

Nota Técnica 1538

Data de conclusão: 02/01/2020 10:53:24

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 5ª VF de Porto Alegre

Tecnologia 1538

CID: I70.9 - Aterosclerose generalizada e a não especificada

Diagnóstico: Aterosclerose

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): A parte autora apresenta laudo médico afirmando que o paciente é portador de doença aterosclerótica e que o não uso do medicamento solicitado poderá levar a “piora da doença aterosclerótica grave da paciente com risco de infarto agudo do miocárdio ou óbito”. Além disso, no mesmo laudo é colocado que o uso deve ser urgente “(...) pois a doença está avançando mesmo com o melhor tratamento atualmente disponível”. O paciente vem em uso de sinvastatina 40 mg por dia (tratamento disponível pelo SUS) e, segundo informado pelo médico prescritor apresenta níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês low density lipoproteins) de 81 mg/dL (em 18/07/2019) e de 54 mg/dL (em 10/10/2019). Além disso, o paciente não apresenta diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigótica (doença genética rara para qual o evolocumabe foi testado) e apresentou um acidente vascular cerebral (AVC) no passado e agora apresenta doença arterial periférica grave.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Evolocumabe

Via de administração: Via subcutânea

Posologia: Evolocumabe 140mg, aplicar 1 ampola, por via subcutânea de 2/2 semanas, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Evolocumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde todos esses fármacos estão disponíveis para tratamento dessa condição: atorvastatina cálcica, fluvastatina, lovastatina, pravastatina sódica, sinvastatina, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, genfibrozila e ácido nicotínico (2).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Evolocumabe

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: 140 MG/ML SOL INJ C

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 901,61

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Evolocumabe

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 901,61

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Evolocumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Essa classe de medicamentos foi avaliada em revisão sistemática da literatura realizada pela Cochrane Database of Systematic Reviews (9). Nesta revisão sistemática foram incluídos 20 estudos e um total de 67.237 participantes. Em relação aos fármacos, 12 estudos utilizaram alirocumabe, 3 bococizumab, 1 RG7652 e 4 evolocumabe. Os comparadores foram placebo (13 estudos), ezetimibe (2 estudos) e ezetimibe e estatinas (5 estudos). Quando comparado com placebo, os inibidores da PCSK9 diminuíram os níveis séricos de LDL-C em 53,8% (IC95% 58,6 a 49,0%) em 24 semanas. Em relação a incidência de eventos cardiovasculares, estes medicamentos comparados a placebo diminuíram também o risco com razão de chance (RC) de 0,86 (IC95% 0,80 a 0,92), porém com efeito discreto ou ausente para o desfecho mortalidade (RC 1,02 IC95% 0,91 a 1,14). A incidência de eventos adversos, por sua vez, foi maior no grupo de pacientes que usaram inibidores do PCSK9: RC 1,08 IC95% 1,04 a 1,12).

Apenas um ensaio clínico randomizado avaliou desfechos clínicos como desfecho primário do evolocumabe (10). Nesse estudo, 27.564 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e colesterol LDL acima de 70 mg/dL e já em uso de estatinas de alta potência foram randomizados para evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg ao mês) ou placebo. No seguimento médio de 2,2 anos, os autores observaram uma redução de 15% (IC 8% a 21%) no desfecho composto de mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana, com NNT para este desfecho de 67 por 2,2 anos. Esse estudo apresenta alguns potenciais vieses: o laboratório produtor foi patrocinador e colaborou com o desenho do estudo, bem como foi responsável pela coleta dos dados; a posologia do medicamento foi definida de acordo com a preferência do paciente (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg por mês), o que é algo pouco usual. Não ficou claro no estudo qual foi a dose mais utilizada do medicamento. Além disso, o fato de ter sido usado um desfecho primário composto que incluiu eventos com diferentes pesos hierárquicos (por exemplo, mortalidade cardiovascular e hospitalização por angina instável) é uma limitação importante.

Cabe ressaltar que o paciente para o qual o medicamento está sendo pleiteado não está em

uso de estatina de alta potência e mesmo assim está com níveis de LDL (54 mg/dL) menores do que os necessários para entrada neste estudo (70 mg/dL), ou seja, está apresentando uma resposta adequada ao tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: O evolocumabe é um medicamento que foi registrado em abril de 2016 na ANVISA para tratamento da dislipidemia. Este medicamento explora um mecanismo de ação diferente dos demais disponíveis para controle da hiperlipidemia. Atua inibindo a ligação entre a molécula PCSK9 e o receptor hepático de LDL-C, dessa forma aumenta o clearance deste último pelo fígado.

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

Conclusão

Tecnologia: Evolocumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O evolocumabe é um medicamento que foi avaliado somente por um estudo de desfechos clinicamente relevantes sugerindo benefícios no contexto clínico da solicitação, sendo ainda um estudo com potenciais vieses. Além disso, o paciente em questão não apresenta os critérios de inclusão do referido estudo e apresenta uma boa resposta ao tratamento atual não havendo indicação do uso deste medicamento baseado na melhor evidência disponível.

Outro ponto que cabe ressaltar é que o evolocumabe é um medicamento relativamente novo, o que faz com que a segurança em médio e longo prazos ainda não esteja completamente estabelecida.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837–47.

2 - Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Disponível em

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Dislipidemia_CP04_2019.pdf

3 - Cholesterol Treatment Trialists' (CTT), Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.

4 -Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a metaanalysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011 June;32(11):1409–15.

5 - Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K,

et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1658–69.

6 - Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*. 2011 June 22;305(24):2556–64.

7 - Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2008–24.

8 - CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica: Relatório de Recomendação, Jan 2018.[Internet]. Ministério da Saúde, 2018[acesso em 12 set 2018]. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Evolocumabe_CP01_2018.pdf

9 - Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 28;4:CD011748.

10 - Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713–22.

11 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance [TA394]. Published date: 22 June 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>.

12 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Evolocumab. Disponível em <https://www.cadth.ca/repatha>.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS/UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para a prescrição

A parte autora apresenta laudo médico afirmando que o paciente é portador de doença aterosclerótica e que o não uso do medicamento solicitado poderá levar a “piora da doença aterosclerótica grave da paciente com risco de infarto agudo do miocárdio ou óbito”. Além disso, no mesmo laudo é colocado que o uso deve ser urgente “(...) pois a doença está avançando mesmo com o melhor tratamento atualmente disponível”. O paciente vem em uso de sinvastatina 40 mg por dia (tratamento disponível pelo SUS) e, segundo informado pelo médico prescritor apresenta níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês low density lipoproteins) de 81 mg/dL (em 18/07/2019) e de 54 mg/dL (em 10/10/2019). Além disso, o paciente não apresenta diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homozigótica (doença genética rara para qual o evolocumabe foi testado) e apresentou um acidente vascular cerebral (AVC) no passado e agora apresenta doença arterial periférica grave. Portanto, a tecnologia deve ser avaliada no contexto de um paciente sem hipercolesterolemia genética, em prevenção secundária (o paciente já apresentou evento cardiovascular prévio) e com uma resposta adequada (LDL menor que 70 mg/dL) a estatina de moderada potência.

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, pelo desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas

partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C, do inglês low density lipoproteins cholesterol), o LDL-C foi associado com desenvolvimento de doença cardiovascular (1, 2). Apesar dos níveis de LDL-C apresentarem correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, pode-se dizer que não existe um valor normal de LDL-C, mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já demonstram benefícios. Atualmente, níveis de LDL-C maiores de 100 mg/dL parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos; níveis menores de 100 mg/dL são considerados alvo terapêutico para a maioria dos indivíduos com risco cardiovascular elevado, não significando que tais níveis os isentem desse risco. Apesar de alguns trabalhos sugerirem terapia hipolipemiante agressiva em pacientes de muito alto risco cardiovascular (3), as evidências são conflitantes. Os resultados da terapia agressiva (LDL-C alvo de 70 mg/dL) não demonstraram benefício sobre mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular (3, 4). Os estudos apontam para uma redução da incidência de IAM, mas também para uma maior taxa de eventos adversos, com elevação de enzimas hepáticas, miopatia, aumento da incidência de diabetes e abandono de tratamento (4, 5, 6). Cabe ressaltar que não existe disponível na literatura nenhum ensaio clínico randomizado de qualidade aceitável que teve como objetivo testar diferentes alvos de colesterol com tratamento medicamentoso ou não medicamentoso.

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade. Os fármacos do grupo das estatinas foram os primeiros a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. Várias publicações podem ser encontradas nos últimos anos, entre as quais metanálises confirmando o benefício do uso das estatinas em várias populações diferentes. Uma das mais recentes dentre estas metanálises foi publicada em 2016 e veio somente corroborar os dados já existentes a respeito do benefício do uso de estatinas na mortalidade, com benefício maior nas populações de mais alto risco cardiovascular (7). Essa classe de fármacos está amplamente disponível no SUS com diferentes representantes, conforme citado abaixo.

6.2 Custo

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total (ano)
EVOLOCUMABE	140 MG/ML INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN APLIC	SOL26 ampolas/ano	R\$ 901,61	R\$ 23.441,86

*Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 18%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15, de 21 de setembro de 2018, o CAP é de 20,16%..

Não encontramos estudo econômico levando em consideração a realidade brasileira. O relatório do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico implementou este medicamento para pacientes com LDL > 190 mg/dL não controlados com demais terapias e sem eventos prévios ou > 130 mg/dL para pacientes com eventos prévios que não toleraram ou não responderam a outras intervenções. Essa implementação foi condicionada ao compromisso do fabricante de fornecer acesso a um

programa de treinamento para aplicação (custo de £84,00), bem como desconto para a aquisição pelo paciente. A dose recomendada foi de 140 mg a cada 2 semanas (11). A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá deliberou que o evolucumabe estaria indicado para o tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar que não tenham atingido níveis desejados de LDL com doses máximas de estatina, e que o mesmo não estaria indicado para pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular (12).