

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Ezetimiba para dislipidemia - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/05/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. acho que o parecer deve ser refeito focando em portadores de hiperlipidemia familiar</p> <p>2ª - Sim, O Instituto Nacional de Cardiologia (INC) vem estudando o uso de medicamentos para hipercolesterolemia familiar como sugestão de cenário para teste de estrutura de suporte à tomada de decisão por meio de MCDA (Método MACBETH- Parceria com a Univ. de Lisboa).Destacamos que a hipercolesterolemia familiar tem prevalência estimada nos EUA variando de 0,4% a 5,6% da população. Também foi observado nos portadores elevado risco de doença arterial coronariana antes dos 30 anos (HR 5,0 IC95% 1,1 a 21,7) e de acidente vascular encefálico (HR 4,1 IC 95% 1,2-13,4).No estudo, em fase de redação dos resultados e discussão foram analisados quatro medicamentos (Mipomersen, Lomitapida, Evolocumabe e Ezetimiba). Os dois medicamentos com melhor pontuação foram o Evolocumabe e a Ezetimiba).Concordamos com a recomendação de restrição da população, sugerindo a inclusão apenas de hipercolesterolemia familiar homo ou heterozigótica. Neste cenário o medicamento associado à estatina, quando comparado à estatina isoladamente, em um período de 1 ano, apresentou redução absoluta de risco de 1,4% de mortes cardiovasculares (RR 0,91; IC95% 0,85 a 0,98); p-valor = 0,02), redução absoluta de risco de 1,2% de infarto do miocárdio e redução absoluta de risco de 0,4% de AVC. Apesar dos riscos absolutos apresentarem valores baixos, o impacto a longo prazo pode ser alto, considerando que essa doença se manifesta principalmente na infância.Seguem em anexo os dados utilizados para a Conferência de Decisão realizada no INC. AtenciosamenteMarisa SantosCoordenadora NATS-INC</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Na prática clínica é necessário dispor de uma alternativa eficaz para intolerantes à estatina ou para hipercolesterolemia familiar</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/05/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A ezetimiba agrega muito ao tratamento das hipercolesterolemias e dislipidemias mistas, na grande maioria das vezes em adição ao tratamento com estatinas.</p> <p>2ª - Sim, O estudo IMPROVE-IT mostrou que a ezetimiba em adição à sinvastatina traz benefícios na prevenção cardiovascular em comparação com a sinvastatina isoladamente. Na prática clínica da assistência aos portadores de dislipidemias, a ezetimiba leva à redução das taxas de LDL-colesterol de cerca de 20% em média, quando associada a qualquer estatina. Entretanto, em alguns pacientes, que provavelmente são grandes absorvedores de colesterol, a adição da ezetimiba à estatina produz redução adicional do LDL-colesterol de 50% ou mais, resultando em queda maior do que a observada com a estatina isolada. A observação de que, quando se usa estatina, que produz redução da síntese de colesterol, existe simultaneamente aumento da absorção intestinal do colesterol, o que se contrapõe à ação da estatina. Quando se utiliza medicamento que reduz a absorção intestinal de colesterol, o organismo responde com aumento da síntese hepática de colesterol, o que diminui a ação final de queda do LDL-colesterol. A associação dos dois mecanismos: redução da síntese (pela estatina) e da absorção (pela ezetimiba) potencializa o efeito dos dois produtos, obtendo valores mais baixos da colesterolemia. Na prática, os portadores de hipercolesterolemias graves, os já doentes ateroscleróticos que precisam de taxas mais baixas de LDL-colesterol (meta de LDL-colesterol &lt; 50 mg/dL) e para os que não conseguem atingir suas metas lipídicas por não tolerarem as doses necessárias de estatina - são os que deverão se beneficiar da ezetimiba disponibilizada na rede pública.</p> <p>3ª - Sim, Recentemente foram aprovados e entraram no mercado brasileiro dois medicamentos de altíssimo custo, cuja ação é a inibição da protease PCSK9. Evolocumabe e alirocumabe são produtos que empregados em associação com as estatinas, levam a quedas adicionais de 60% do LDL-colesterol. Como são de altíssimo custo, poderão levar a frequentes demandas judiciais para a possibilidade de seu emprego custeado pela rede pública. A ezetimiba, medicamento que atualmente possui genéricos e similares, auxilia muito no tratamento das hipercolesterolemias, reduzindo a necessidade da prescrição dos inibidores da PCSK9. A ezetimiba tem cálculo de custo-benefício bastante atraente em comparação com o desses dois novos produtos.</p> <p>4ª - Sim, A introdução da ezetimiba na rede pública deverá minimizar as ações judiciais para obtenção dos inibidores da PCSK9, bem como deverá economizar com futuros gastos para tratamento das potenciais complicações da aterosclerose que ocorrerão em consequência das altas taxas de colesterol sérico.</p> <p>5ª - Sim, A ezetimiba mostra-se como importante instrumento para quem está habituado a tratar dislipidemias, como é o caso das Seções especializadas em dislipidemias de alguns hospitais. As estatinas disponíveis para prescrição em locais de atendimento público não são as mais potentes do mercado. São disponibilizadas sinvastatina pelo governo estadual e atorvastatina pelo alto custo do ministério. A associação da ezetimiba a qualquer dessas duas estatinas trará, sem dúvida, grande contribuição no tratamento dos dislipidêmicos possibilitando menor incidência de complicações cardiovasculares futuras.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
07/05/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A ezetimiba é terapêutica fundamental no manejo da hipercolesterolemia em situações como a Hipercolesterolemia Familiar, nos pacientes de alto e muito alto risco, que não alcançam as metas lipídios, ou nos intolerantes às estéticas, quer por não tolerarem as doses preconizadas de estéticas potentes, quer por serem totalmente intolerantes às mesmas. Esse fármaco age de forma sinergia às estéticas, reduz adicionalmente até 20% o LDL-c no topo da redução obtida pelas estéticas, permitindo o alcance de metas. Pacientes graves, em prevenção secundária, aqueles com hipercolesterolemia familiar em prevenção primária ou secundária, e os intolerantes têm nesse fármaco a opção mais custo-efetiva de controle lipídico. O produto existe em nosso país como similar e produto referência, seu custo foi em muito reduzido e a possibilidade de sua incorporação à terapêutica hipolipemiante pela rede pública irá beneficiar pacientes que hoje fazem uso irregular desse fármaco, por não terem acesso ao medicamento. E nosso ambulatório de dislipidemias no SUS, na UNIFESP, cerca de 60% dos pacientes são de alto ou muito alto risco e já fazem uso da combinação de uma estática potente, na dose máxima tolerada e ezetimiba, sendo que a maioria desses alcança metas lipídios, quando de seu uso contínuo. O que ocorre é a interrupção do tratamento, por não estar o fármaco acessível a todos esses pacientes cuja única forma de manter a adesão à terapêutica se faz pelo fornecimento gratuito.</p> <p>2ª - Sim, A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol. A inibição da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDLR, com conseqüente redução do nível plasmático de LDL-C de 10 a 25%. Em comparação com placebo, a ezetimiba associada à estatina reduziu eventos cardiovasculares em pacientes com estenose aórtica degenerativa e doença renal crônica. Em comparação com monoterapia com sinvastatina, o estudo IMPROVE-IT mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares após síndrome coronária aguda com uso da associação estatina e ezetimiba. A ezetimiba isolada constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas. A ezetimiba associada a doses toleradas de estatina é uma alternativa em pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas de estatina (Grau de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Em pequenos estudos, o tratamento com ezetimiba reduziu esteatose hepática não alcoólica. No entanto, o benefício clínico deste efeito ainda requer investigação em ensaios dimensionados para avaliar desfechos clínicos (Grau de Recomendação: IIb; Nível de Evidência: C). A ezetimiba é empregada na dose única de 10 mg ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal. Por precaução, recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda. A administração de ezetimiba em combinação com estatinas é recomendada quando os níveis de LDL-C não são adequadamente controlados com estatinas apenas. A monoterapia com ezetimiba é uma alternativa apenas quando a terapia inicial com estatinas é contra-indicada ou não tolerada.</p> <p>3ª - Sim, A ezetimiba no estudo IMPROVE-IT reduziu desfechos cardiovasculares de maneira proporcional à redução adicional de LDL-c. Não deve-se considerar apenas o gasto com a incorporação do fármaco, mas</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>também a redução dos gastos com infarto do miocárdio, AVC, hospitalizações por angina instável, necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio.</p> <p>4ª - Sim, Com a perda de patente do fármaco, o custo da ezetimiba passa a ser menor, não devendo trazer grande impacto orçamentário. Trata-se de fármaco que complementa as estatinas para alcance de metas, devendo ser prescrito aos pacientes com formas graves de dislipidemias, àqueles em prevenção secundária que não alcançam as metas e aos intolerantes às estéticas. A redução de eventos cardiovasculares é proporcional à redução adicional de LDL-c.</p> <p>5ª - Sim, A combinação de ezetimiba às estéticas é recomendada por diretriz nacional e internacional, sendo o estudo IMPROVE-IT, gerador de mudanças de conduta médica, sendo que a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a SBD e a SBEM, além da AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) modificaram as metas para pacientes após uma síndrome coronária aguda ou em prevenção secundária, diabéticos ou não para valores de LDL-c &lt; 50 mg/dL com base nos benefícios da associação de estática/ezetimiba.</p>	
08/05/2018	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Medicação fundamental para o controle dos níveis de LDL em portadores de Hipercolesterolemia Familiar sendo uma patologia que incapacita o portador de possuir controle do colesterol ruim apenas com uso de medicação tradicional, causando um tratamento falho e insuficiente.</p> <p>2ª - Sim, Como paciente e também como descendente de portadores de Hipercolesterolemia Familiar com morte precoce</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
08/05/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

<b>Dt. contrib.</b>	<b>Contribuiu como</b>	<b>Descrição da contribuição</b>	<b>Referência</b>
08/05/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
08/05/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	



<b>Dt. contrib.</b>	<b>Contribuiu como</b>	<b>Descrição da contribuição</b>	<b>Referência</b>
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
09/05/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
15/05/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Estudo improve-it mostra benefícios cardiovasculares e após queda da patente o preço ficou acessível. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/05/2018	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A ezetimiba é terapêutica fundamental no manejo da hipercolesterolemia em situações como a Hipercolesterolemia Familiar, nos pacientes de alto e muito alto risco, que não alcançam as metas lipídios, ou nos intolerantes às estéticas, quer por não tolerarem as doses preconizadas de estéticas potentes, quer por serem totalmente intolerantes às mesmas. A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol. A inibição da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDLR, com conseqüente redução do nível plasmático de LDL-C de 10 a 25%. Em comparação com placebo, a ezetimiba associada à estatina reduziu eventos cardiovasculares em pacientes com estenose aórtica degenerativa e doença renal crônica. Em comparação com monoterapia com sinvastatina, o estudo IMPROVE-IT mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares após síndrome coronária aguda com uso da associação estatina e ezetimiba. A ezetimiba isolada constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas. A ezetimiba associada a doses toleradas de estatina é uma alternativa em pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas de estatina (Grau de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Em pequenos estudos, o tratamento com ezetimiba reduziu esteatose hepática não alcoólica. No entanto, o benefício clínico deste efeito ainda requer investigação em ensaios dimensionados para avaliar desfechos clínicos (Grau de Recomendação: IIb; Nível de Evidência: C). A ezetimiba é empregada na dose única de 10 mg ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal. Por precaução, recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda. A administração de ezetimiba em combinação com estatinas é recomendada quando os níveis de LDL-C não são adequadamente controlados com estatinas apenas. A monoterapia com ezetimiba é uma alternativa apenas quando a terapia inicial com estatinas é contra-indicada ou não tolerada. A ezetimiba no estudo IMPROVE-IT reduziu desfechos cardiovasculares de maneira proporcional à redução adicional de LDL-c. Não deve-se considerar apenas o gasto com a incorporação do fármaco, mas também a redução dos gastos com infarto do miocárdio, AVC, hospitalizações por angina instável, necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio.</p> <p>2ª - Sim, A ezetimiba é terapêutica fundamental no manejo da hipercolesterolemia em situações como a Hipercolesterolemia Familiar, nos pacientes de alto e muito alto risco, que não alcançam as metas lipídios, ou nos intolerantes às estéticas, quer por não tolerarem as doses preconizadas de estéticas potentes, quer por serem totalmente intolerantes às mesmas. A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol. A inibição da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDLR, com conseqüente redução do nível plasmático de LDL-C de 10 a 25%. Em comparação com placebo, a ezetimiba associada à estatina reduziu eventos cardiovasculares em pacientes com estenose aórtica degenerativa e doença renal crônica. Em comparação com monoterapia com sinvastatina, o estudo IMPROVE-IT mostrou redução significativa de eventos</p>	

cardiovasculares após síndrome coronária aguda com uso da associação estatina e ezetimiba. A ezetimiba isolada constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas. A ezetimiba associada a doses toleradas de estatina é uma alternativa em pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas de estatina (Grau de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Em pequenos estudos, o tratamento com ezetimiba reduziu esteatose hepática não alcoólica. No entanto, o benefício clínico deste efeito ainda requer investigação em ensaios dimensionados para avaliar desfechos clínicos (Grau de Recomendação: IIb; Nível de Evidência: C). A ezetimiba é empregada na dose única de 10 mg ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal. Por precaução, recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda. A administração de ezetimiba em combinação com estatinas é recomendada quando os níveis de LDL-C não são adequadamente controlados com estatinas apenas. A monoterapia com ezetimiba é uma alternativa apenas quando a terapia inicial com estatinas é contra-indicada ou não tolerada. A ezetimiba no estudo IMPROVE-IT reduziu desfechos cardiovasculares de maneira proporcional à redução adicional de LDL-c. Não deve-se considerar apenas o gasto com a incorporação do fármaco, mas também a redução dos gastos com infarto do miocárdio, AVC, hospitalizações por angina instável, necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio. Com a perda de patente do fármaco, o custo da ezetimiba passa a ser menor, não devendo trazer grande impacto orçamentário. Trata-se de fármaco que complementa as estatinas para alcance de metas, devendo ser prescrito aos pacientes com formas graves de dislipidemias, àqueles em prevenção secundária que não alcançam as metas e aos intolerantes às estéticas. A redução de eventos cardiovasculares é proporcional à redução adicional de LDL-c.

3ª - Sim, Com a perda de patente do fármaco, o custo da ezetimiba passa a ser menor, não devendo trazer grande impacto orçamentário. Trata-se de fármaco que complementa as estatinas para alcance de metas, devendo ser prescrito aos pacientes com formas graves de dislipidemias, àqueles em prevenção secundária que não alcançam as metas e aos intolerantes às estéticas. A redução de eventos cardiovasculares é proporcional à redução adicional de LDL-c.

4ª - Sim, Com a perda de patente do fármaco, o custo da ezetimiba passa a ser menor, não devendo trazer grande impacto orçamentário. Trata-se de fármaco que complementa as estatinas para alcance de metas, devendo ser prescrito aos pacientes com formas graves de dislipidemias, àqueles em prevenção secundária que não alcançam as metas e aos intolerantes às estéticas. A redução de eventos cardiovasculares é proporcional à redução adicional de LDL-c.

5ª - Sim, A utilização da ezetimiba irá minimizar a necessidade de fármacos mais onerosos, como os inibidores de PCSK9, por maior alcance de metas com o uso combinado às estéticas. É fármaco seguro e efetivo para o arsenal terapêutico da dislipidemia e de pouca exposição sistêmica, sem acrescentar efeitos adversos ao tratamento com estéticas.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/05/2018	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol. A inibição da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático e ao estímulo à síntese de LDLR, com consequente redução do nível de colesterol no plasma; tico de LDL-C de 10 a 25%. Em comparação com placebo, a ezetimiba associada à estatina reduziu eventos cardiovasculares em pacientes com estenose aórtica degenerativa e doença renal crônica. Em comparação com monoterapia com sinvastatina, o estudo IMPROVE-IT mostrou redução significativa de eventos cardiovasculares apoB lipoproteína remanescente (Lp(a)) aguda com uso da associação estatina e ezetimiba. A ezetimiba isolada constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas. A ezetimiba associada a doses toleradas de estatina é uma alternativa em pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas de estatina (Grau de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Em pequenos estudos, o tratamento com ezetimiba reduziu esteatose hepática alcoólica. No entanto, o benefício clínico deste efeito ainda requer investigação em ensaios dimensionados para avaliar desfechos clínicos (Grau de Recomendação: IIb; Nível de Evidência: C). A ezetimiba é empregada na dose única de 10 mg ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal. Por precaução, recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda. A administração de ezetimiba em combinação com estatinas é recomendada quando os níveis de LDL-C não são adequadamente controlados com estatinas apenas. A monoterapia com ezetimiba é uma alternativa apenas quando a terapia inicial com estatinas é contra-indicada ou não tolerada.</p> <p>2ª - Sim, Existem evidências do estudo IMPROVE-IT de que a redução adicional proporcionada pela ezetimiba reduziu na mesma magnitude das estatinas os desfechos cardiovasculares. A redução adicional de eventos com a ezetimiba foi proporcional à redução do LDL-c. Seus benefícios foram maiores nos pacientes após uma síndrome coronária aguda e que eram portadores de diabetes melito. O fármaco é seguro, tem pouca exposição sistêmica e se associa à redução da gordura hepática esteatose hepática, que frequentemente acompanha casos de diabetes, síndrome metabólica, e obesidade. Associado às estatinas, permite maior alcance de metas e minimiza a necessidade de utilização de inibidores de PCSK9, especialmente nas formas graves de dislipidemia, sendo assim, custo-efetivo. É opção segura e efetiva nos intolerantes às estatinas, ou naqueles que não toleram as doses recomendadas das mesmas, permitindo o alcance de metas ou a redução percentual necessária de acordo com o risco absoluto do paciente.</p> <p>3ª - Sim, A ezetimiba é hoje de baixo custo, se comparada a outras classes de medicamentos para uso em associação às estatinas. Possui similares de boa procedência e por reduzir eventos cardiovasculares (desfecho primário composto), também deve ter impacto reduzindo o custo do IAM, AVC, necessidade de</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

revascularização miocárdica e internação por angina instável.

4ª - Sim, A ezetimiba agrega valor ao tratamento da dislipidemia e é a alternativa mais custo-efetiva para o alcance de metas nas dislipidemias graves, em pacientes de alto e muito alto risco, nos diabéticos e nos intolerantes às estatinas. O impacto orçamentário deve levar em conta a redução de desfechos cardiovasculares e a menor necessidade de indicação de inibidores de PCSK9.

5ª - Sim, O uso da ezetimiba tem sido rotina nos ambulatórios de dislipidemias, mesmo na rede pública, e tem levado à maior alcance de metas e estabilização dos pacientes (observações pessoais) a um custo coberto pelo paciente e sua família. Por não estar disponível na rede pública, seu uso se faz muitas vezes de forma descontínua, devido à eventual indisponibilidade monetária para a sua aquisição.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/05/2018	Empresa	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. A AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA, com sede no Rochaverá Corporate Towers - Av. das Nações Unidas, 14171 - Santo Amaro, São Paulo - SP, 04794-000, inscrita sob o CNPJ 18.774.815/0001-93, vem respeitosamente, por meio deste documento, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE 17/2018, iniciada em 28 de abril de 2018, com o intuito de reforçar a promoção da saúde e qualidade de vida de indivíduos com doenças cardiovasculares, incluindo a dislipidemia, com alto risco de eventos cardiovasculares.</p> <p>2ª - Sim, Em sua Recomendação Preliminar pela não incorporação, a CONITEC recomendou que o medicamento ezetimiba fosse avaliado em populações específicas como pacientes de alto risco de eventos cardiovasculares e que tenham apresentado sintomas de toxicidade com o uso de estatinas. Com o intuito de enriquecer a discussão em torno de populações com alto risco cardiovascular, a Amgen apresenta alguns pontos baseados na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017, da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Segundo a referida Diretriz, os pacientes podem ser estratificados como muito alto risco, alto risco, risco intermediário e baixo risco cardiovascular, como ilustrado na Figura 1 do anexo. Dependendo desta classificação de risco, determina-se a meta terapêutica a ser perseguida para os níveis lipídicos do paciente. Em pacientes de muito alto ou alto risco cardiovascular, o tratamento da dislipidemia deve incluir medicamentos já em associação com as modificações do estilo de vida a serem propostas. Segundo a diretriz, a ezetimiba está indicada para os pacientes de muito alto e alto risco para prevenção de eventos cardiovasculares. Além disso, a ezetimiba em monoterapia constitui opção terapêutica em pacientes que apresentam intolerância às estatinas, podendo também ser associada a doses toleradas de estatina em pacientes que apresentam efeitos adversos com doses elevadas (Grau de Recomendação: IIa; Nível de Evidência: C). Considerando as metas lipídicas sugeridas pela Diretriz, a ezetimiba será dispensada apenas àqueles pacientes que não atingirem as metas recomendadas de acordo com seu escore de risco, mesmo com maior dose tolerada de estatinas. Dessa forma, caso sejam considerados elegíveis ao tratamento com ezetimiba no SUS os pacientes estimados na seção de Impacto Orçamentário do Relatório, ou seja, população que apresentou Síndrome Coronariana prévia com recorrência dos eventos cardiovasculares ou piora da doença aterosclerótica, já estará sendo tratada uma população de alto ou muito alto risco, onde a redução absoluta de risco de novos eventos cardiovasculares será ainda maior. Anexo: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017, SBC</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Com relação à análise de impacto orçamentário, a Amgen pontua que a mesma foi construída de forma simplificada, sem que fosse considerada a maior eficácia da tecnologia a ser incorporada frente aos comparadores já disponíveis no SUS. Espera-se que o tratamento com ezetimiba após comprovação de doença de alto risco resulte em reduções adicionais nos níveis de LDL-C dos pacientes, o que, conseqüentemente, reduziria a taxa de risco de novos eventos. Portanto, com o melhor controle do LDL-C e diminuição das taxas de risco, haveria uma redução na quantidade e frequência de novos eventos cardiovasculares. No contexto das doenças cardiovasculares, de grande prevalência e alto impacto orçamentário aos sistemas de saúde, é importante que este impacto nos desfechos finais seja devidamente</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p>

quantificado. Em análises econômicas de ezetimiba realizadas por outras agências de ATS, a metodologia comumente utilizada e aceita é aplicar a relação proporcional entre redução de LDL-C e redução de risco de eventos (redução de risco de 22% a cada 38,7 mg/dL de redução no LDL-C), estabelecida pela meta-análise CTTC. A meta-análise CTTC (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) avaliou dados de estudos clínicos que mediram o impacto da redução intensa de LDL-C com diferentes estatinas. Realizar a análise de impacto orçamentário sem quantificar o benefício clínico da tecnologia compromete a análise, criando-se um viés contra a tecnologia. Dessa forma, para prover maior embasamento do benefício desta importante tecnologia, a Amgen sugere que seja avaliado o potencial de novos eventos cardiovasculares evitados, e a consequente economia de recursos trazida ao sistema. Tal benefício deve ser subtraído aos investimentos com aquisição do medicamento, para que o impacto orçamentário geral apresente uma visão mais holística do efeito da incorporação da ezetimiba, o que pode gerar resultados que consideram o maior benefício da tecnologia e justifiquem sua incorporação. Anexo: CTTC

5ª - Sim, Em relação ao Quadro 5 do Relatório de Recomendação da CONITEC, em que são mencionados os medicamentos potenciais para dislipidemias (Monitoramento do Horizonte Tecnológico), há uma questão a ser acrescentada quando é mencionado o evolocumabe, medicamento da Amgen. No relatório, há menção apenas da indicação de hipercolesterolemia familiar homozigótica aprovada na ANVISA (2016) para evolocumabe, porém, o medicamento também possui indicação para hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar). A Amgen disponibiliza a Tabela 1 com informações regulatórias do evolocumabe e sugere que as mesmas sejam incorporadas à versão final do relatório, com intuito de agregar informações e evitar possíveis dúvidas quanto às indicações do medicamento. Tabela 1: Informações adicionais do evolocumabe

Nome do princípio ativo	Evolocumabe	Mecanismo de ação	Inibidor de pró-proteína convertase subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9)	Via de administração	Subcutânea	Estudos clínicos	Fase 3 (dislipidemia e doença cardiovascular)	Fase 3 (hiperlipidemia ou dislipidemia mista em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares)	Fase 3 (hiperlipidemia em pacientes intolerantes a estatinas)	Aprovação para desordens do metabolismo de lipídeos	ANVISA - Registrado (2016) para hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar); dislipidemia mista; hipercolesterolemia familiar homozigótica	EMA - Registrado (2015) para hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar); dislipidemia mista; hipercolesterolemia familiar homozigótica e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida	FDA - Registrado (2015) hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), hipercolesterolemia familiar homozigótica e prevenção de eventos cardiovasculares.

Segue anexo o documento com a contribuição completa.

[Clique aqui](#)