

# Nota Técnica 83500

Data de conclusão: 06/07/2022 18:54:14

## Paciente

---

**Idade:** 56 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Passo Fundo/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Passo Fundo

## Tecnologia 83500

---

**CID:** E78 - Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias

**Diagnóstico:** Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** EVOLOCUMABE

**Via de administração:** SC

**Posologia:** Rapatha 140mg/mL, solução injetável (2un de 1mL) Bergamo uso contínuo, aplicar 140mg (1mL) subcutâneo a cada 15 dias

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** dia(s)

**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?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** EVOLOCUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 1.747,68

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** EVOLOCUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo: -**

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia: EVOLOCUMABE**

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O evolocumabe é um medicamento da classe dos Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9). Este medicamento explora um mecanismo de ação diferente dos demais disponíveis para o 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, reduzindo seus níveis séricos.

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% (IC95% 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, como principal limitação do estudo cabe destacar que foi usado um desfecho primário composto que incluiu eventos com diferentes pesos hierárquicos (por exemplo, mortalidade cardiovascular e hospitalização por angina instável), tornando difícil a interpretação dos resultados clínicos obtidos.

Após consulta à tabela CMED e considerando os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano do tratamento.

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). A CONITEC avaliou o uso de evolucumabe para pacientes com hipercolesterolemia familiar homocigota, uma doença que se caracteriza por níveis extremamente elevados de colesterol total (usualmente acima de 500 mg/dL) e morte cardíaca precoce (condição então potencialmente de maior risco que a hipercolesterolemia apresentada pela paciente a qual essa nota se refere) (8). Estimou-se que mesmo para esse grupo de pacientes de alto risco a razão de custo efetividade incremental seria de 502.666,00 reais por QALY ganho, valor extremamente elevado, também o impacto orçamentário seria elevado mesmo com uso restrito.

Os membros da CONITEC, em 02/08/2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS do evolucumabe para tratamento de hipercolesterolemia familiar homocigótica, decisão formalizada pela Portaria nº 73, de 12 de dezembro de 2018.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** controle do colesterol LDL, potencial impacto sobre eventos cardiovasculares mas com incerteza quanto ao impacto sobre eventos cardiovasculares e portanto quanto ao benefício clínico.

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** EVOLOCUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Embora exista evidência de que o evolucumabe contribui com redução de níveis de LDL, trata-se de um medicamento que foi avaliado somente por um estudo de desfechos clinicamente relevantes, e cuja análise principal avaliou desfechos composto, limitando a avaliação do impacto sobre desfechos duros. Ainda, agências de avaliação de tecnologias apenas recomendaram o uso do fármaco apenas para subgrupos de pacientes de alto risco, e após negociação de preço. Também no Brasil, mesmo quando avaliado como tratamento para condição clínica que apresenta maior risco de eventos cardiovasculares do que a condição da parte autora, a CONITEC recomendou a não incorporação do medicamento no SUS, citando elevada RCEI e alto impacto orçamentário.

**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](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](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:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudo médico, a paciente tem diagnóstico de dislipidemia mista, além de cardiopatia isquêmica grave, tendo apresentado múltiplos eventos prévios

(ocorrência de infartos do miocárdio com necessidade de angioplastias, com primeiro evento aos 43 anos). O laudo descreve que a paciente não tolerou múltiplos esquemas com estatinas, e no momento faz uso de ezetimibe, porém segue com LDL fora do alvo terapêutico para pacientes de alto risco cardiovascular. Laudo de exame laboratorial de janeiro de 2022 traz colesterol total de 168mg/dL, LDL de 108mg/dL e HDL de 37mg/dL, além de triglicérides de 123mg/dL.

A hipercolesterolemia, ou 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), 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 o alcance de 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.