

NOTA TÉCNICA Nº 6766/2026 - NAT-JUS/SP

1. IDENTIFICAÇÃO DO SOLICITANTE

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5001190-47.2026.4.03.6703
1.3. Data da Resposta: 13/08/2026
1.4. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. PACIENTE

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/02/1985 - 41 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: CID E78.0 – Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.

3. OBSERVAÇÕES INICIAIS

Uma vez que o NatJus se destina exclusivamente à análise da relação entre doença, medicamento, procedimento ou produto sob a perspectiva da Medicina Baseada em Evidências, anotamos que não respondemos quesitos, nem tampouco nos manifestamos sobre laudos periciais realizados e materiais cirúrgicos.

De igual forma, não emitimos notas técnicas ou manifestações assemelhadas em:

1. Ações que versem sobre dispensação de medicamentos pertencentes ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja análise compete à Rede de Atenção Básica do Município;
2. Pedidos de apressamento da fila do CROSS (Central de Regulação de Ofertas e Serviços de Saúde);
3. Ações que não digam respeito diretamente ao Direito à Saúde, entre as quais aquelas envolvendo questões de cobertura contratual, bem como as que versem acerca de custeio de tecnologias e valores correspondentes a materiais cirúrgicos;
4. Ações de responsabilidade civil, no que estão abarcados os casos de erros médicos, bem como processos criminais.

Assim, passamos à emissão do parecer técnico, **restrito** aos limites de atuação deste núcleo, com base nas evidências científicas disponíveis.



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?
EVKEEZA 150mg/ml	EVINACUMABE	1396400040017	NÃO	Atorvastatina cálcica (CEAF), Bezafibrato (CEAF), Ciprofibrato (CEAF), Genfibrozila (CEAF), Pravastatina (CEAF) e Sinvastatina (CBAF)	NÃO

Medicamento	Marca Comercial de menor preço	Laboratório	Apresentação	Preço vigente Tabela CMED - PMVG
EVKEEZA 150mg/ml	EVKEEZA	ULTRAGENYX BRASIL FARMACEUTICA LTDA	150 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 2,3 ML	R\$ 37.386,58

4.2. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC: () RECOMENDADO () NÃO RECOMENDADO (X) NÃO AVALIADO

5. DISCUSSÃO

5.1. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

Pacientes com doença cardiovascular (DCV) apresentam alto risco de futuros eventos cardiovasculares. A terapia para reduzir o risco de eventos subsequentes nesses pacientes é chamada de prevenção secundária. As intervenções de prevenção secundária visam fatores de risco modificáveis conhecidos para eventos cardiovasculares, como tabagismo, hipertensão, diabetes e níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). O LDL-C desempenha um papel fundamental na patogênese e perpetuação da DCV aterosclerótica, e a redução do LDL-C tem sido demonstrada em grandes ensaios clínicos para reduzir o risco de eventos cardiovasculares e, em algumas populações, para reduzir a mortalidade por todas as causas.

A grande maioria dos pacientes adultos com **hipercolesterolemia familiar** (HF) encontrados na prática clínica serão heterozigotos e geralmente terão um colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) não tratado ≥ 190 mg/dL.

No estudo SAFEHEART (estudo espanhol de coorte de hipercolesterolemia familiar), que incluiu 2.732 pacientes com HF diagnosticada molecularmente, 46,8% foram tratados com terapia combinada máxima (estatina de alta intensidade mais ezetimiba) e 71,8% com terapia hipolipemiante máxima (tratamento com uma redução prevista de $> 50\%$ no LDL-C). Entre os pacientes tratados com terapia hipolipemiante máxima, uma meta de tratamento de LDL-C < 100 mg/dL foi alcançada por apenas 11,2% dos pacientes. Os preditores multivariados de doença cardiovascular aterosclerótica incidente (ASCVD) em cinco anos foram idade ≥ 60 anos (taxa de risco 2,92 [1,14 a 7,52 para idades de 30 a 59 anos] e 4,27 [1,60 a 11,48 para idades ≥ 60 anos versus < 30 anos]), sexo masculino (taxa de risco 2,01 [1,33 a 3,04]), história de DCVA antes da inscrição (4,15 [2,55 a 6,75]), hipertensão arterial (1,99 [1,26 a 3,15]), obesidade (2,67 [1,47 a 4,85]), tabagismo ativo (1,62 [1,08 a 2,44]) e LDL-C entre 100 e 159 mg/dL (2,50 [0,60 a 10,53]) e ≥ 160 mg/dL (4,80 [1,15 a 20,01]).

Muitos pacientes não conseguirão atingir os seus objetivos de LDL-C. Alguns especialistas acreditam que deveria haver objetivos diferentes para pacientes com HF de diferentes riscos. Alcançar uma meta intensiva de LDL-C pode ser difícil por vários motivos. Entre os pacientes com HF, o LDL-C pré-tratamento é muito variável, variando de 190 mg/dL a mais de 500 mg/dL. Se a terapia com estatinas reduzisse consistentemente os níveis de LDL-C em 60 %, os níveis de LDL-C pós-estatina variariam de 76 mg/dL a mais de 200 mg/dL. Na realidade, há uma variação ainda maior, uma vez que a resposta do LDL-C à terapia com estatinas na dose máxima tolerada varia de 20 a 60 %. Assim, pode não ser realista para um paciente cujo LDL-C inicial é de 500 mg/dL atingir um LDL-C < 70 mg/dL.

Algumas terapias, como os inibidores da PCSK9, são caras e podem não ser uma opção para alguns pacientes.

Embora não seja baseado em evidências de ensaios randomizados, acredita-se que com base no LDL-C inicial, considera-se uma estatina de alta intensidade e ezetimiba como terapia inicial para os pacientes de alto risco que podem se beneficiar de uma redução >60% no LDL-C. Essa meta de LDL-C pode ser modificada (para cima ou para baixo) com base no risco do paciente de eventos cardiovasculares futuros. Para indivíduos com HF de **muito alto risco**, como aqueles com diabetes, vários outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, síndrome coronariana aguda prévia, doença renal crônica em estágios 3 ou 4 ou aterosclerose em múltiplos leitos cardiovasculares, escolhe-se uma meta mais agressiva de 55 mg /dL. Embora **não existam evidências que recomendem este número específico, ele tem valor prático porque é fácil de lembrar e é mensuravelmente inferior a 70 mg/dL.**

Nos estudos iniciais, os heterozigotos com HF foram tipicamente tratados com regimes multimedicamentosos, que incluíam estatinas menos potentes. Muitos estudos demonstraram uma redução em eventos de doenças cardiovasculares, incluindo mortalidade. Atualmente, altas doses de atorvastatina (titulada para 80 mg por dia) ou rosuvastatina (40 mg por dia) devem ser o regime inicial, uma vez que esses medicamentos são mais eficazes na redução do LDL-C do que outras estatinas em monoterapia.

A maioria dos heterozigotos adultos não será capaz de atingir a meta de LDL-C com monoterapia com altas doses de estatina, máxima tolerada o que provavelmente reduzirá o LDL-C em não mais do que 55 a 60 %; geralmente adiciona-se ezetimiba – baseado nos resultados do IMPROVE-IT

O PCDT do Ministério da Saúde prevê tratamento de pacientes com hiperlipidemia familiar, mas não faz diferenciação entre pacientes heterozigotos, homozigotos ou heterozigotos compostos. O tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde através do PCDT de dislipidemia é com estatinas. Apesar de outras fontes sugerirem uso de estatina em alta potência, o PCDT de 2020 não prevê essa recomendação. Adicionalmente, não há previsão de alternativas ou intensificações de acordo com nível de colesterol (ou frações) atingido com estatina. Também não há previsão de tratamento para falhas.

Além de estatinas, a depender dos níveis de triglicerídeos, pode-se considerar uso de fibrato e/ou ácido nicotínico. Pacientes de muito alto risco cardiovascular devem ser acompanhados na atenção especializada. Apesar de não estar explicitado se pacientes com hipercolesterolemia familiar se incluem nessa categoria, parece provável que sim, considerando os riscos associados com essa condição e a prevalência da condição.

Sobre o Evinacumabe

O evinacumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante pertencente à classe farmacológica dos inibidores da proteína 3 semelhante à angiopoietina (ANGPTL3). Trata-se de uma terapia biológica inovadora desenvolvida para o tratamento de desordens

graves do metabolismo lipídico, atuando por um mecanismo totalmente independente do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR). A sua indicação terapêutica principal e aprovada é como adjuvante à dieta e a outras terapias redutoras de lipídios em pacientes adultos e pediátricos (a partir de idades estabelecidas conforme as diretrizes regulatórias vigentes) com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo).

O mecanismo de ação do evinacumabe baseia-se na inibição específica e de alta afinidade da proteína ANGPTL3. Em condições fisiológicas normais, a ANGPTL3 atua como um inibidor natural da lipoproteína lipase (LPL) e da lipase endotelial (EL), enzimas cruciais para a clivagem e depuração dos triglicerídeos e de lipoproteínas ricas em lipídios na circulação. Ao bloquear a ação da ANGPTL3, o evinacumabe promove a desinibição dessas lipases, acelerando o catabolismo das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e seus remanescentes. Esse processo reduz substancialmente os precursores da formação do LDL-colesterol e estimula o clareamento do colesterol intravascular por vias alternativas, resultando em quedas drásticas nos níveis séricos de LDL-C, mesmo em indivíduos que não possuem receptores funcionais de LDL.

A diretriz **ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2026 sobre Manejo da Dislipidemia** fornece recomendações específicas para HoFH confirmada clínica ou geneticamente.

Os inibidores de PCSK9 têm **recomendação Classe 2a** como terapia adjuvante de segunda linha na HoFH — após estatina em dose máxima tolerada — não como monoterapia isolada, dada sua eficácia limitada e variável nessa população.

Para pacientes com resposta insuficiente aos inibidores de PCSK9, especialmente aqueles com mutações LDLR null/null, opções independentes do LDLR incluem:

- **Evinacumabe** (inibidor de ANGPTL3, 15 mg/kg IV mensal): reduz LDL-C em ~47%, aprovado especificamente para HoFH.
- **Lomitapida** (inibidor de MTP, 5-60 mg/dia oral): reduz LDL-C em ~50%, também aprovado para HoFH, requer monitorização hepática.
- **Apheresis de LDL**: reduz LDL-C em 50-75% por sessão, indicada quando as metas não são atingidas com terapia farmacológica máxima.

Essas terapias podem ser combinadas com estatinas, ezetimiba, inibidores de PCSK9 e/ou apheresis.

Se o paciente for confirmado geneticamente como null/null (documentado com estudo funcional ou forte evidência de ausência de atividade do receptor), pode-se considerar avançar mais diretamente para evinacumabe, dado o mecanismo independente do LDLR — mas mesmo assim as diretrizes formais ainda posicionam o PCSK9i antes do evinacumabe na sequência de tratamento, reservando este último para LDL-C ≥ 100 mg/dL residual.

No caso em tela o laudo do exame encaminhado a este núcleo técnico do Sequenciamento da região codificante do gene LDLR não confirma a classificação funcional de alelo nulo (null/null). Na ausência de ensaios funcionais publicados para essa variante específica indicando ausência total de atividade, ela deve ser tratada sob a perspectiva genotípica padrão de uma mutação *missense* (potencialmente *defective/defective*).

5.2. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA

Espera-se atingir meta de diminuição de LDL. **Ausência de evidências diretas de redução do risco de doenças cardiovasculares em pacientes com HF e ausência de evidências que demonstrem diminuição da mortalidade.**

6. CONCLUSÃO

6.1. PARECER

() Favorável

(X) Desfavorável

6.2. JUSTIFICATIVA

Trata-se de paciente do sexo feminino, 41 anos de idade, diagnosticada com hipercolesterolemia familiar homozigótica, em uso de atorvastatina + ezetimiba, porém sem atingir meta terapêutica de LDL. O médico assistente solicita o medicamento **evinacumabe** para redução dos níveis de LDL.

A diretriz ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2026 sobre Manejo da Dislipidemia fornece recomendações específicas para HoFH confirmada clínica ou geneticamente com uso de inibidores de PCSK9 como terapia adjuvante de segunda linha na HoFH — após estatina em dose máxima tolerada.

Se o paciente for confirmado geneticamente como null/null (documentado com estudo funcional ou forte evidência de ausência de atividade do receptor), pode-se considerar avançar mais diretamente para evinacumabe, dado o mecanismo independente do LDLR — mas mesmo assim as diretrizes formais ainda posicionam o PCSK9i antes do evinacumabe na sequência de tratamento, reservando este último para LDL-C ≥ 100 mg/dL residual.

O laudo do exame encaminhado a este núcleo técnico do sequenciamento da região codificante do gene LDLR não confirma a classificação funcional de alelo nulo (null/null).

Portanto este NATJUS manifesta-se DESFAVORÁVEL à demanda.

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

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_dislipidemia_prevencaoeventoscardiovascularessepancreatite_isbn_18-08-2020.pdf.
2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Evolocumabe para o tratamento de adultos e crianças com 12 anos ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Relatório de Recomendação nº 356. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/recomendacao/relatorio_evolocumabe_hipercolesterolemiahomozigoticafamiliar.pdf
3. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of dyslipidemia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.01.001>
4. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Gaudet D, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(8):711-720. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>

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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.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.

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.