

NOTA TÉCNICA Nº 5073/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5002154-87.2024.4.03.6128
- 1.3. Data da Solicitação: 25/06/2025
- 1.4. Data da Resposta: 03/09/2025
- 1.5. Requerida: SAÚDE PÚBLICA

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 19/11/1967 – 57 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença:
 - Lipodistrofia Parcial Familiar tipo 4 – CID E88.1
 - Diabetes Mellitus – CID E10
 - Hipertensão arterial sistêmica (HAS) - CID I10
 - Esteatose hepática - CID K76.0
 - Obesidade – CID E66
 - Dislipidemia (CLP) com hipertrigliceridemia grave - CID E78.1

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
WAYLIVRA 285 mg/1,5 ml	VOLANESORSENA SÓDICA	1577000030010	Não	Orientação dietética Orientação de atividade física Orientação para cessar etilismo Insulinas Humanas NPH e regular Estatina: Atorvastatina Fibratos: bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, etofibrato	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
WAYLIVRA	WAYLIVRA	PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.	200 MG/ML SOL INJ SC CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML	R\$ 11.0747,75	1 amp cada 15 dias	R\$ 3.433.180,25
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 3.433.180,25		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência agosto de 2025

4.3. Recomendações da CONITEC: sem avaliação

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

As síndromes de lipodistrofia constituem um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados pela ausência completa ou parcial (regional) de tecido adiposo (lipoatrofia). Em alguns desses distúrbios, ocorre acúmulo anormal de gordura em outras regiões do corpo, que não são afetadas pela perda de tecido adiposo. Embora as formas generalizadas de lipodistrofia sejam extremamente raras, algumas síndromes de lipodistrofia parcial são relativamente comuns, mas permanecem pouco reconhecidas. Clinicamente, as características da lipodistrofia grave incluem resistência à insulina grave, hiperglicemia, hipertrigliceridemia grave, doença hepática progressiva e aumento da taxa metabólica. A extensão da perda de gordura correlaciona-se com a gravidade das anormalidades metabólicas. Lipodistrofias adquiridas e congênitas também podem estar associadas a doenças renais com proteinúria e doenças cardiovasculares.

As síndromes de lipodistrofia parcial familiar (LPFP) são caracterizadas pela perda variável de tecido adiposo que ocorre durante a infância, puberdade ou início da idade adulta. Estão associadas a complicações metabólicas e, em alguns casos, a miocardiopatia, distúrbios de condução e insuficiência cardíaca congestiva. As síndromes de lipoatrofia regional podem estar associadas à hipertrofia simultânea de tecido adiposo em áreas não atroficas. As síndromes clínicas de lipodistrofia parcial já foram consideradas raras; no entanto, alguns dados sugerem uma prevalência de aproximadamente 1 em 20.000. Tais descobertas ressaltam a ampla falta de reconhecimento e subdiagnóstico dessas síndromes.

LPFP tipo 4 está associada a uma variante no gene *PLIN1*, que codifica a perilipina 1. A perilipina 1 é um componente necessário das membranas das gotículas lipídicas e é essencial para a lipólise e o armazenamento de lipídios. A LPFP tipo 4 é caracterizada fenotipicamente pela perda de gordura subcutânea das extremidades. Histologicamente, as análises do tecido adiposo dos seis pacientes identificados com essa variante genética mostram pequenos adipócitos com infiltração aumentada de macrófagos e fibrose abundante.

A abordagem de tratamento baseia-se em estudos observacionais e intervencionistas, bem como na experiência clínica. A orientação é geralmente consistente com as diretrizes de prática clínica da Sociedade de Endocrinologia para o manejo da lipodistrofia.

O tratamento inicial dos distúrbios metabólicos associados à lipodistrofia (por exemplo, diabetes, hipertrigliceridemia) é o mesmo que em pacientes sem lipodistrofia.

Existem poucos medicamentos disponíveis especificamente para a lipodistrofia. O tratamento inicial dos distúrbios metabólicos associados à lipodistrofia (por exemplo, hiperglicemia, hipertrigliceridemia) é o mesmo que em pacientes sem lipodistrofia. Metformina e estatinas e/ou fibratos são normalmente prescritas. As tiazolidinedionas ou

outros moduladores do PPARG, que aumentam os níveis de adiponectina, também podem ser benéficos.

Em pacientes com lipodistrofia e diabetes, tanto a metformina quanto as tiazolidinedionas podem reduzir a hiperglicemia e a hiperlipidemia. A insulina, administrada em doses muito elevadas e muitas vezes necessitando de insulinas concentradas, como a U-500, é eficaz, mas pode falhar no controle adequado do diabetes em casos com extrema resistência à insulina. Evidências clínicas muito limitadas sugerem que os agonistas do receptor GLP-1 ou a terapia com inibidores do SGLT2 podem ser benéficos em pacientes com diabetes devido à lipodistrofia parcial familiar.

Um fibrato ou a combinação de um fibrato e uma estatina pode ser administrado para a hipertrigliceridemia, que precisa ser controlada para reduzir o risco de pancreatite, que pode comprometer ainda mais o controle do diabetes.

No caso da hipertrigliceridemia, o manejo de todos os indivíduos com hipertrigliceridemia envolve modificação do estilo de vida e manejo de LDL-Colesterol, não-HDL-Colesterol e apolipoproteína B, conforme indicado pela avaliação de risco de DCVA (doença cardiovascular aterosclerótica)

O manejo adicional é baseado no grau de elevação do nível de TG (triglicerídeos) e em fatores clínicos (pancreatite prévia e fatores de risco de DCVA)

Medidas gerais de primeira linha se aplicam a todos os pacientes com hipertrigliceridemia

Medidas não farmacológicas de primeira linha incluem:

- É indicado o manejo dos fatores de risco de DCVA, incluindo a otimização do manejo da hipertensão, a cessação do tabagismo e a abordagem de um estilo de vida sedentário.

As recomendações incluem atividade aeróbica regular (pelo menos 150 minutos/semana de atividade de intensidade moderada, 75 minutos/semana de atividade de intensidade vigorosa ou uma combinação equivalente de ambos).

- A perda de peso de 5 a 10 % do peso corporal é geralmente recomendada para pacientes com TG elevados, embora o peso alvo deva ser individualizado para cada paciente.

- As recomendações específicas para dieta e consumo de álcool diferem dependendo do nível de hipertrigliceridemia e do histórico de pancreatite.

Embora o objetivo principal da terapia redutora do LDL-C seja reduzir o risco de DCVA, a maioria dos medicamentos redutores do LDL-C também reduzem os níveis de TG em jejum. As estatinas normalmente reduzem os níveis de TG em 5 a 15 %; entretanto, a terapia com estatinas de alta intensidade pode reduzir os níveis de TG em 25 a 30 % em pacientes com níveis de TG em jejum <400 mg/dL. Reduções maiores nos níveis de TG de 40 % foram relatadas em pacientes com níveis de TG em jejum tão altos quanto 800 mg/dL com tratamento com estatina de alta intensidade em doses moderadas a altas

(atorvastatina 80 mg por dia, rosuvastatina 20 ou 40 mg por dia). A ezetimiba reduz os níveis de TG em aproximadamente 7 a 8 %, e os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) reduzem os níveis de TG em jejum em 2 a 23 %.

A hipertrigliceridemia grave é definida como >1000 mg/dL. Alguns especialistas utilizam um ponto de corte mais baixo (ou seja, 880 mg/dL), dado que o risco de pancreatite aguda aumenta substancialmente a partir desse limiar mais baixo. É necessário modificação do estilo de vida. Primeiramente, na dieta. Neste cenário (particularmente para aqueles com pancreatite aguda prévia), é crucial restringir a gordura dietética a ≤10 a 15 % (de preferência <5 %) do total de calorias com o objetivo de reduzir o nível de TG para <1000 mg /dL. Os pacientes devem ser lembrados de que mesmo as “gorduras boas”, como óleos vegetais e nozes, e a gordura contida em batatas fritas e doces, podem aumentar seus níveis de TG e causar pancreatite. Em níveis de TG em jejum >500 a 1.000 mg/dL a eliminação de quilomícrons do sangue torna-se mais lenta de modo que os quilomícrons da refeição da noite anterior ainda podem estar presentes no sangue em jejum matinal. Isso prepara o terreno para o acúmulo de quilomícrons TG derivados da gordura alimentar, levando ao risco de pancreatite e outras manifestações de quilomicronemia em jejum.

Para pacientes com hipertrigliceridemia grave (com ou sem pancreatite prévia), é aconselhável evitar álcool, o que pode aumentar ainda mais o risco de pancreatite.

Dada a rápida taxa de redução do nível de TG alcançável com restrição rigorosa de gordura na dieta, com monitoramento rigoroso pode ser possível iniciar a terapia medicamentosa para hipertrigliceridemia dentro de alguns dias.

Para pacientes com pancreatite prévia induzida por hipertrigliceridemia é recomendado evitar o consumo de álcool, independentemente do nível atual de TG.

Uma terapia emergente tem como objetivo aumentar a depuração de TG mediada pela lipoproteína lipase, diminuindo a atividade de proteínas que inibem a lipoproteína lipase, como a apolipoproteína C-III (APOC3). **Volanesorsen** é inibidor de APOC3, um oligonucleotídeo inibidor antisense de APOC3. Foi aprovado para uso na Europa em pacientes com quilomicronemia monogênica geneticamente confirmada, mas não foi aprovado para uso clínico nos Estados Unidos.

No estudo APPROACH, 66 pacientes com quilomicronemia monogênica (anteriormente hiperlipoproteinemia tipo I ou síndrome de quilomicronemia familiar; nível médio basal de APOC3 plasmático de 30,2 mg/dL e nível médio de TG em jejum de 2.209 mg/dL) foram designado aleatoriamente para volanesorsen (300 mg por via subcutânea uma vez por semana) ou placebo. Volanesorsen reduziu os níveis de TG abaixo de 750 mg/dL em 77 % dos pacientes em três meses, em comparação com 10 % dos pacientes que tomaram placebo. Volanesorsen reduziu os níveis de APOC3 em 84 % e os níveis de TG em 77 % nestes pacientes com deficiência de lipase lipoproteica, sugerindo que a droga promove a

depuração de TG através de vias independentes da lipase lipoproteica, bem como via lipase lipoproteica.

Um ensaio randomizado deste agente em pacientes com níveis menos elevados de APOC3 e TG demonstrou reduções nesses níveis com ou sem terapia concomitante com fibratos. Os níveis basais médios de APOC3 e TG foram 22,8 mg/dL e 581 mg/dL nos pacientes que não receberam outras terapias redutoras de TG e 17,6 mg/dL e 376 mg/dL em pacientes também tratados com fibratos. Na coorte de monoterapia, a dose de 300 mg reduziu os níveis de APOC3 em média 79,6% (em comparação com um aumento de 4,2% com placebo) e de TG em 70,9% (em comparação com um aumento de 20,1% no grupo placebo). No grupo de adição ao fibrato, a dose de 300 mg reduziu os níveis de APOC3 em uma média de 70,9% (em comparação com uma redução de 2,2% no grupo placebo) e os níveis de TG em 64,0% (em comparação com uma redução de 7,7% no grupo placebo).

Os efeitos colaterais adversos comuns com a terapia com volanesorsen são reações no local da injeção (61 versus 0 % com placebo) e trombocitopenia (33 versus 3 % com placebo). O desenvolvimento de conjugados de oligonucleotídeos antisense de N-acetil-galactosamina para entrega ao fígado pode fornecer um meio de evitar o risco trombocitopênico.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Redução numérica nos triglicerídeos.

6. Conclusão

6.1. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

Paciente apresenta síndrome de lipodistrofia parcial familiar tipo 4, com mensuração de triglicerídeos de 2380 mg/dl com uso de fibrato, estatina, insulina e antidiabéticos orais. Fez painel molecular com heterozigose no gen PLIN1 não previsto em literatura, com significado incerto. Foi encaminhado tabela com triglicerídeos, e **observa-se que já chegou a 256 mg/dl-** alvo bem aceitável nesta condição. A dieta restrita em lípides apresenta excelente resposta na Hipertrigliceridemia, além da o efeito da atividade física, insulina e todo arsenal terapêutico que está detalhado no relatório médico.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

7. Referências bibliográficas

- Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest* 2021; 131.
- Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, et al. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. *Diabetes* 2020; 69:249.
- Gandotra S, Le Dour C, Bottomley W, et al. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. *N Engl J Med* 2011; 364:740.
- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4500.
- Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3313.
- Tsoukas MA, Mantzoros CS. Lipodystrophy Syndromes. In: *Endocrinology Adult and Pediatric*, 7th, Jameson JL, DeGroot LJ (Eds), Saunders, In Press .
- Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:408.
- Vantyghem MC, Vigouroux C, Magré J, et al. Late-onset lipoatrophic diabetes. Phenotypic and genotypic familial studies and effect of treatment with metformin and lispro insulin analog. *Diabetes Care* 1999; 22:1374.
- Moreau F, Boullu-Sanchis S, Vigouroux C, et al. Efficacy of pioglitazone in familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type: a case report. *Diabetes Metab* 2007; 33:385.
- Luedtke A, Boschmann M, Colpe C, et al. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series. *Horm Metab Res* 2012; 44:306.
- Bagias C, Xiarchou A, Bargiota A, Tigas S. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13:1531.
- Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:960.
- Sanchez RJ, Ge W, Wei W, et al. The association of triglyceride levels with the incidence of initial and recurrent acute pancreatitis. *Lipids Health Dis* 2021; 20:72.
- Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381:531.
- Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015; 373:438.

Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA Conjugates: Leading the Way for Delivery of RNAi Therapeutics. Nucleic Acid Ther 2018; 28:109.

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde,

regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os

medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.