



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 140/2012

Brasília, Janeiro de 2012.

Princípio Ativo: ezetimiba

Nomes Comerciais¹: Ezetrol®, Zetia®.

Medicamento de Referência: Ezetrol®

Medicamentos Similares: Zetia®

Sumário

1. O que é a ezetimiba?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?.....	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?.....	3
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	5
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?.....	6
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?.....	7

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa

¹ Saliente-se que:

- Receptáculo com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Receptáculo com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Receptáculo com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC Nº 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 133/2003; Resolução RDC Nº 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a ezetimiba?

Ezetimiba é o princípio ativo dos medicamentos citados acima. Sua forma de apresentação é comprimido contendo 10 mg.

A ezetimiba inibe a absorção do colesterol, diminuindo assim a oferta de colesterol do intestino para o fígado².

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Terapia adjuvante à dieta para **reduzir níveis elevados de colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B), triglicérides (TG) e colesterol não ligado a lipoproteína de alta densidade (não-HDL-C).**
 2. Para aumentar os níveis de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou hiperlipidemia mista.
 3. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo)
-
3. Redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de

² Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25959-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25959-1-0].PDF). Acesso em: 18/10/2013.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED³.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Revisão sistemática realizada por Bass et. al., 2009⁴, concluiu que, no geral, a evidência até agora sugere que **a administração de ezetimiba**, quer como monoterapia ou em associação com uma estatina, **exerce mínimos efeitos benéficos na função endotelial e outras medidas auxiliares de risco de doença cardiovascular**. Estudos com amostras maiores e de acompanhamento para além das 12 semanas continua a ser necessária para definir ainda mais o impacto da ezetimiba sobre os processos integrais para a patogênese e progressão da doença cardiovascular.

De acordo com revisão sistemática realizada por Hamilton, 2009⁵, **não existe atualmente qualquer evidência mostrando que o tratamento com ezetimiba está ligado a uma**

3 Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7ead0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2013-09-11.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 18/10/2013.

4 Bass A, Hinderliter AL, Lee CR. The impact of ezetimibe on endothelial function and other markers of cardiovascular risk. Ann Pharmacother. 2009 Dec;43(12):2021-30. Epub 2009 Nov 17.

5 Hamilton P. Role of ezetimibe in the management of patients with atherosclerosis. Coron Artery Dis. 2009 Mar;20(2):169-74.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

redução de eventos cardiovasculares, portanto, a sua escolha como uma droga para baixar o colesterol é atualmente controversa.

Um estudo com grupos de pacientes com doença arterial periférica (PAD) mostrou **não ter ocorrido benefício adicional com a adição de ezetimiba a pacientes já em uso de estatinas⁶**.

De acordo com estudo realizado por Neal e Jones⁷, 2006, estudos com **simvastatina*** têm dados de resultados significativos para **redução de risco cardiovascular, o que não ocorre para a ezetimiba**.

Um ensaio clínico comparou o efeito da simvastatina e ezetimiba, tanto isoladamente quanto em combinação, na rigidez arterial e concentração sérica proteína C reativa altamente sensível (marcador inflamatório) em pacientes hipercolesterolemicos. **Ezetimiba como monoterapia não proved nenhum efeito na rigidez arterial ou nível sérico de proteína C reativa altamente sensível**, enquanto que a administração de simvastatina a 40 mg por dia resultou em melhora nestes dois parâmetros⁸.

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Ara et. al., 2008⁹, avaliou o custo-efetividade do uso de ezetimiba como uma terapia de combinação (associado à estatinas) ou monoterapia para o tratamento da hipercolesterolemia primária no Reino Unido. **Não houve diferenças estatisticamente significativas na redução dos níveis de LDL-colesterol em diferentes subgrupos**. Não há estudos que informaram dados sobre a qualidade de vida com o uso de ezetimiba. Ao comparar os custos e os benefícios da adição de

⁶ West AM, Anderson JD, Meyer CH, *et al.* The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use baseline. *Atherosclerosis* 2011; DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.005.

* Medicamento disponível no SUS.

7 Neal, R. C.; Jones, P. H. Complementary Therapy to Target LDL Cholesterol: The Role of the Ezetimibe/Simvastatin Combination. *Vasc Health Risk Manag*. 2006 March; 2(1): 31–38. Published online 2006 March.

8 Efrati S, Averbukh M, Dishy V, Faygenzo M, Friedensohn L, Golik A. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):113-21. Epub 2007 Jan 3.

9 Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

ezetimiba ao tratamento com estatina em curso em comparação com a manutenção de tratamento com estatina na dose atual, **a maioria dos resultados são valores acima dos geralmente considerados como custo-benefício.** **Quando usado como uma monoterapia, ezetimiba é menos eficaz do que as estatinas em diminuição do LDL-C.** Dadas as limitações dos dados de eficácia, **existe uma grande incerteza nos resultados econômicos.** Estudos de longo prazo de ensaios clínicos são necessários para permitir que estimativas precisas de custo-efetividade possam ser calculadas.

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS¹⁰é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do

¹⁰ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível."



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem¹¹.

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a **CITEC** realizou estudo sobre a utilização de **ezetimiba** e posiciona-se da seguinte forma:

1. Não foram encontrados estudos que tenham avaliado desfechos clínicos (mortalidade e incidência de infarto do miocárdio).
2. A ausência de estudos demonstrando benefício clínico, associado ao fato de já serem oferecidos pelo SUS medicamentos com evidência de capacidade para evitar tais desfechos, sugere a não incorporação deste medicamento como instrumento de saúde pública.

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

A ezetimiba administrado isoladamente: cefaléia; dor abdominal e diarréia.

Ezetimiba co-administrado com uma vastatina: cefaléia, fadiga; dor abdominal, constipação, diarréia, flatulência, náuseas; aumento de ALT, aumento de AST; mialgia.

Ezetimiba co-administrado com fenofibrato: dor abdominal.

Após a comercialização foram relatadas as seguintes reações adversas em pacientes que utilizavam Ezetrol® e vastatina, independentemente da determinação da causalidade: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, erupções cutâneas, e urticária; artralgia; mialgia; aumento de CPK; elevações das transaminases hepáticas; hepatite, trombocitopenia; pancreatite, náuseas; colelitíase; colecistite; e, muito raramente, miopatia/rabdomiólise.

Todos os pacientes que iniciam a terapia com ezetimiba devem ser alertados do risco de miopatia e que devem relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza

¹¹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

muscular inexplicada. Ezetimiba e qualquer vastatina que o paciente esteja tomando concomitantemente devem ser imediatamente descontinuados se houver suspeita ou for comprovada a miopia.

Uma vez que os efeitos da maior exposição à ezetimiba em pacientes com **insuficiência hepática moderada ou grave são desconhecidos, este medicamento não é recomendado para esses pacientes.**

A co-administração de ezetimiba com outros fibratos, exceto com o fenofibrato, não foi estudada. Portanto, **a co-administração de Ezetrol® e fibratos (exceto o fenofibrato) não é recomendada¹².**

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece: **sinvastatina** (medicamento hipolipemiante) e o fitoterápico **alcachofra (Cynara scolymus L.)**, indicado para tratamento dos sintomas de dispepsia funcional (síndrome do desconforto pós-prandial) e de hipercolesterolemia leve a moderada. Apresenta ação colagoga e colerética. **Sinvastatina e alcachofra** são disponibilizadas por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pontuação nas respectivas CIB.

¹² Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp>. Acesso em: 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O SUS também oferece tratamento medicamentoso por meio do **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.554 de 30 de julho de 2013.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento de DISLIPIDEMIAS (CID 10: E78) em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares está regulamentado por meio da **portaria nº 200 de 25 de fevereiro de 2013¹³**.

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população. À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B. Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2. Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados são:

- **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.

¹³ Disponível em :<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dislipidemia_prev_ev_card_pancr_.pdf>. Acesso em 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- **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.

*: **GRUPO 2:** Medicamentos **financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde** para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

: **GRUPO 3: Medicamentos cuja dispensação é de **responsabilidade dos municípios e Distrito Federal** para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.