressiva se baseia mais na evidência do risco extremamente elevado e em estudos de menor qualidade metodológica.

O objetivo do tratamento dos pacientes sob elevado risco cardiovascular é a reversão deste risco e a prevenção do desenvolvimento de aterosclerose e eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio, necessidade de revascularização miocárdica, acidente vascular cerebral e morte.

As estatinas, inibidores da HMG-coA redutase, são os medicamentos de referência no tratamento da dislipidemia com evidência de redução da mortalidade desde 1994, com a publicação do clássico estudo 4S (15), em que sinvastatina foi o representante estudado. Desde então, novas evidências demonstraram benefício também com o uso de pravastatina, na redução de mortalidade (16) (17) e de atorvastatina, na redução de eventos cardiovasculares na comparação de altas doses de 80 mg/dia de atorvastatina com baixas doses de 20 mg/dia de sinvastatina (18).



3.2. Tratamento recomendado

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, 2013, do Ministério da Saúde (4), preconiza os seguintes fármacos:

- Atorvastatina: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg
- Fluvastatina: cápsula de 20 e 40 mg
- Lovastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg
- Pravastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg
- Sinvastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg
- Bezafibrato: comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg
- Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg
- Etofibrato: cápsula de 500 mg
- Fenofibrato: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg
- Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg
- Ácido nicotínico: comprimidos de 250, 500 e 750 mg

A sinvastatina é o medicamento referência e que, atualmente, encontra-se no componente básico da assistência farmacêutica. É a primeira linha de tratamento. As demais estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) ficam reservadas para quando há intolerância específica à sinvastatina ou para pacientes usuários de antirretrovirais, para os quais a sinvastatina é contraindicada, sendo recomendado o uso de pravastatina ou atorvastatina.

Os fibratos têm uma indicação mais restrita, devendo ser usados frente a hipertrigliceridemias graves (triglicerídeos acima de 500 mg/dl), usualmente associados a estatinas. Com exceção do genfibrozil, que não pode ser associado a estatinas pelo risco de potencialização de eventos adversos, particularmente a rabdomiólise.

O uso do ácido nicotínico tem diminuído devido à falta de evidência de benefício em ensaios clínicos, ficando o medicamento restrito ao uso como adjuvante em casos refratários.



4. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: ezetimiba

A ezetimiba é comercializada nos Estados Unidos desde 2002 e no Brasil desde 2003. Pertence a uma nova classe de compostos hipolipemiantes que inibem de forma seletiva a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados. A ezetimiba é ativa e potente por via oral e apresenta mecanismo de ação exclusivo, que difere de outras classes de compostos redutores do colesterol. A meta molecular da ezetimiba é inibir o transportador de esterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsável pela captação intestinal de colesterol e de fitosteróis. A ezetimiba atua seletivamente nestes receptores, junto à borda em escova do intestino delgado, onde inibe a absorção do colesterol e promove a redução do seu aporte do intestino para o fígado. Isto leva à redução do estoque de colesterol hepático e ao aumento da depuração do colesterol sanguíneo. A ezetimiba não aumenta a excreção de ácido biliar e não inibe a síntese hepática de colesterol, como outros medicamentos (1) (19)

Após a administração oral, a absorção de ezetimiba é rápida e amplamente conjugada a um glicuronídeo fenólico farmacologicamente ativo, cuja concentração plasmática máxima (C_{máx}) média ocorre em 1 a 2 horas. Para a ezetimiba não conjugada, essa concentração é atingida em 4 a 12 horas. A biodisponibilidade absoluta da ezetimiba não pode ser determinada, já que o composto é praticamente insolúvel em meios aquosos próprios para injeção. A administração concomitante de alimentos, mais ou menos gordurosos, não exerceu efeito sobre a biodisponibilidade oral do comprimido de 10 mg da ezetimiba, podendo ser administrada com ou sem alimentos. Quanto à distribuição plasmática, a ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba ligam-se às proteínas em 99,7% e 88% a 92%, respectivamente (19).

A ezetimiba é principalmente metabolizada no intestino delgado e no fígado pela conjugação do glicuronídeo (reação de fase II) e pela excreção biliar subsequente. Observou-se metabolismo oxidativo mínimo (reação de fase I) em todas as espécies avaliadas. A ezetimiba e o glicuronídeo da ezetimiba são os principais derivados do fármaco detectados no plasma, constituindo aproximadamente 10% a 20% e 80% a 90% do total, respectivamente. As duas substâncias são eliminadas lentamente do plasma, com evidência de recirculação êntero-hepática significativa, sendo suas meias-vidas de aproximadamente 22 horas (19)



Após administração oral de 20 mg de ezetimiba, a quantidade plasmática total respondeu por cerca de 93% da radioatividade. Após coleta de 10 dias, esta carga radioativa foi recuperada nas fezes e na urina, em 78% e 11%, respectivamente. Após 48 horas, os níveis plasmáticos de radioatividade eram indetectáveis (19)

Apresentação: comprimidos de 10 mg.

Indicação aprovada na Anvisa:

Hipercolesterolemia primária: ezetimiba, administrada isolada ou em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase, é indicada como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total, de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), da apolipoproteína B (apo B) e dos triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária familiar heterozigótica e não familiar. A ezetimiba, combinada com o fenofibrato, é indicada como terapia adjuvante à dieta para redução de níveis elevados de colesterol total, LDL-C, Apo B, e não-HDL-C em pacientes com hiperlipidemia mista.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo): ezetimiba associada com uma estatina é indicada para a redução dos níveis elevados de colesterol total e do LDL-C em pacientes com HFHo. Estes pacientes poderão receber outros tratamentos adjuvantes, como por exemplo, aférese de LDL.

Sitosterolemia homozigótica (fitosterolemia): ezetimiba é indicada para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

Posologia: 10 mg uma vez ao dia, por via oral.

Preço praticado na última compra pública:

QUADRO 1: Medicamento praticado na última compra do ezetimiba pelo Ministério da Saúde

Medicamento	Preço por comprimido de 10mg*
Ezetimiba 10mg	R\$ 1,59

*Preço fornecido pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS), referente à última compra realizada de ezetimiba, em 30/11/2017, devido à ação judicial



Apresentações em comercialização:

QUADRO 2: Medicamentos com o princípio ativo ezetimiba comercializados em 2016

LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO DE PRODUTO (STATUS DO PRODUTO)
SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	ZETIA	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10	Novo
MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA	EZETROL	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10	Novo (Referência)
SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	ZETIA	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Novo
ACTAVIS FARMACEUTICA LTDA.	EZETIMIBA	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Genérico
MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA	EZETROL	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	Novo (Referência)
ALTHAIA S.A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	EZETIMIBA	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	Genérico
EMS S/A	EZETIMIBA	10 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30	Genérico
SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	EZETIMIBA	10 MG COM CT BL AL AL X 30	Genérico
ALTHAIA S.A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	EZETIMIBA	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60	Genérico
SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	ZETIA	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60	Novo

Fonte: ANVISA – Lista de preços de medicamentos. Atualizada em 19/12/2017.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório é avaliar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário do medicamento ezetimiba no tratamento de dislipidemia, a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT.

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a questão PICO, conforme Tabela 1.



TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Indivíduos portadores de dislipidemia ou situações clínicas consideradas de alto risco para desenvolvimento de eventos cardiovasculares
Intervenção	Ezetimiba como terapia adjuvante ou monoterapia
Comparação	Estatinas ou placebo
Desfechos	Mortalidade; infarto não fatal, acidente vascular cerebral, necessidade de revascularização miocárdica; taxa de redução de colesterol para portadores de hiperlipidemia familiar.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente.

Pergunta: O uso de ezetimiba é eficaz e seguro em pacientes portadores de dislipidemia ou situações clínicas consideradas de alto risco para desenvolvimento de eventos cardiovasculares, quando comparado às estatinas ou placebo?

5.1. Critérios para realização da seleção dos artigos

Inicialmente foi realizada busca por revisões sistemáticas e metanálises (Quadro 3). Busca complementar por ensaios clínicos randomizados (ECR) foi executada com vistas a identificar eventuais estudos não incluídos nas revisões (Quadro 4).

Foram incluídas metanálises e revisões sistemáticas de ECR, bem como estudos clínicos randomizados individuais se revisões sistemáticas não disponíveis, avaliando a eficácia e a segurança de ezetimiba como monoterapia ou terapia adjuvante no tratamento de portadores de dislipidemias e/ou pacientes sob alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares comparativamente com tratamento ativo ou placebo.

Foram considerados desfechos de mortalidade ou de eventos cardiovasculares maiores (infarto não fatal, acidente vascular cerebral ou revascularização) para indivíduos não portadores de hiperlipidemia familiar. Para portadores de hiperlipidemia familiar, também foi considerada a taxa de redução dos níveis de colesterol.

Foram excluídas revisões sistemáticas que não avaliaram os desfechos de eficácia selecionados ou que incluíram estudos primários que não respondiam à pergunta PICO.

Na seleção de estudos primários, os critérios de exclusão definidos foram delineamento não cego e a duração inferior a um ano.



5.2. Buscas realizadas

Em 3/03/2017 foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library, utilizando-se os termos de buscas e filtros conforme descritos nos quadros 3 e 4, nos quais são apresentados o número de artigos localizados e selecionados, bem como o motivo das exclusões.

QUADRO 3: Buscas nas bases de dados – Revisões sistemáticas e metanálises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados/incluídos
Medline (via PubMed)	(Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia OR Myocardial Ischemia) AND (ezetimibe) Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Humans, English, Portuguese, Spanish., Core Clinical Journals	3	Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 1 Motivos das exclusões: Não avaliou desfechos de interesse: 2 Incluídos: 1
Embase	dyslipidemias OR hyperlipidemia OR hypercholesterolemia OR hypertriglyceridemia OR hyperlipoproteinemia OR hypolipoproteinemia OR myocardial AND ischemia AND ezetimibe AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim	11	Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 1 Motivos das exclusões: Não avaliou intervenção de interesse: 10 Incluídos: 1
Cochrane Library	MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees in Cochrane Reviews	17	Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 0 Motivos das exclusões: Não avaliou intervenção de interesse: 17 Incluídos: 0

QUADRO 4: Buscas nas bases de dados – ensaios clínicos randomizados*

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados/ incluídos
Medline (via PubMed)	(Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia OR Myocardial Ischemia) AND (ezetimibe) Filters activated: Randomizes Controlled Trial, , Humans, English, Portuguese, Spanish., Core Clinical Journals, ("2012/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])	26	Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 2 Motivos das exclusões: Não avaliou intervenção ou desfechos de interesse: 24 Incluídos: 2



Embase	dyslipidemias OR hyperlipidemia OR hypercholesterolemia OR hypertriglyceridemia OR hyperlipoproteinemia OR hypolipoproteinemia OR myocardial AND ischemia AND ezetimibe AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim	19	Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 1 Motivos das exclusões: Não avaliou intervenção ou desfechos de interesse: 11 Artigos de revisão: 2 Projetos de estudos, sem resultados, resumos de congressos: 5 Incluídos: 1
--------	---	----	---

**Foram buscados estudos publicados a partir da data de publicação da revisão sistemática encontrada de 2012.*

5.3. Artigos selecionados

A tabela 2 (em Anexo) apresenta os 5 artigos selecionados para avaliação neste parecer: Revisão Sistemática de Upadhyay et al., 2012 (5) estudo IMPROVE-IT de Cannon CPP et al, 2015 (8) e 3 subanálises de IMPROVE-IT: Bohula et al., 2015 (9), Murphy et al., 2016 (10), Bohula et al., 2017 (11).

5.4. Avaliação narrativa das evidências

A metanálise de Upadhyay e colaboradores (5) comparou diferentes terapias hipolipemiantes em relação à eficácia e segurança, numa população de pacientes com doença renal crônica (DRC), os quais têm carga maior de doença cardiovascular (DCV) que a população geral. Estes pacientes são considerados categoria de alto risco no manejo dos fatores de risco da DCV. Foram avaliadas diferentes estatinas ou combinação de sinvastatina e ezetimiba versus outras estatinas, placebo, tratamento padrão ou dieta. Dos 18 ECRs avaliados, apenas 2 incluíram a combinação de sinvastatina com ezetimiba versus placebo ou sinvastatina. A análise conjunta destas terapias e comparações mostrou que a diminuição dos níveis de lipídios com estatinas é eficaz e segura na prevenção de mortalidade e de eventos CV, principalmente infarto do miocárdio (IAM) e revascularizações nos pacientes com DRC. O benefício para os eventos CV não foi visto quando a revascularização arterial foi retirada do desfecho composto. O tamanho do efeito foi mais favorável para desfechos com aterosclerose, doença que contribui bastante para a morbidade destes pacientes. Os benefícios para a mortalidade ocorrem em fases precoces da DRC e não com a doença avançada, quando mecanismos não ateroscleróticos são mais importantes para sua progressão. A terapia



hipolipemiante não foi eficaz para prevenir a insuficiência renal, a falha do enxerto ou o declínio da função do órgão.

Dois estudos nesta metanálise avaliaram ezetimiba. (6) (7) O primeiro, de Landray e colaboradores (7) foi um estudo pequeno, com apenas 203 pacientes, no qual não foram avaliados desfechos clínicos, mas somente o nível sérico de lipídios. Em pacientes com DRC, a associação de ezetimiba à sinvastatina como terapia inicial, diminuiu os níveis de LDL-C numa redução adicional de 18 mg/dL comparando com a monoterapia com sinvastatina, durante período de 6 meses, representando um incremento de redução de 21% em relação aos níveis basais ($p < 0,0001$). Os autores sugerem que a associação das duas medicações é um tratamento potente e bem tolerado para baixar os níveis de LDL-C. No segundo estudo de ezetimiba, conhecido pelo acrônimo de SHARP(6), 9.270 pacientes portadores de insuficiência renal crônica (3.023 em terapia renal substitutiva) foram randomizados em dois grupos: um recebeu associação de ezetimiba com sinvastatina e o outro, placebo. O estudo SHARP demonstrou uma redução de 17% na incidência de eventos ateroscleróticos maiores (IAM não fatal, mortalidade coronariana, AVC isquêmico, qualquer procedimento de revascularização) no grupo tratado ao longo de 5 anos. Após cálculos levando em conta total aderência ao tratamento, pacientes com DRC em regime de sinvastatina mais ezetimiba teriam seu risco de eventos ateroscleróticos maiores reduzidos em 25%, o que traz benefício substancial para pacientes em prevenção primária e, mais ainda, na prevenção secundária. Os autores sugerem que o tratamento hipolipemiante generalizado em pacientes com DRC resultaria em importante redução das complicações da DCV nesta população. Estudos anteriores mostram que a redução do LDL-C é proporcional à redução de eventos CV e que a adição de ezetimiba corresponderia a 3 dobras de dose de estatina, reduzindo mais intensamente estes níveis com maior redução dos riscos. A indicação da combinação seria importante em pacientes com função renal comprometida, que já estejam com doses altas de estatinas ou com contraindicações para aumentar a dose por toxicidade. O seguimento de 5 anos neste estudo não mostrou problemas de segurança ou riscos aumentados em comparação com a monoterapia com a estatina. Entretanto não há como isolar o efeito do ezetimiba e da sinvastatina, uma vez que foi realizada comparação da associação com placebo.

Esta metanálise (5) apresentou taxa relativamente alta de inconsistência dos dados, caracterizando uma heterogeneidade dos estudos incluídos. Os estudos foram heterogêneos na população escolhida, nas intervenções e nos desfechos relatados. Diferentes terapias de reposição renal e diferentes graus de insuficiência renal foram agrupados. Estas diferenças



dificultam as comparações e limitam as interpretações. Dados robustos quantitativos ou qualitativos de comparação foram limitados, pois poucos estudos compararam além das estatinas versus placebo. Concluíram que a redução de lipídios é segura e eficaz nos pacientes com DRC, especialmente na prevenção dos desfechos CV mediados pela aterosclerose. No entanto, devido a múltiplos mecanismos de DCV nestes pacientes, mais estudos são necessários para avaliar quem mais se beneficiará.

O estudo IMPROVE-IT avalia a adição de ezetimiba à sinvastatina e mostra que a combinação com uma medicação que diminui a absorção intestinal de colesterol reduz aproximadamente 24% a mais o nível de LDL-C quando comparado com a monoterapia com sinvastatina, numa população de pacientes que estiveram hospitalizados por síndrome coronariana aguda nos últimos 10 dias. A combinação dos dois medicamentos versus sinvastatina isolada resulta em diminuição significativa do risco de eventos cardiovasculares, com diminuição de 2% no desfecho primário composto de morte cardiovascular, eventos coronarianos e AVC não fatal. Não há diferença entre os grupos para morte cardiovascular ou de qualquer origem, mas há redução significativa para infarto do miocárdio e AVC isquêmico no grupo com medicamentos combinados. Este estudo teve seguimento de 6 anos, permitindo a observação do efeito benéfico a partir de 1 ano de tratamento para os dois grupos, já durante a fase crônica da doença. As diretrizes orientam o tratamento da hipercolesterolemia baseado na diminuição do LDL-C para níveis alvo, que por sua vez são estabelecidos de acordo com o risco cardiovascular individual. A redução do LDL-C para < de 70 mg/dL em pacientes após síndrome coronariana aguda é o recomendado. O benefício do ezetimiba mostrado neste estudo sugere que há benefício clínico adicional tanto nos pacientes com níveis basais de LDL-C baixos como naqueles com LDL-C mais altos. Não houve diferença entre os grupos estudados em relação aos pontos de segurança preestabelecidos, nem nas taxas de abandono, que foram altas (25% na análise por intenção de tratar e 42% na análise por protocolo) em ambos os grupos (8).

Este estudo IMPROVE-IT (8) apresenta algumas limitações metodológicas que potencializam a ocorrência de vieses, como o fato de ter sido patrocinado e ter tido a participação do laboratório produtor do medicamento em teste. Também chama a atenção uma taxa muito alta de descontinuação do tratamento que atingiu 42% após uma média de 6 anos, mas em ambos os grupos. Ressaltamos ainda a significância limítrofe encontrada no estudo caracterizada pelo intervalo de confiança que chegou a 0,99, acrescentado ao fato de



que o número de pacientes foi recalculado e aumentado no transcorrer do estudo, caracterizando um menor tamanho de efeito do que o previsto inicialmente pelos autores.

O IMPROVE-IT (8) teve 3 subanálises. A primeira de Bohula e et al., 2015 (9) avaliou a mesma população do IMPROVE-IT, estratificando os pacientes pelos níveis de LDL-C e proteína C reativa (PCR) basais e após um mês de tratamento e relacionaram com os desfechos do estudo original. Estabeleceram um alvo para LDL-C de < 70 mg/dL e PCR < 2 mg/L. Os dois alvos foram atingidos por 39% dos pacientes em 30 dias; 14% não atingiram nenhum alvo; 14% atingiram apenas a PCR < 2 mg/L; 33% atingiram o LDL-C < 70 mg/dL. As taxas de desfechos primários foram maiores naqueles que não atingiram nenhum alvo do que naqueles que atingiram ambos os alvos. Mais pacientes do grupo ezetimiba + sinvastatina atingiram o duplo-alvo do que o grupo em monoterapia com sinvastatina. A associação de duplo-alvo atingido com melhora dos desfechos estudados foi similar independente do tratamento realizado. Aqueles que atingiram apenas um dos alvos tiveram taxas intermediárias de desfechos. Pacientes que atingiram o LDL-C < 70 eram mais velhos, mais do sexo masculino e com maiores taxas de diabetes melito na comparação com aqueles que ficaram com níveis ≥ 70 mg/dL. Pacientes que atingiram PCR < 2 mg/L eram mais do sexo masculino e tinham menos comorbidades. Os mesmos resultados foram encontrados pela análise exploratória que buscava alvos de LDL-C < 50 mg/dL e PCR < 1 m/L. Concluíram que significativamente mais pacientes tratados com a combinação de ezetimiba/sinvastatina atingiram os alvos pré especificados e exploratórios do LDL-C e PCR, comparados com a monoterapia com sinvastatina. A subanálise de Murphy, 2016 (10), analisou a hipótese de que os eventos CV totais, além do primeiro evento, são reduzidos com a terapia conjunta ezetimiba + sinvastatina no tratamento hipolipemiante intensivo. Todos os primeiros eventos do desfecho primário (morte cardiovascular, IAM, AVC, angina instável levando a hospitalização, revascularização coronariana ≥ 30 dias após a randomização) foram analisados ao longo de 6 anos. Houve um total de 9.545 eventos na população estudada (56% de primeiros eventos e 44% de eventos subsequentes), com redução significativa de 9% dos eventos no grupo com ezetimiba + sinvastatina versus sinvastatina e também redução significativa de eventos do desfecho composto secundário e exploratório no primeiro grupo. A redução dos eventos totais foi conduzida pela diminuição do IAM e AVC não fatais. A combinação de ezetimiba + sinvastatina como terapia hipolipemiante melhora os desfechos clínicos. A redução nos desfechos primários mais do que dobra o número dos eventos que podem ser prevenidos comparada



com a análise apenas do primeiro evento. Este dado sustenta a continuação do tratamento intensivo combinado após o evento CV inicial.

A subanálise de Bohula et AL, 2017 (11), avalia se a estratificação de risco para aterotrombose seria útil para identificar os pacientes pós-síndrome coronariana aguda que teriam maior benefício potencial com a adição de ezetimiba à terapia hipolipemiante com estatina. Pela aplicação da ferramenta TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Risk Score for Secondary Prevention (TRS 2ºP) estratificam o risco por 9 pontos, previamente desenvolvidos numa grande população com aterotrombose para prever morte CV, IAM, AVC isquêmico. Os 9 indicadores clínicos de risco independente para o desfecho composto são insuficiência cardíaca congestiva (ICC); hipertensão (HAS); idade ≥ 75 anos; diabetes melito (DM); AVCi prévio; enxerto coronariano prévio (CABG); doença arterial periférica (PAD); filtração glomerular estimada (eGFR); tabagismo. Avaliaram o risco basal para morte CV/IAM/AVCi e para cada componente, ao longo de 7 anos. Pacientes de alto risco, definidos como aqueles com ≥ 3 indicadores de risco (25% dos pacientes estudados), obtiveram 6,3% de redução absoluta de risco no desfecho composto, com a combinação de ezetimiba + sinvastatina (NNT=16). Pacientes de risco intermediário, com > 2 indicadores (30% do total), tiveram 2,2% de redução de risco absoluto. Pacientes de baixo risco, com 0 a 1 indicador (45%), não parecem ter benefício com a adição da ezetimiba. Estes achados são os mesmos observados no desfecho primário IMPROVE-IT. A estratificação de risco aterotrombótico, usando a ferramenta TRS 2ºP, identifica os pacientes de alto risco para os quais há maior benefício com a adição de ezetimiba à estatina na prevenção secundária após síndrome coronariana aguda, enquanto mostra que para pacientes de mais baixo risco não há benefício com a terapia combinada.

6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi elaborado um modelo de impacto orçamentário com o objetivo de estimar os gastos do Ministério da Saúde com a possível incorporação de ezetimiba para o tratamento da dislipidemia. Assumiu-se que o primeiro ano após a incorporação seria 2019 e o cálculo foi feito para 5 anos após a incorporação.

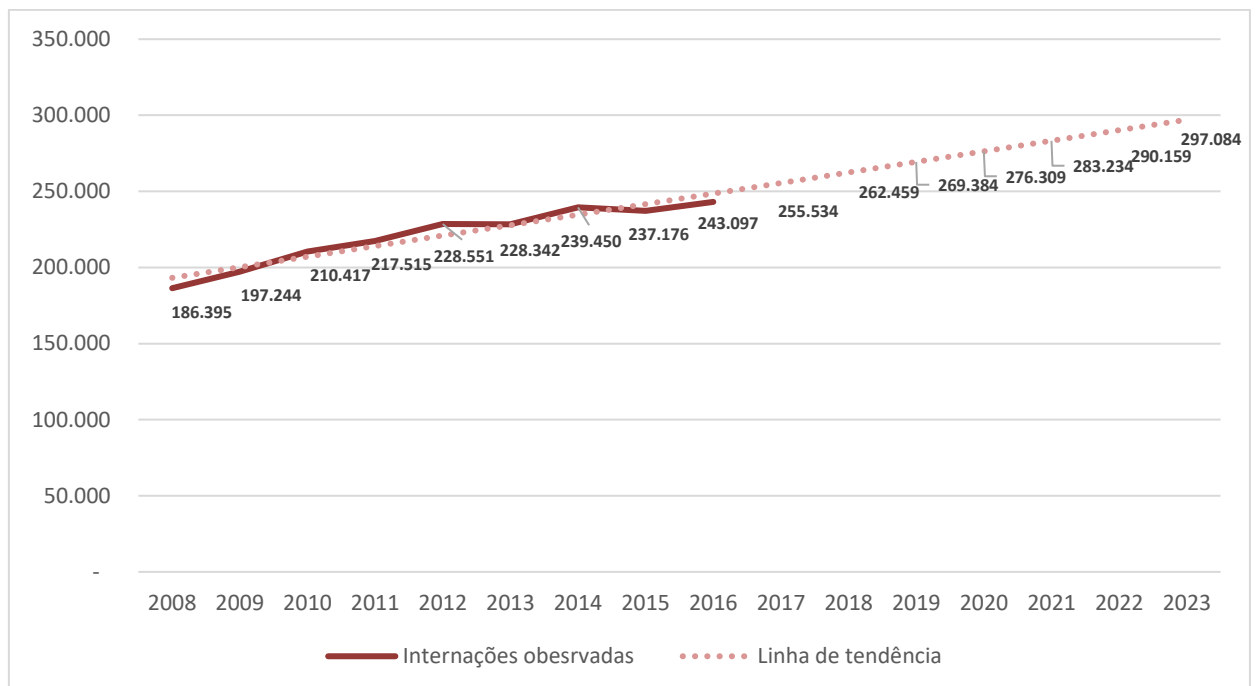
A população considerada para o cálculo de impacto orçamentário foi a seguinte: pacientes com síndrome coronariana aguda prévia e que apresentem recorrência dos eventos



cardiovasculares ou piora da doença aterosclerótica (isquemia) na vigência de uso de doses máximas toleradas de estatinas, ou que sejam intolerantes às estatinas.

Para estimar a quantidade de pacientes com síndrome coronariana prévia recorreu-se à base de dados do DATASUS através do programa TABWIN. Primeiramente foi observada a quantidade anual de internações sem óbito entre 2008 e 2016 com os CID-10 relacionados à síndrome coronariana aguda - a saber, I20, I21, I22, I23, I24, I25 e subdivisões - em seguida, foi construída uma linha de regressão simples a fim de estimar a quantidade de internações com os CID-10 mencionados entre 2017 e 2023 (Figura 1).

Figura 1: Número de internações sem óbito observadas entre 2008 e 2016 e, estimativa do número de internações entre 2017 e 2023



A partir do número anual de internações sem óbito foi feita uma estimativa da prevalência de pacientes que apresentaram síndrome coronariana prévia. Para esta estimativa, foi necessário contabilizar quantas das internações observadas representam reinternações e qual a taxa de mortalidade deste perfil de pacientes. Recorreu-se a dados da literatura para estimar estes parâmetros. O estudo de Soeiro e colaboradores (2015) [20] analisou a evolução a longo prazo de pacientes com síndrome coronariana aguda no Brasil. Foi relatada uma taxa de mortalidade de 9,8% e de reinternação de 37,3% após seguimento médio de 10 meses. Estes dados foram utilizados como aproximação da taxa de mortalidade anual dos pacientes



que foram internados e da proporção de internações que representam reinternações, respectivamente. Com isso, foi possível calcular uma estimativa da quantidade de pacientes que apresentaram síndrome coronariana prévia entre os anos de 2019 e 2023 (Tabela 3).

Tabela 3: Estimativa de pacientes que apresentaram síndrome coronariana prévia entre 2019 e 2023

Ano	Internações + Reinternações	Reinternações	Internações	Total de pacientes (taxa de mortalidade anual de 9,8%)
2019	269.384	100.480	168.904	1.087.930
2020	276.309	103.063	173.246	1.154.558
2021	283.234	105.646	177.588	1.219.000
2022	290.159	108.229	181.930	1.281.467
2023	297.084	110.812	186.272	1.342.155

Com base na população que apresentou síndrome coronariana aguda prévia, recorreu-se novamente à literatura para estimar os demais parâmetros que caracterizam a população indicada no pedido de submissão. O estudo de Soeiro e colaboradores (2015) [20] relatou as seguintes taxas: 0,4% de reinfartos na internação, 25,4% de novos eventos isquêmicos e 6,7% de insuficiência cardíaca a longo prazo. Utilizou-se a soma destas três taxas como aproximação de quantos pacientes apresentaram recorrência dos eventos cardiovasculares ou piora da doença aterosclerótica. Já para estimar quantos pacientes são intolerantes às estatinas, o estudo de Baigent e colaboradores (2010) [21] relata que o percentual de pacientes intolerantes é entre 0,1% e 1%. De forma conservadora, optou-se por considerar que 1% dos pacientes são intolerantes às estatinas.

Além das premissas feitas para calcular a população elegível foram feitos os seguintes pressupostos para o cálculo do impacto orçamentário:

- Os custos de aquisição de ezetimiba considerados foram baseados no preço de aquisição da compra feita pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS) de R\$ 1,59 por comprimido, em 30/11/2017;
- Foram considerados apenas os custos adicionais com a aquisição de ezetimiba, visto que a indicação proposta para incorporação é como terapia em adição às estatinas, ou monoterapia no caso de pacientes intolerantes às estatinas;



- A dose por paciente considerada foi aquela preconizada na bula do medicamento, de 1 comprimido ao dia, que representa um custo anual de R\$ 580,13 por paciente;
- Assumiu-se que todos pacientes que apresentaram síndrome coronariana aguda estariam em uso de estatinas, exceto aqueles que apresentaram intolerância;
- Foram calculados três cenários de difusão da tecnologia no SUS, nos quais diferentes percentuais de pacientes com indicação para tratamento com ezetimiba receberiam o tratamento ao longo dos 5 anos analisados: baixo, de 15% a 35%; caso-base, de 20% a 60% e; alto, de 45% a 85% (Tabela 4).

Tabela 4: Cenário de difusão da tecnologia ao longo dos 5 primeiros anos após incorporação

Ano	Baixo	Cenário-base	Alto
2019	15%	20%	45%
2020	20%	30%	55%
2021	25%	40%	65%
2022	30%	50%	75%
2023	35%	60%	85%

Considerando as informações relatadas acima, foi possível calcular o impacto orçamentário da incorporação de ezetimiba, nos três cenários de difusão da tecnologia analisados. (Tabelas 5, 6, 7).

Tabela 5: Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário baixo

Ano	População a receber ezetimiba	Impacto Orçamentário
2019	54.668	R\$ 31.726.843,43
2020	77.355	R\$ 44.893.215,72
2021	102.091	R\$ 59.248.636,27
2022	128.787	R\$ 74.741.811,17
2023	157.368	R\$ 91.328.353,18
Total		R\$ 301.938.859,77



Tabela 6: Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário base:

Ano	População a receber ezetimiba	Impacto Orçamentário
2019	72.891	R\$ 42.302.457,91
2020	116.033	R\$ 67.339.823,58
2021	163.346	R\$ 94.797.818,03
2022	214.646	R\$ 124.569.685,29
2023	269.773	R\$ 156.562.891,16
Total		R\$ 485.572.675,96

Tabela 7: Resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alto

Ano	População a receber ezetimiba	Impacto Orçamentário
2019	164.005	R\$ 95.180.530,29
2020	212.727	R\$ 123.456.343,23
2021	265.437	R\$ 154.046.454,30
2022	321.969	R\$ 186.854.527,93
2023	382.179	R\$ 221.797.429,14
Total		R\$ 781.335.284,89

Desse modo, a estimativa de impacto orçamentário para incorporação de ezetimiba foi 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 final dos cinco primeiros anos após a incorporação.

7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Há medicamentos em desenvolvimento para o tratamento das dislipidemias. Alguns deles estão no horizonte tecnológico emergente, ou seja, em fase de pesquisa clínica. Entretanto, algumas tecnologias estão num horizonte mais próximo, ou seja, são tecnologias novas, que tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação recentemente.

As potenciais alternativas terapêuticas para o tratamento de dislipidemias podem ser visualizadas no quadro abaixo (Quadro 5). Foram incluídos medicamentos com estudos de fase 3 ou 4 de pesquisa clínica inscritos na base ClinicalTrials.gov. Também consideraram-se os medicamentos novos para a indicação registrados na Anvisa a partir do ano 2016.



Quadro 5 - Medicamentos potenciais para dislipidemias				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para desordens do metabolismo de lipídeos
Ácido benpedoico	Estimulador da proteína quinase AMP ativada; inibidor da ATP citrato liase	Oral	• Fase 3 (hipercolesterolemia e doença cardiovascular) ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Ácidos carboxílicos ômega-3	Inibidor de aciltransferase; antagonista de apolipoproteína C3	Oral	• Fase 3 (hipertrigliceridemia e doença cardiovascular) ^d	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Registrado (2014) para hipertrigliceridemia severa
Alirocumabe	Inibidor de proproteína convertase PC9	Subcutânea	• Fase 4 (infarto do miocárdio; hipercolestoremia; doença arterial periférica; síndrome coronariana aguda) ^a • Fase 4 (dislipidemia) ^d	<u>ANVISA e EMA</u> Registrado (2016) para dislipidemia mista e hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) <u>FDA</u> Registrado (2015) para hiperlipidemia primária (hipercolesterolemia familiar heterozigótica; doença cardiovascular aterosclerótica)
Anacetrapibe	Inibidor da proteína colesterol éster transferase (CETP)	Oral	• Fase 3 (dislipidemia; hipercolesterolemia; hipercolesterolemia familiar heterozigótica) ^d • Fase 3 (hiperliproteinemia tipo II; doença cardiovascular aterosclerótica; doença coronariana) ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro



Dalcetrapibe	Inibidor da proteína colesterol éster transferase (CETP)	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3 (síndrome coronariana aguda e dislipidemia; doença cardiovascular ou doença coronariana ou doença arterial periférica e dislipidemia)^d • Fase 3 (síndrome coronariana aguda - genótipo AA com variante rs 1967309 no gene ADCY9 - e dislipidemia)^a 	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
DW-0929	Informação indisponível	Informação indisponível	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3 (hipercolesterolemia primária)^d 	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Evolocumabe	Inibidor de proproteína convertase PC9	Subcutânea	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3 (dislipidemia e doença cardiovascular)^b • Fase 3 (hiperlipidemia ou dislipidemia mista em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares)^d • Fase 3 (síndrome coronariana aguda)^b • Fase 3 (hiperlipidemia em pacientes intolerantes a estatinas)^d 	<u>ANVISA</u> - Registro (2016) para hipercolesterolemia; dislipidemia mista; hipercolesterolemia familiar homocigótica <u>EMA</u> - Registrado (2015) para hipercolesterolemia primária (familiar heterocigótica e não familiar); dislipidemia mista; hipercolesterolemia familiar homocigótica <u>FDA</u> - Registrado (2015) para hipercolesterolemia homocigótica familiar; hipercolesterolemia heterocigótica familiar e doença cardiovascular aterosclerótica
Icosapente	Antagonista da apolipoproteína B; inibidor de fosfolipase A2	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3 (hipertrigliceridemia)^d 	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Registrado (2012) para hipertrigliceridemia severa
IN-SUPR-001	Informação indisponível	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3 (dislipidemia mista) 	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro



KI-1107	Informação indisponível	Oral	• Fase 3 (dislipidemias) ^d	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Ômega-3-ácido etil-ésteres tipo A	Incerto - inibição da acil-CoA:1,2-diacilglicerol aciltransferase; aumento da beta-oxidação mitocondrial e peroxissomial hepática; aumento da atividade plasmática da lipoproteína lipase	Oral	• Fase 4 (hipertrigliceridemia) ^d	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Registrado (2014) para hipertrigliceridemia severa
Pemafibrato	Agonista de PPAR-alfa	Oral	• Fase 3 (dislipidemia e diabetes tipo II) ^d	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
TRIA-662	Informação indisponível	Oral	• Fase 2/3 (hiperlipidemia) ^d	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Volanesorsen	Antagonista de apolipoproteína C3	Subcutânea	• Fase 3 (hipertrigliceridemia) ^b • Fase 3 (hiperquilomicronemia Familiar) ^a	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro
Xuezhikang	Informação indisponível	Oral	• Fase 4 (dislipidemias) ^d	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
YHP-1701	Informação indisponível	Oral	• Fase 3 (hiperlipidemia e hipertensão) ^c	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.
Atualizado em: 26/12/2017.

Legenda: PPAR-alfa – receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa; PPAR-gama – receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

^a O estudo está recrutando pacientes;

^b O estudo está em andamento, mas não está recrutando pacientes;

^c O estudo não está aberto para recrutamento de pacientes;

^d O estudo está concluído.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Intervenções capazes de diminuir a incidência destas doenças e de suas consequências apresentam alto impacto na morbimortalidade em uma população.

Os estudos incluídos neste relatório avaliaram a ezetimiba associada à sinvastatina. Com os critérios de inclusão e exclusão utilizados, não foram encontrados estudos que avaliassem a ezetimiba em monoterapia.



O estudo IMPROVE-IT, único ensaio clínico randomizado disponível com a ezetimiba, foi realizado numa população de pacientes que estiveram hospitalizados por síndrome coronariana aguda nos últimos 10 dias. Portanto, o medicamento foi utilizado como terapia hipolipemiante na prevenção secundária. Nesse estudo, foi observado um grande tamanho de efeito de ezetimiba, em adição à estatina, no tratamento de pacientes com síndrome coronariana aguda prévia, que apresentaram recorrência dos eventos cardiovasculares ou piora da doença aterosclerótica (isquemia) na vigência de uso de doses máximas toleradas de estatinas.

O IMPROVE-IT é uma evidência fraca de eficácia e segurança sobre desfecho primário (eventos coronarianos maiores não fatais, AVC isquêmico não fatal e morte cardiovascular), sem efeito sobre mortalidade total. Apesar disso, trata-se da melhor evidência disponível para uma situação clínica muito prevalente em que há poucas alternativas efetivas.

A estimativa de impacto orçamentário variou de, aproximadamente, 32 milhões no primeiro ano de incorporação até 222 milhões de reais no quinto ano de incorporação.

A incorporação de ezetimiba não dependeria da incorporação de nenhuma outra tecnologia, não sendo necessário novos exames ou novos procedimentos no rol de procedimentos já realizados no SUS.

9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 63ª reunião ordinária, no dia 01 de fevereiro de 2018, recomendaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do ezetimiba para tratamento da dislipidemia.

Os membros do Plenário concordaram que a indicação proposta para a incorporação da ezetimiba foi muito abrangente e as evidências científicas encontradas, em associação à estatina, apresentaram muitas inconsistências. Entretanto, por entenderem a importância da prevenção de eventos cardiovasculares, sugeriram que o medicamento ezetimiba seja avaliado em populações mais específicas, como pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares e que tenham apresentado sintomas de toxicidade com o uso de estatinas.



10. REFERÊNCIAS

1. Rosenson RS. Lipoprotein classification, metabolism and role in atherosclerosis. UpToDate. 2017;May, 2017.
2. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, Bertolami M, Rocha-Faria J, Izar MC, et al. Self-Reported High-Cholesterol Prevalence in the Brazilian Population: Analysis of the 2013 National Health Survey. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(5):411-6.
3. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, Pereira AC, Mill JG, Alvim SM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Lipidol.* 2016;10(3):568-76.
4. Ministério da Saúde B, Portaria SAS/MS n. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite. Ministério da Saúde, SAS.2013.
5. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):251-62.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92.
7. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):385-95.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
9. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015;132(13):1224-33.
10. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):353-61.
11. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):911-21.



12. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
13. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):23-33.
14. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-61.
15. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344(8934):1383-9.
16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-9.
17. Group TI-tlwpilDLS. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(19):2437-45.
19. Ezetimiba BS-N-Mg-.
20. AM Soeiro, FL Fernandes, MCFA Soeiro, CV Serrano Jr., MT Oliveira Jr. Características clínicas e evolução em longo prazo de pacientes jovens com síndrome coronariana aguda no Brasil. DOI: 10.1590/S1679-45082015AO3381
21. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78. Erratum in: *Lancet.* 2005;366(9494):1358; *Lancet.* 2008;371(9630):2084.



ANEXO

Tabela 1. Apresentação dos resultados dos estudos incluídos (n=5)

Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
Upadhyay et al (2012) (5) Lipid-Lowering Therapy in Persons With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	Revisão sistemática de 18 ECRs para comparar terapia hipolipemiante x controle em pacientes com DRC. Pacientes adultos. Maioria homens. -5 estudos com grupos de pacientes com DRC e -13 estudos com subgrupos de renais crônicos da população geral. Tempo de estudo= 6 meses a 5 anos. N por estudo \geq 100 pacientes com DRC. Idade média= de 50 a 72 anos. LDL-C basal nos grupos de	16 estudos avaliaram estatinas (fluvastatina, atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pravastatina) x Placebo ou x Estatina ou x Cuidado padrão ou x Dieta modificada.	Desfechos: -Progressão da doença renal crônica. -Eventos cardiovasculares: tempo livre de MACE; desfecho composto de mortalidade cardíaca, infarto do miocárdio e AVC; necessidade de revascularização. -Mortalidade geral.	-Terapia hipolipemiante não alterou a progressão da doença renal crônica em 3 ECRs com qualidade de evidência alta (RR 0,97 [CI, 0,90 a 1,05]; $p=0,49$). -Houve diminuição da mortalidade cardíaca (RR agrupada de 6 estudos, 0,82 [CI, 0,74 a 0,91]; $p < 0,001$); diminuição dos eventos cardiovasculares (RR agrupada de 9 estudos, 0,78 [CI, 0,71 a 0,86], $p < 0,001$); e diminuição de infarto do miocárdio (RR agrupada de 9 estudos, 0,74 [CI 0,67 a 0,81]; $p < 0,001$). -Benefício significativo para mortalidade geral, mas resultado limitado pela heterogeneidade dos estudos e pelas diferenças entre os	-Alta heterogeneidade entre os estudos. -Possibilidade de relatos seletivos nos desfechos e efeitos adversos. -Possibilidade de viés de publicação. -Sem dados em crianças. -Análise de subgrupo sujeita a viés que pode alterar resultados. -Diferenças no estágio da DRC entre os pacientes estudados. -Comparações com



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
	<p>intervenção= 100 a 158 mg/dL nos 5 estudos com pacientes com DRC e 96 a 189 mg/dL nos subgrupos da população geral com DRC.</p>	<p>2 estudos avaliaram associação de ezetimiba 10 mg + sinvastatina 20 mg/dia x Placebo ou x Sinvastatina 20 mg (Baigent e Landray)</p>	<p>-Eventos adversos</p> <p>Para associação ezetimiba 10 mg /dia + sinvastatina 20 mg/dia (n= 4650) x Placebo (n= 4620): (6)</p> <p>Desfechos pré-especificados – primeiro evento aterosclerótico maior (infarto do miocárdio não-fatal ou</p>	<p>participantes em relação ao estágio de insuficiência renal e riscos basais.</p> <p>-Eventos adversos similares entre grupo de intervenção e grupo controle.</p> <p>-A associação acrescenta uma diminuição média de LDL-C de 0,85 mmol/L (SE 0,02) num seguimento médio de 4,9 anos, produzindo uma redução proporcional de 17% nos eventos ateroscleróticos maiores (526 [11,3%] sinvastatina+ezetimiba</p>	<p>placebo.</p> <p>-Falta de uniformidade no relato de efeitos adversos.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
			mortalidade coronariana, AVC isquêmico ou qualquer procedimento de revascularização arterial).	<p>x 619 [13,4%] placebo; RR 0,83, 95% CI 0,74-0,94, p= 0,0021).</p> <p>Pacientes com tratamento combinado tiveram menos IAM não fatal ou morte coronariana, com diferença não significativa (213 [4,6%] x 230 [5,0%]; RR 0,92, 95% CI 0,76-1,11; p=0,37).</p> <p>Houve redução significativa de AVC isquêmico (131 [2,8%] x 174 [3,8%]; RR 0,75, 95% CI 0,60-0,94, p=0,01) e de revascularizações arteriais (284 [6,1%] x 352 [7,6%]; RR 0,79, 95% CI 0,68-0,93, p=0,0036).</p> <p>Sem diferenças entre subgrupos dos pacientes tratados com a combinação.</p> <p>O excesso de risco de miopatia foi de 2/10.000 pacientes/ ano de tratamento com a associação (9 [0,2%] x 5 [0,1%]); sem excesso de risco para outros efeitos adversos (hepatites, litíase biliar, câncer) ou morte de causa não vascular.</p> <p>A redução dos níveis de LDL-C com a associação de medicamentos reduz a</p>	



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
			<p>Para associação ezetimibe 10 mg/dia + sinvastatina 20 mg/dia x Sinvastatina 20 mg/dia: (7)</p> <p>-Primário: Redução de LDL-C</p> <p>-Secundários: – Mortalidade geral, estágio final de doença renal, eventos CV, níveis de lipídios.</p>	<p>incidência de eventos ateroscleróticos maiores numa grande gama de pacientes com DRC.</p> <p>Após 6 meses de tratamento, a monoterapia com sinvastatina foi associada a redução de 31 mg/dL (0,8 mmol/L) no LDL-C comparado ao basal.</p> <p>A associação com ezetimiba produziu uma redução adicional de 18 mg/dL (0,47 mmol/L) acima daquela conseguida com a sinvastatina em 6 meses, representando um incremento de 21% na redução do LDL-C em relação ao basal ($p < 0,0001$).</p> <p>Sem diferença significativa sobre os níveis de triglicéridios ou colesterol-HDL.</p>	



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
			<p>-Efeitos adversos – frequência dos mesmos, taxas de suspensão do tratamento, rabdomiólise, alteração das provas hepáticas, câncer novo.</p>	<p>Sem maiores efeitos adversos x monoterapia.</p> <p>-Similares entre os grupos com medicação x grupos controles. Efeitos adversos graves são raros.</p>	
<p>Cannon CPP et al, 2015 (8)</p> <p>Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes (IMPROVE-IT)</p>	<p>ECR duplo-cego para avaliar o efeito da ezetimiba combinado com sinvastatina x monoterapia com sinvastatina em pacientes estabilizados após síndrome coronariana aguda e cujos níveis do LDL-C estão dentro dos indicados pelas diretrizes.</p> <p>N= 18.144 pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda nos últimos</p>	<p>Sinvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg (grupo sinvastatina-ezetimiba) – n= 9067</p> <p>x</p> <p>Sinvastatina 40 mg + Placebo (grupo monoterapia sinvastatina) – n=</p>	<p>Desfechos primários:</p> <p>Composto:</p> <p>-Morte cardiovascular, evento coronariano maior (IAM não-fatal, angina instável necessitando re-hospitalização, revascularização coronariana ≥ 30 dias após a randomização) ou AVC não fatal.</p>	<p>Resultados:</p> <p>-O colesterol LDL médio na média ponderada de tempo durante o estudo foi de 53,7 mg/dL no grupo sinvastatina-ezetimiba x 69,5 mg/dL no grupo de monoterapia (p < 0,001).</p> <p>Esta diferença representa 24% a mais de redução do LDL-C quando o ezetimiba foi combinado com sinvastatina comparando com a</p>	<p>-Estudo conduzido por comitê composto pelo fabricante (Merck).</p> <p>-Significância estatística foi limítrofe e estudo foi ampliado no transcorrer do estudo.</p> <p>-Não é informado a taxa de pacientes que trocou</p>



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
	<p>10 dias.</p> <p>LDL-C - entre 50 e 100 mg/dL, se em uso de hipolipemiante.</p> <p>LDL-C - entre 50 e 125 mg/dL, se sem tratamento hipolipemiante.</p> <p>Adultos com mais de 50 anos</p>	<p>9077.</p> <p>-Dose de sinvastatina foi aumentada para 80 mg/dia para níveis de LDL-C elevados em 27% do grupo de monoterapia x 6% do grupo da associação.</p>	<p>Desfechos secundários:</p> <p>Composto:</p> <p>-Morte de qualquer causa, evento coronariano maior ou AVC não-fatal.</p> <p>-Morte coronariana, IAM não-fatal, revascularização coronariana urgente.</p> <p>-Morte CV, IAM não fatal, hospitalização por angina instável, revascularização.</p>	<p>monoterapia com sinvastatina. Em 1 ano os níveis de LDL-C, TG, HDL, apo-B e PCR diminuíram significativamente no grupo da combinação comparando com a monoterapia.</p> <p>O objetivo duplo de LDL-C < 70 mg/dL e PCR < 2 em 1 mês, foi atingido numa proporção maior de pacientes do grupo com combinação x monoterapia (50,6% x 30,5%).</p> <p>-Taxa de eventos do desfecho composto em seguimento de 7 anos foi de 32,7% no grupo sinvastatina-ezetimiba x 34,7% no grupo de monoterapia (diferença de risco absoluta de 2%, HR 0,936; 95% CI 0,89 a 0,99; p= 0,016).</p> <p>A partir da RAR (razão absoluta de risco), tem-se um NNT de 50.</p> <p>O benefício parece emergir após 1 ano.</p> <p>-Taxas de morte cardiovascular ou</p>	<p>a sinvastatina por estatina mais potente.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
			Segurança: avaliação de enzimas hepáticas e CK, miopatia ou rabdomiólise, efeitos adversos em vesícula biliar, câncer.	<p>de qualquer causa foram similares em ambos os grupos.</p> <p>-Risco de qualquer infarto do miocárdio foi significativamente menor no grupo com associação medicamentosa x monoterapia (diferença 1,7%, HR, 0,87; p= 0,002), assim como o risco de AVC (diferença 0,7%, HR, 0,79; p= 0,008). Maior risco, não significativo, de AVC hemorrágico no grupo com associação de sinvastatina-ezetimiba x sinvastatina (diferença 0,2%; HR, 1,38; p= 0,11).</p> <p>Taxa do desfecho composto de morte cardiovascular, IAM e AVC foi significativamente menor no grupo com associação x monoterapia (1,8%, HR, 0,90; p=0,003).</p> <p>Os benefícios da associação parecem ser mais pronunciados em pacientes com diabetes e em pacientes com > 75 anos.</p> <p>-Taxa de eventos significativamente menor no grupo da associação sinvastatina-ezetimiba x</p>	



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
				<p>monoterapia com sinvastatina.</p> <p>-Taxas de efeitos adversos musculares, hepáticos ou na vesícula biliar e câncer foi similar entre os grupos.</p> <p>Números para abandono do tratamento, retirada de consentimento e perdas no seguimento foram iguais nos 2 grupos. Após uma média de 6 anos de seguimento, 42% dos pacientes em cada grupo pararam o tratamento sem ter morrido ou ter tido algum desfecho primário. O percentual de acompanhamento potencial alcançado foi de 91% para desfecho primário e de 97% para morte por qualquer causa.</p> <p>Ezetimiba adicionado à sinvastatina incrementa a redução do LDL-C em 24% e também resulta numa diminuição significativa dos eventos CV em 2% quando comparado à monoterapia com sinvastatina. Sem</p>	



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
				diferença na mortalidade.	
<p>Bohula EA et al, 2015 (9)</p> <p>Achievement of Dual Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Sensitivity C-Reactive Protein Targets More Frequent With the Addition of Ezetimibe to Simvastatin and Associated With Better Outcomes in IMPROVE-IT</p>	<p>Subanálise do estudo IMPROVE-IT estratificando a população estudada de acordo com o alvo de LDL-C e da Proteína C reativa (PCR) e a influência nos eventos cardiovasculares destes pacientes.</p> <p>N= 15.179 após exclusões (84% da população do estudo original).</p> <p>Idade média= 64 anos</p> <p>Mulheres= 24%</p>	<p>Sinvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg (grupo sinvastatina-ezetimiba) – n= 9067</p> <p>x</p> <p>Sinvastatina 40 mg + Placebo (grupo monoterapia sinvastatina) – n= 9077.</p>	<p>Desfecho composto do IMPROVE-IT conforme alvos: Morte cardiovascular, evento coronariano maior, AVC + secundários.</p> <p>-Ambos os alvos atingidos - LDL-C <70 mg/ dL e PCR < 2 mg/L.</p>	<p>Resultados:</p> <p>-39% dos pacientes atingiram os 2 alvos em 1 mês – as taxas de desfechos primários foram maiores naqueles que não atingiram nenhum alvo do que naqueles que atingiram ambos (38,9% x 28,0%, HR, 0,73; 0,66 a 0,81; p< 0,001).</p>	<p>-Avaliação dos desfechos requereu objetivos específicos pós randomização e, por isto, uma estratégia especial.</p> <p>-Os resultados estão sujeitos à confusão, uma vez que o comparador não mais se beneficiou da randomização. Os resultados não podem ser vistos como causais,</p>



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
	<p>IMC médio= 28 Kg/m²</p> <p>LDL-C durante evento agudo inicial= 95±20 mg/dL</p> <p>Dosagens basais e após 1 mês de LDL-C e de PCR com alvo de < 70 mg/dL e < 2 mg/L, respectivamente.</p> <p>Desfechos avaliados conforme atingido 1 ou 2 alvos x Nenhum alvo atingido.</p>		<p>-Nenhum alvo atingido.</p> <p>-Apenas PCR < 2 mg/L atingido.</p> <p>-Apenas LDL-C < 70 mg/dL atingido.</p>	<p>-14% não atingiu nenhum alvo.</p> <p>-14% atingiu apenas a PCR < 2 mg/L.</p> <p>-33% atingiram o LDL-C < 70 mg/dL.</p> <p>Mais pacientes do grupo ezetimiba + sinvastatina atingiram o duplo-alvo do que o grupo com monoterapia com sinvastatina (50% x 29%; p < 0,001).</p> <p>A associação de duplo-alvo atingido com melhora dos desfechos estudados foi similar independente do tratamento feito (p-interação= 0,65).</p> <p>Aqueles que atingiram apenas um dos alvos tiveram taxas intermediárias de desfechos.</p> <p>Pacientes que atingiram o LDL-C < 70 x ≥70 – mais velhos, maioria homens, maiores taxas de diabete</p>	<p>e sim associativos.</p> <p>-LDL-C avaliado pela equação de Friedewald que subestima os valores.</p> <p>-População randomizada em estudo original com entrada estrita, não podendo ser generalizada.</p> <p>-Relevância da análise questionável.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
				<p>melito. Menos frequente o fumo, IAM anterior ou tratamento hipolipemiante. Com menores níveis de LDL-C (93 x 98, p< 0,05).</p> <p>Pacientes que atingiram PCR < 2 x ≥ 2 – mais homens, com menos comorbidades e menor nível de PCR basal (7 x 16, p<0,05).</p> <p>Mesmos resultados pela análise exploratória que buscava alvos de LDL-C< 50 e PCR < 1.</p>	
<p>Murphy et al, 2016 (10)</p> <p>Reduction in Total Cardiovascular Events with Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome.</p>	<p>Subanálise do estudo IMPROVE-IT para analisar a hipótese de que os eventos CV totais, além do evento inicial, são reduzidos com a terapia conjunta ezetimiba / sinvastatina no tratamento hipolipemiante intensivo.</p> <p>N= 18.144</p>	<p>Sinvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg (grupo sinvastatina-ezetimiba) – n= 9067</p> <p>x</p> <p>Sinvastatina 40 mg + Placebo (grupo monoterapia</p>	<p>Desfecho composto do IMPROVE-IT:</p> <p>-Tempo até o evento inicial do desfecho primário (morte cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal, angina instável levando a hospitalização, revascularização</p>	<p>Resultados:</p> <p>-Total de 9.545 eventos na população estudada (56% de primeiros eventos e 44% de eventos subsequentes).</p> <p>-Redução significativa de 9% dos eventos no grupo com ezetimiba/sinvastatina x sinvastatina</p>	<p>- Os mesmos do IMPROVE-IT. Relevância da análise questionável.</p> <p>-Eventos recorrentes num mesmo paciente são frequentemente correlacionáveis, o que viola o princípio de independência entre os eventos.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
		sinvastatina) – n= 9077.	coronariana ≥ 30 dias após a randomização) analisados ao longo de 6 anos.	<p>(RR: 0,91; 95% CI: 0,85 a 0,97; p= 0,007).</p> <p>-Redução significativa de eventos do desfecho composto secundário e exploratório no grupo com ezetimiba/sinvastatina x sinvastatina (RR: 0,88; 95% CI: 0,81 a 0,96; p= 0,002).</p> <p>-Redução dos eventos totais conduzida pela diminuição do IAM não fatal (RR: 0,87; 95% CI: 0,79 a 0,96; p= 0,004) e AVC não fatal (RR: 0,77; 95% CI: 0,65 a 0,93; p= 0,005). Não há diferença na morte cardiovascular ou na angina instável.</p> <p>-A combinação de ezetimiba/sinvastatina como terapia hipolipemiante melhora a eficácia clínica com redução dos eventos totais do desfecho primário x sinvastatina isolada. Para cada 100 pacientes tratados por 10 anos com a combinação, há a prevenção de 11 eventos primários finais (redução de</p>	-Pode haver descontinuação do medicamento após o evento inicial, o que pode resultar em aumento dos eventos subsequentes.



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
				5 IAMs, 2 AVCs e 4 revascularizações). Esta redução mais do que dobra o número dos eventos prevenidos x análise apenas do primeiro evento (primeiro desfecho primário, n= 170 x desfecho primário total, n= 421), sustentando a continuação do tratamento intensivo combinado após o evento CV inicial.	
Bohula et al, 2017 (11) Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention.	Subanálise do estudo IMPROVE-IT para avaliar a hipótese de que a estratificação de risco para aterotrombose seja útil para identificar pacientes pós-síndrome coronariana aguda, os quais teriam maior benefício potencial com a adição de ezetimiba à terapia hipolipemiante com estatina. N= 17.717 Aplicação da ferramenta desenvolvida no estudo TIMI	Grupo tratamento ezetimiba + sinvastatina x sinvastatina. Aplicação prospectiva do teste nos pacientes pós-síndrome coronariana aguda randomizados no estudo IMPROVE-IT.	Desfecho composto: Eficácia do tratamento pela avaliação do risco basal para morte CV/IAM/AVCi e para cada componente ao longo de 7 anos.	Resultados: Pacientes de alto risco definidos com ≥ 3 indicadores de risco – (n= 4.393; 25%) – tiveram 6,3% (95% CI: 2,9 a 9,7%) de redução absoluta de risco do desfecho composto com a combinação de ezetimiba/sinvastatina correspondendo a NNT=16. Pacientes de risco intermediário com > 2 indicadores – (n= 5292; 30%) – tiveram 2,2% (95% CI: -0,3 a 4,6%) de redução de risco absoluto.	-Existem outros fatores de risco que não foram contemplados neste estudo. -População estudada específica, influenciando a generalização para a população geral. -Os mesmos do IMPROVE-IT adicionando-se o fato



Estudo	Desenho	Intervenção	Desfechos	Resultados	Limites
	<p>(Thrombolysis in Myocardial Infarction) Risk Score for Secondary Prevention (TRS 2ºP) – estratificação de risco por 9 pontos em população de pacientes estáveis com IAM prévio, para prever eventos CV recorrentes (morte CV, IAM, AVC isquêmico).</p> <p>9 indicadores clínicos independentes de risco, para desfecho composto ($p < 0,001$):</p> <ul style="list-style-type: none">.Insuficiência cardíaca congestiva (ICC);.Hipertensão (HAS);.Idade ≥ 75 anos;.Diabete mérito (DM);.AVCi prévio;.Enxerto coronariano prévio (CABG);.Doença arterial periférica (PAD);.Filtração glomerular estimada (eGFR);.Tabagismo.			<p>Pacientes de baixo risco com 0 a 1 indicador – (n= 8.032, 45%) não parecem ter benefício com a adição da ezetimiba (p interação= 0,010).</p> <p>OBS: Mesmos achados observados no desfecho primário do IMPROVE-IT.</p> <p>A estratificação de risco aterotrombótico usando a ferramenta TRS 2ºP identifica pacientes de alto risco com os quais se tem maior benefício com a adição de ezetimiba à terapia com estatina para prevenção secundária após síndrome coronariana aguda.</p> <p>Em 7 anos de seguimento houve redução de desfecho em pacientes com maior risco cardiovascular e ausência de benefício em pacientes de baixo risco cardiovascular.</p>	<p>de ser subanálise.</p>