

Nota Técnica 27179

Data de conclusão: 18/02/2021 11:38:17

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 27179

CID: E78.2 - Hiperlipidemia mista

Diagnóstico: I25.8 Outras formas de doença isquêmica crônica do coração e E78.2 Dislipidemia familiar mista.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e relato de resultado de ergometria.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Alirocumabe

Via de administração: SUBCUTÂNEA

Posologia: Alirocumabe 75mg uso contínuo tomar 1 ampola subcutânea a cada 15 dias.

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: Alirocumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis no SUS fármacos da classe das estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina) e dos fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato e genfibrozila); além do ácido nicotínico (1).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Alirocumabe

Laboratório: SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

Marca Comercial: Praluent®

Apresentação: Alirocumabe 75 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + CAN APLIC

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Alirocumabe

Dose Diária Recomendada: 75mg/dia (1 amp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Alirocumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O alirocumabe é um medicamento da classe dos Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9). Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a PCSK9 de plasma livre, promovendo degradação desta enzima. Como resultado, menos PCSK9 livre está disponível no plasma para se ligar ao receptor LDL, aumentando a capacidade do fígado de depurar o LDL, resultando em menores níveis séricos desta proteína (8,9).

O ODYSSEY LONG TERM foi um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, multinacional, conduzido em 320 locais em 27 países em toda a África, Europa e América do Norte e do Sul (9). Neste estudo, pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou com doença cardíaca coronária estabelecida cujo nível sérico de LDL fosse de 70mg/dL ou mais e estivessem em tratamento com altas doses de estatina com ou sem outra terapia hipolipemiante, eram elegíveis para serem randomizados em uma proporção de 2:1 para receber 150mg de alirocumabe (N=1553) ou placebo (N=788), de forma duplo-cega, a cada 2 semanas por 78 semanas. O desfecho primário foi a alteração percentual dos níveis de LDL desde o início do seguimento até a semana 24, aferido em 61% no grupo do alirocumabe e 0,8% no grupo placebo, apresentando uma diferença de 61,9% ($P < 0,001$). Se considerados aqueles cujos níveis de LDL eram de 160mg/dL ou mais, ao início do seguimento, esta diferença foi de 41,3%. Entretanto, não foi observada diferença na ocorrência de eventos cardiovasculares (desfecho composto por mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana) entre os grupos, considerados até 10 dias após a última aplicação do alirocumabe ($P = 0,68$). Quanto à segurança, o grupo alirocumabe, em comparação com o grupo placebo, teve taxas mais altas de reações no local da injeção (5,9% vs. 4,2%), mialgia (5,4% vs. 2,9%), eventos neurocognitivos (1,2% vs. 0,5%) e eventos oftalmológicos (2,9% vs. 1,9%). Ao final, a taxa de descontinuação devido a problemas relacionados à segurança do tratamento foi de 28,3% no grupo alirocumabe e 24,5% no grupo placebo. É digno de nota que este foi um estudo financiado pelo laboratório farmacêutico produtor do alirocumabe. 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), o que configura uma limitação importante. Complementarmente, a classe dos PCSK9 foi avaliada em revisão sistemática da literatura realizada pela Cochrane Database of Systematic Reviews (10). Nesta revisão sistemática foram incluídos 20 estudos e um total de 67.237 participantes. Em relação aos fármacos, 12 estudos utilizaram alirocumabe, 3 bococizumabe, 1 RG7652 e 4 evolocumabe. Os comparadores foram placebo (13 estudos), ezetimibe (2 estudos) e ezetimibe e estatinas (5 estudos). Quando comparados 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; já quando comparados com o ezetimibe associado à estatinas, a diminuição do LDL foi de 39% (IC95% 56,15 a 22,26%). 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 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).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: Alirocumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O alirocumabe demonstra benefício em termos de redução dos níveis séricos de LDL, entretanto com resultados controversos no que se refere ao benefício clínico, de redução de eventos cardiovasculares. Ademais, trata-se de uma tecnologia custosa; agências internacionais recomendam seu uso apenas mediante oferta de desconto por parte do fabricante.

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 homocigótica: 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 - Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25773378.

10 - 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.

11 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia Technology appraisal guidance [TA393]. Published date: 22 June 2016. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>.

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

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de dislipidemia familiar mista, além de cardiopatia isquêmica grave, necessitando do uso combinado de hipolipemiantes para o controle dos níveis séricos de LDL (do inglês, low-density lipoprotein). Submetido à implante de 5 stents coronários e cirurgias de revascularização miocárdica desde os seus 41 anos (2001), com colocação de pontes miocárdicas e de safena. Em teste ergométrico realizado em 2017 apresentou alterações isquêmicas ao esforço. Apesar do uso de atorvastatina 80mg, fenofibrato 250mg e ezetimiba 10mg apresentava LDL entre 130 e 180mg/dL. Frente ao caso, teve prescrição de alirocumabe 75mg para uso combinado aos agentes supracitados, tecnologia que teve acesso via pleito judicial deferido aos primeiros meses de 2018, quando iniciou o tratamento. Foi tentado contato telefônico com a médica assistente para esclarecer quanto aos níveis séricos de LDL alcançados após início da terapia com alirocumabe, mas sem sucesso. Atualmente, reavalia-se o deferimento.

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), foi associado com desenvolvimento de doença cardiovascular (1,2).

Apesar dos níveis de LDL apresentarem correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, pode-se dizer que não existe um valor normal de LDL, mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já demonstram benefícios. Atualmente, níveis de LDL 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 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 infarto agudo do miocárdio (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).

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 na redução da mortalidade, sendo mais acentuado nas populações de mais alto risco cardiovascular (7). Além desta estão disponíveis no mercado os fibratos, ácido nicotínico, ezetimiba e, mais recentemente, os Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9), como ao alirocumabe.