

Nota Técnica 88466

Data de conclusão: 04/08/2022 17:40:50

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 88466

CID: I20.0 - Angina instável

Diagnóstico: Angina instável, Hipercolesterolemia pura

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: evolocumabe 140mg 1 cp ampola subcutânea a cada 15 dias

Uso contínuo? -

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: 969,01

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, disponível na 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 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 (11). 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, e 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 em abril de 2022 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 (12). 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 (13).

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) (9). 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 clinicamente relevantes, e portanto quanto ao benefício clínico real.

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 quanto a desfechos clinicamente relevantes, e cuja análise principal avaliou desfecho 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. Embora compreenda-se a busca por um fármaco no contexto de intolerância a estatinas apresentada pela parte autora, entendemos que com as evidências disponíveis na literatura não é possível afirmar que evolucumabe satisfaz critérios de efetividade e custo-efetividade que justifiquem sua utilização custeada por recursos públicos escassos.

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 - Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*. 2017 Feb;37(2):173-178.

9 - 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

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 - 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.

12 - 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>.

13 - 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: A parte autora informa ter realizado angioplastia em abril de 2021 decorrente de doença cardíaca isquêmica. Após, foram prescritas estatinas para redução de níveis de colesterol, inicialmente atorvastatina 40mg, tendo decorrido um quadro de hepatite aguda medicamentosa. O laudo informa que foram realizadas tentativas de tratamento com rosuvastatina, pitavastatina e ezetimibe, todas cursando com alterações de provas hepáticas. Há ainda a informação de que mesmo com mudanças de estilo de vida, a paciente ainda apresenta níveis elevados de colesterol LDL.

Em pedido para complementação de informações, foram feitos questionamentos para o prescritor referentes a uso de medicações prévias e atuais. Em retorno, foi informado que paciente fez uso de atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, determinando aumento das enzimas hepáticas de mais de 4x o valor de referência. Neste contato, não foi citado uso prévio de ezetimibe, o que diverge do primeiro laudo; não ficou claro se com o uso de ezetimibe, medicação de outra classe farmacológica, a paciente apresentou as mesmas alterações.

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.

A hepatotoxicidade é efeito adverso incomum relacionado com o uso das estatinas. Em revisão publicada recentemente, foram analisados estudos avaliando a hepatotoxicidade relacionada ao uso de estatinas realizados nos Estados Unidos, Suécia e Espanha. O tipo mais comum de hepatotoxicidade foi celular (aumento de transaminases, e não de bilirrubinas); as estatinas foram a classe medicamentosa mais frequentemente associada com insuficiência hepática crônica. Atorvastatina e simvastatina foram as estatinas mais comumente implicadas com dano hepático em todas as séries, o que poderia ser explicado pelo fato de serem as estatinas mais frequentemente prescritas (8).