

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

NUSTENDI (ÁCIDO BEMPEDÓICO + EZETIMIBA)

Nustendi é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4),

- isoladamente nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba,

- nos doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

08/06/2022

DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO: 27/05/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ácido bempedóico + ezetimiba

Nome do medicamento: Nustendi

Apresentação(ões): 10 unidades comprimido revestido por película 180 mg + 10 mg, n.º registo 5798277; 28 unidades comprimido revestido por película 180 mg + 10 mg, n.º registo 5798269 *[incluir a informação referente a Unidade(s), forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), n.º registo]*

Titular da AIM: Daiichi-Sankyo Europe GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA INDEFERIDA: Nustendi é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4),
- isoladamente nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba,
- nos doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedóico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Nustendi (ácido bempedóico + ezetimiba) foi sujeito a avaliação de participação na seguinte indicação terapêutica: Nustendi é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4),

- isoladamente nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba,

- nos doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina.

Recomenda-se que o ácido bempedoico não seja participado nesta indicação por não ter sido possível avaliar como é que ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada se compara com terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente, em nenhuma das subpopulações definidas na matriz de avaliação.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA: N/A

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, com um impacto considerável e crescente na saúde pública. Na Europa, são responsáveis por 45% de todas as mortes; 49% das mortes entre as mulheres e 40% entre os homens. Mais de 4 milhões de pessoas morrem de DCV na Europa a cada ano e 1,4 milhão dessas mortes ocorrem antes dos 75 anos de idade (1). Em Portugal, apesar da diminuição verificada nos últimos anos, as DCV continuam a ser a principal causa de morte, tendo representado 29,3% das mortes em 2017 (Fontes/Entidades: INE | DGS/MS, PORDATA; última atualização: 2019-06-14).

A relação entre o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) e a DCV parece linear (embora a relação pareça antes uma curva polinomial), com evidência suportando a hipótese "lower is better". Mas, mesmo com níveis de C-LDL considerados baixos, indivíduos de alto risco continuam a ter um risco residual elevado. No entanto, relativamente à redução farmacológica dos níveis de C-LDL, a questão fundamental não é só quanto vamos reduzir com determinado fármaco, mas sim, qual é a redução da morbidade e da mortalidade por DCV que vamos obter com esse fármaco? As medidas terapêuticas têm de ser seguras e efetivas.

Atualmente, os inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (estatinas) são os medicamentos de primeira linha para a redução dos níveis de C-LDL. Há muito que grandes ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados, controlados e em dupla ocultação, efetuados com estes medicamentos provaram, conclusivamente, que a redução do C-LDL com estatinas resulta numa significativa diminuição dos eventos CV, estabelecendo a segurança e a eficácia deste grupo de fármacos. Estudos recentes mostraram que a ezetimiba e os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), em adição à terapêutica com estatinas, são também opções terapêuticas seguras e eficazes na redução dos eventos CV.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ácido bempedoico, um fármaco de administração oral, é um inibidor da adenosina trifosfato citrato liase (ACL), uma enzima que é responsável pela produção de colesterol no fígado. Pode ser utilizado isoladamente (em doentes intolerantes às estatinas) ou combinado com as estatinas e /ou ezetimiba, para uma otimização dos valores de C-LDL, permitindo uma redução adicional do seu valor até 28%. A análise de segurança, envolvendo mais de 3600 doentes, confirmou que o ácido bempedóico é bem tolerado e, no geral, as taxas de eventos adversos foram similares às do grupo placebo. Os ensaios clínicos para avaliar a redução de eventos cardiovasculares com este fármaco ainda estão em curso. O estudo "Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes)" tem como data estimada de conclusão dezembro de 2022.

As estatinas são inibidores seletivos da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), a enzima fundamental na síntese do colesterol (COL). Esta inibição leva a uma redução do COL intracelular, com subsequente ativação da transcrição da proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis tipo 2 (SREBP-2), que promove genes que codificam a síntese do recetor das LDL (1). Este recetor aumenta a taxa de catabolismo das lipoproteínas com apolipoproteína B-100 (ApoB), diminuindo assim o C-LDL, o colesterol não-HDL e as ApoB plasmáticas. Existem consideráveis diferenças entre as estatinas no que concerne às propriedades farmacocinéticas, ao coeficiente de hidrofobicidade, à via de metabolização, à semi-vida plasmática e à eficácia na redução lipídica. Em média, baixam o C-LDL de 18 a 55%, aumentam o C-HDL de 5 a 15% e reduzem os triglicéridos de 7 a 30%. A necessidade de metas mais agressivas na redução do C-LDL tem determinado a utilização de estatinas de primeira geração em doses mais elevadas, ou de fármacos mais recentes e mais efetivos. Atualmente a rosuvastatina e a atorvastatinas são as estatinas mais potentes disponíveis no mercado. Apesar das potenciais interações entre as estatinas e alguns fármacos de uso comum na prática clínica, os efeitos adversos são relativamente raros, tanto a nível hepático como muscular, sendo dose dependentes.

A ezetimiba e o seu principal metabolito inibem a absorção intestinal do COL (tanto o biliar quanto o proveniente da dieta) e dos esteróis vegetais, tendo como principal alvo de ação um mediador crítico da absorção do COL, a proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), existente no epitélio das células intestinais (5), mas também nos hepatócitos. A redução da absorção intestinal de COL tem como consequência uma diminuição do seu aporte para o fígado pelos remanescentes das quilomicras, o que estimula a expressão de genes hepáticos que regulam a expressão do recetor das LDL e a biossíntese de COL. Consequentemente, há uma maior expressão dos recetores hepáticos das LDL, o que aumenta a depuração do C-LDL plasmático, mas também um aumento compensatório na síntese de COL pelos hepatócitos. A ezetimiba é usada sobretudo em associação com as estatinas; a dupla inibição da absorção e da síntese do colesterol através da co-administração da ezetimiba e de uma estatina proporciona uma redução média adicional do C-LDL de 23 a 24% (7, 8). No estudo Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes (IMPROVE-IT), observou-se que a associação ezetimiba/sinvastatina resultou na redução progressiva dos níveis de C-LDL

e menos eventos CV, com uma redução de riscos relativo e absoluto de 6% e 2%, respetivamente, e um NNT de 50.

Os anticorpos monoclonais da PCSK9 são uma terceira linha de opção terapêutica na maioria das recomendações, estando indicados para indivíduos com um perfil de risco muito alto ou alto, com C-LDL acima dos objetivos recomendados, apesar de estarem a tomar estatina na dose máxima tolerada e ezetimiba. A sua disponibilização obedece a critérios rígidos definidos pelo Infarmed, não sendo utilizados na prática clínica corrente.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Comissão avaliou o benefício adicional de ácido bempedoico no “tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba; isoladamente nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba; nos doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de ácido bempedoico mais ezetimiba. As Tabelas 2 e 3 mostram os termos de comparação, respetivamente, nas subpopulações 1 e 2.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba (sub-população 1)	Ácido bempedoico + Terapêutica hipolipidemiante maximizada* (inclui ezetimiba)	Terapêutica hipolipidemiante maximizada* (inclui ezetimiba)
Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas (sub-população 2)	Ácido bempedoico + Terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (inclui ezetimiba)	Terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (inclui ezetimiba)
Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, nos doentes que já são tratados com a... [+] combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina	Não aplicável**	Não aplicável**

*Para definição de terapêutica hipolipidemiante maximizada ver pontos 2,5 e 2.6;

**Ácido bempedoico não está disponível pelo que transição para combinação de comprimido único não é possível

Tabela 2: termos de comparação (sub-população 1)

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Ácido bempedoico</u></p> <p>Posologia: A dose recomendada é um comprimido revestido por película de 180 mg tomado uma vez por dia.</p> <p><u>Ezetimiba</u></p> <p>Posologia: a dose recomendada é um comprimido de 10 mg uma vez por dia</p> <p>Duração do tratamento: Longo prazo.</p> <p>Acresce-se a terapêutica com estatinas e outros hipolipidemiantes maximizada.</p>
	Medicamento comparador	Terapêutica com estatinas e outros hipolipidemiantes maximizada (inclui ezetimiba).
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

Tabela 3: termos de comparação (sub-população 2)

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Ácido bempedoico</u></p> <p>Posologia: A dose recomendada é um comprimido revestido por película de 180 mg tomado uma vez por dia.</p> <p><u>Ezetimiba</u></p> <p>Posologia: a dose recomendada é um comprimido de 10 mg uma vez por dia</p> <p>Duração do tratamento: Longo prazo.</p>
----------------------	--------------------------	--

	Medicamento comparador	Ezetimiba 10 mg/dia por via oral. Pode incluir estatinas em baixa dose se toleradas e fenofibrato ou benzofibrato
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 4. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 4: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade cardiovascular	9	Crítica
Avaliação da qualidade de vida	9	Crítica
Taxa de enfarte agudo do miocárdio	8	Crítica
Taxa de AVC ou AIT	8	Crítica
Taxa de angina instável com necessidade de hospitalização	8	Crítica
Taxa de revascularização coronária	7	Crítica
Taxa de isquemia das extremidades	7	Crítica
Variação dos níveis de c-LDL	6	Importante
Variação nos níveis de colesterol não HDL	4	Importante
Variação nos níveis de c-HDL	4	Importante
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica

Eventos adversos	5	Importante
------------------	---	------------

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os *Clinical Study Report* dos estudos 1002FDC-053² e CLEAR Tranquility (1002-048)³.

Embora o estudo 1002FDC-053 pudesse servir de suporte ao benefício adicional de ácido bempedóico mais ezetimiba na população de doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (sub-população 1), o estudo apresentava importantes limitações.

O estudo 1002FDC-053 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 12 semanas de duração, que incluiu 382 doentes, com 18 ou mais anos, com doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou múltiplos fatores de risco cardiovascular, medicados com ‘dose máxima tolerada de estatinas’, que apresentavam um valor de LDL-colesterol igual ou superior a 100 mg/dL (no caso de doença cardiovascular aterosclerótica e/ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou igual ou superior a 130 mg/dL (na presença de vários fatores de risco cardiovascular), que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:2:1 para receberem, por via oral uma vez por dia, ácido bempedóico 180 mg mais ezetimiba 10 mg (n= 108), ácido bempedóico 180 mg (n= 110), ezetimiba 10 mg (n= 109), ou placebo (n= 55), continuando a receber o tratamento prévio com estatinas, e avaliou a variação entre o basal e a semana 12 nos níveis de LDL-colesterol. Contudo, trata-se de um estudo de curta duração, com um pequeno número de doentes, e que incluiu uma população mista (prevenção primária e prevenção secundária), não sendo adequado para avaliar separadamente o benefício do tratamento em cada uma destas duas sub-populações. Embora os critérios de inclusão refiram que os doentes tinham de estar medicados há 4 semanas com ‘doses máximas toleradas de estatinas’, (a definição de doses máximas toleradas de estatinas foi deixada ao critério do investigador, sem nenhum critério definido por protocolo), basalmente, 27,7% dos doentes não faziam qualquer estatina e 35,1% estavam medicados com estatinas de baixa ou moderada intensidade (desconhece-se a proporção de doentes medicados com estatinas de baixa intensidade, isoladamente). Este perfil não corresponde ao perfil habitual de uma população tratada com doses máximas toleradas de estatinas, em que a intolerância a tomar diariamente estatinas não ultrapassa os 15 a 20%, sendo que alguns destes doentes ainda toleram estatinas em dias alternados, sugerindo que os doentes não estavam a

receber terapêutica hipolipidemiante maximizada. Como consequência, a intervenção e o comparador utilizados neste estudo não coincidem com a intervenção e comparador de interesse, que eram, respetivamente, ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada (incluindo ezetimiba) e terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente (incluindo ezetimiba). Simultaneamente, trata-se de um pequeno estudo (os braços comparadores com potencial interesse incluíram apenas 217 doentes), com um curto período de seguimento (12 semanas). Outra limitação importante do estudo resulta do facto de não reportar o efeito do tratamento sobre nenhuma das medidas de resultado relevantes. Assim, não foi possível comparar o efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, enfarte agudo do miocárdio, AVC ou AIT, angina instável com necessidade de hospitalização, revascularização coronária, ou isquémia das extremidades. Por estes motivos este estudo foi considerado não informativo para a tomada de decisão e não foi incluído na avaliação.

Embora o estudo CLEAR Tranquility pudessem servir de suporte ao benefício adicional de ácido bempedoico mais ezetimiba na população de doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas (sub-população 2), o estudo apresentava importantes limitações.

O estudo CLEAR Tranquility (1002-048)⁵ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 12 semanas de duração, que incluiu 269 doentes, com 18 ou mais anos, que apresentavam uma história de intolerância às estatinas, com LDL-colesterol igual ou superior 70 mg/dL, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ácido bempedoico 180 mg/dia (n= 181) ou placebo (n= 88), ambos em combinação com ezetimiba 10 mg/dia, e avaliou a variação entre o basal e a semana 12 nos níveis de LDL-colesterol. Não é referido nos critérios de inclusão a existência de fatores de risco cardiovascular ou de doença cardiovascular aterosclerótica, pelo que este estudo não inclui uma população de alto risco cardiovascular pelo que o alvo de LDL-colesterol inferior a 70 mg/dL não é aplicável. Outra limitação importante resulta do facto de não reportar o efeito do tratamento sobre nenhuma das medidas de resultado relevantes. Adicionalmente trata-se de um pequeno estudo, com um curto período de seguimento. Por este motivo este estudo foi considerado não informativo para a tomada de decisão e não foi incluído na avaliação.

Não foi submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação.

7. Qualidade da evidência submetida

Como os estudos submetidos foram considerados não informativos para a tomada de decisão, a qualidade da evidência não foi avaliada.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de ácido bempedóico no “tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba; isoladamente nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba; nos doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedóico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ácido bempedóico mais ezetimiba em três sub-populações: Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba (sub-população 1), em que a intervenção era ácido bempedóico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada (Inclui ezetimiba), e o comparador era terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente (inclui ezetimiba); adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas (sub-população 2), em que a intervenção era ácido bempedóico mais terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (inclui ezetimiba), e o comparador era terapêutica hipolipidemiante que não estatinas (inclui ezetimiba); e doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedóico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina (subpopulação 3). Em relação à subpopulação 3, a Comissão considerou que, como o ácido bempedóico não está disponível transição para combinação de comprimido único não é possível, tendo decidido não avaliar esta indicação.

O TAIM submeteu os Clinical Study Report dos estudos CLEAR Tranquility (1002-048)² e 1002FDC-0533.

Embora o estudo 1002FDC-053 pudesse servir de suporte ao benefício adicional de ácido bempedóico mais ezetimiba na população de doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina (sub-população 1), o estudo apresentava importantes limitações.

O estudo 1002FDC-053 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 12 semanas de duração, que incluiu 382 doentes, com 18 ou mais anos, com doença cardiovascular aterosclerótica, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, ou múltiplos fatores de risco cardiovascular, medicados com 'dose máxima tolerada de estatinas', que apresentavam um valor de LDL-colesterol igual ou superior a 100 mg/dL (doença cardiovascular aterosclerótica e/ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica), ou igual ou superior a 130 mg/dL (na presença de vários fatores de risco cardiovascular), que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:2:1 para receberem, por via oral uma vez por dia, ácido bempedóico 180 mg mais ezetimiba 10 mg (n= 108), ácido bempedóico 180 mg (n= 110), ezetimiba 10 mg (n= 109), ou placebo (n= 55), continuando a receber o tratamento prévio com estatinas, e avaliou a variação entre o basal e a semana 12 nos níveis de LDL-colesterol. Contudo, trata-se de um estudo de curta duração, com um pequeno número de doentes, e que incluiu uma população mista (prevenção primária e prevenção secundária), não sendo adequado para avaliar separadamente o benefício do tratamento em cada uma destas duas sub-populações. Embora os critérios de inclusão refiram que os doentes tinham de estar medicados há 4 semanas com 'doses máximas toleradas de estatinas', (a definição de doses máximas toleradas de estatinas foi deixada ao critério do investigador, sem nenhum critério definido por protocolo), basalmente, 27,7% dos doentes não faziam qualquer estatina e 35,1% estavam medicados com estatinas de baixa ou moderada intensidade (desconhece-se a proporção de doentes medicados com estatinas de baixa intensidade, isoladamente). Este perfil não corresponde ao perfil habitual de uma população tratada com doses máximas toleradas de estatinas, em que a intolerância a tomar diariamente estatinas não ultrapassa os 15 a 20%, sendo que alguns destes doentes ainda toleram estatinas em dias alternados, sugerindo que os doentes não estavam a receber terapêutica hipolipidemiante maximizada. Como consequência, a intervenção e o comparador utilizados neste estudo não coincidem com a intervenção e comparador de interesse, que eram, respetivamente, ácido bempedóico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada (incluindo ezetimiba) e terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente (incluindo ezetimiba). Simultaneamente, trata-se de um pequeno estudo (os braços comparadores com potencial interesse incluíram apenas 217 doentes), com um curto período de seguimento (12 semanas). Outra limitação importante do estudo resulta do facto de não reportar o efeito do tratamento sobre nenhuma das

medidas de resultado relevantes. Assim, não foi possível comparar o efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, enfarte agudo do miocárdio, AVC ou AIT, angina instável com necessidade de hospitalização, revascularização coronária, ou isquemia das extremidades. Por estes motivos este estudo foi considerado não informativo para a tomada de decisão e não foi incluído na avaliação.

Embora o estudo CLEAR Tranquility pudesse servir de suporte ao benefício adicional de ácido bempedoico mais ezetimiba na população de doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas (sub-população 2), o estudo apresentava importantes limitações.

O estudo CLEAR Tranquility (1002-048)⁵ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 12 semanas de duração, que incluiu 269 doentes, com 18 ou mais anos, que apresentavam uma história de intolerância às estatinas, com LDL-colesterol igual ou superior 70 mg/dL, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ácido bempedoico 180 mg/dia (n= 181) ou placebo (n= 88), ambos em combinação com ezetimiba 10 mg/dia, e avaliou a variação entre o basal e a semana 12 nos níveis de LDL-colesterol. Não é referido nos critérios de inclusão a existência de fatores de risco cardiovascular ou de doença cardiovascular aterosclerótica, pelo que este estudo não se enquadra nem em prevenção primária, nem em prevenção secundária. Adicionalmente trata-se de um pequeno estudo, com um curto período de seguimento, não sendo relevante para a presente avaliação.

Assim, a Comissão concluiu que não foi submetido nenhum estudo relevante para a presente avaliação, não tendo sido possível avaliar como é que o ácido bempedoico mais ezetimiba se compara com os comparadores selecionados nas populações de interesse.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de ácido bempedoico mais ezetimiba no “tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba; isoladamente nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba; nos doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina”.

Nustendi (ácido bempedóico + ezetimiba)

Recomenda-se que o ácido bempedoico mais ezetimiba não seja compartilhado nesta indicação.

Foi efetuada esta recomendação por não ter sido possível avaliar como é que ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada (incluindo ezetimiba) se compara com terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente (incluindo ezetimiba), em nenhuma das sub-populações definidas na matriz de avaliação.

10. Avaliação económica

N/A

11. Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de ácido bempedoico mais ezetimiba no “tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) ou dislipidemia mista, em combinação com uma estatina nos doentes que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina associada a ezetimiba; isoladamente nos doentes intolerantes a estatinas ou para quem as estatinas sejam contraindicadas e que não conseguem alcançar valores-alvo de LDL-C apenas com a ezetimiba; nos doentes que já são tratados com a combinação de ácido bempedoico e ezetimiba em comprimidos separados, com ou sem estatina”.

Recomenda-se que o ácido bempedoico mais ezetimiba não seja compartilhado nesta indicação.

Foi efetuada esta recomendação por não ter sido possível avaliar como é que ácido bempedoico mais terapêutica hipolipidemiante maximizada (incluindo ezetimiba) se compara com terapêutica hipolipidemiante maximizada isoladamente (incluindo ezetimiba), em nenhuma das sub-populações definidas na matriz de avaliação.

12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Ácido bempedoico). INFARMED IP. 21 de Setembro de 2021

Nustendi (ácido bempedóico + ezetimiba)

Clinical Study Report. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of bempedoic acid 180 mg + ezetimibe 10 mg fixed dose combination compared to bempedoic acid, ezetimibe, and placebo alone in patients treated with maximally tolerated statin therapy (1002FDC-053). 8 January 2019

Clinical Study Report. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicenter study to evaluate efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) 180 mg/day as add-on to ezetimibe therapy in patients with elevated LDL-C on low dose or less than low dose statins (1002-048 CLEAR Tranquility)