# Nota Técnica 89462

Data de conclusão: 10/08/2022 17:00:16

## Paciente

**Idade:** 64 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:** Justiça Federal

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

## Tecnologia 89462

**CID:** E78.2 - Hiperlipidemia mista

**Diagnóstico:** Hiperlipidemia mista, Doença isquêmica crônica do coração

**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:** ALIROCUMABE

**Via de administração:** SC

**Posologia:** alirocumabe 75 mg contínuo. Aplicar 1 ampola subcutânea 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:** 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 (2).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** ALIROCUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 986,60

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** ALIROCUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

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

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** ALIROCUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O alirocumabe é um medicamento da classe dos inibidores da PCSK9. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a PCSK9, 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 lipoproteína (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 70 mg/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 150 mg 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 160 mg/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 inibidores da 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 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).
O Alirocumabe é comercializado, no Brasil, pela farmacêutica Sanofi-Aventis, sob o nome

comercial Praluent®, disponível na forma farmacêutica de solução para injeção subcutânea nas concentrações de 75 e 150 mg. Em consulta à tabela CMED em maio de 2022 e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de tratamento para um ano.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, recomenda o alirocumabe para o tratamento da hipercolesterolemia em pacientes com risco cardiovascular muito alto apenas nos casos em que o nível sérico de LDL mantêm-se acima de 130 mg/dL apesar do uso de terapia hipolipemiante otimizada. Ainda, esta recomendação só tem efeito se o laboratório produtor oferecer desconto no preço do produto. De acordo com o relatório apresentado pela agência, para a população de alto risco cardiovascular com LDL acima de 130 mg/dL, a razão custo efetividade incremental (RCEI) quando comparado o tratamento com alirocumabe e estatina mais ezetimiba ao uso de uma estatina e ezetimiba, foi de £ 35.899 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho (11).
A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, recomenda o reembolso do alirocumabe apenas aos casos com hipercolesterolemia heterozigótica familiar confirmada, como terapia adjuvante ao uso de estatinas em dose otimizada e medidas não farmacológicas. Ainda, a agência estimou a razão de custo utilidade incremental (RCUI) comparando o alirocumabe ao tratamento com estatinas, em 124.664 dólares canadenses por QALY ganho, requerendo assim um desconto no valor do produto para que a recomendação pudesse ter efeito (12).
Não encontramos estudo econômico levando em consideração a realidade brasileira.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** controle dos níveis séricos de 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:** 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 e agências de avaliação de tecnologias internacionais apenas recomendaram o uso do fármaco apenas para subgrupos de pacientes de alto risco, e após negociação de preço.

**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_Evolucumabe_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:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** Laudo médico (EVENTO2, LAUDO4) informa que o paciente apresenta dislipidemia mista (CID-10 E 78.2) em uso de atorvastatina 80 mg e fenofibrato 250 mg

fornecidos pelo SUS, porém sem entrar na meta de baixo risco cardiovascular. O paciente é portador de doença cardiovascular estabelecida, miocardiopatia isquêmica (CID-10 I25), já sofreu infarto agudo do miocárdio, com implantação de 2 stents. Além disso, está em uso de marcapasso (CID-10 Z95). Segundo laudo, o paciente está estável porém apresentando LDL aciam de 100 mg/dL. Solicita a associação do medicamento alirocumabe ao regime de medicamentos em uso com o objetivo atingir meta de LDL estabelecida pelo médico assistente.
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 da Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9), como o alirocumabe.