



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

NOTA TÉCNICA 68/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: **14ª Vara Cível Federal de São Paulo**
- 1.3. Processo nº: **5026987-35.2019.4.03.6100**
- 1.4. Data da Solicitação: **19/06/2020**
- 1.5. Data da Resposta: **26/06/2020**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: **10/10/1948 – 71 anos**
- 2.3. Sexo: **masculino**
- 2.4. Cidade/UF: **São Paulo**
- 2.5. Histórico da doença: o paciente é acompanhado pelo cardiologista desde 1999, momento no qual apresentava valores de colesterol total e de LDL-Colesterol (LDL-C) de 433 e 355mg/dL, respectivamente. Iniciado tratamento com sinvastatina, porém não houve melhora significativa da redução do perfil lipídico. Três anos depois, apresentou um episódio de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) o qual não deixou sequelas. A partir desse momento foi tentado outros tipos de estatinas (mais potentes como atorvastatina e rosuvastatina) e mesmo quando associada ao ezetimibe, apresentava intolerância medicamentosa manifestada por dores musculares incapacitantes. A dose máxima tolerada de atorvastatina foi de 30mg (dose máxima preconizada 80mg) e não atingiu as metas para redução do LDL-C e colesterol não-HDL.

Há cerca de dois anos, foi realizado teste genético para o diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar (HF), cujo resultado foi positivo em heterozigose. Nesta mesma época apresentou exames de arteriografia e cintilografia



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

miocárdica que evidenciaram obstrução de artérias coronarianas e um infarto antigo (esses exames estão citados no laudo, mas foram apresentados). A partir destes exames foi prescrito evolocumabe 140mg quinzenais associado a ezetimibe e atorvastatina, com redução importante dos parâmetros lipídicos (quadro 1). No final de 2018, apresentou novo episódio de AVCi, o qual foi trombolizado com sucesso, sem deixar sequelas.

Atualmente, segue em acompanhamento cardiológico em uso de atorvastatina 10mg ao dia, ezetimibe 10mg ao dia e Evolocumabe 140mg a cada 14 dias.

Quadro 1. Valores do perfil lipídico ao longo do tempo

Perfil lipídico (mg/dL)	10/08/2018	15/02/2019	25/03/2019	21/06/2019	02/09/2019
CT	212	227	194	203	117
HDL-C	47	50	44	57	57
VLDL	31	23	25	22	20
LDL-C	134	154	125	124	40
CñHDL	165	177	150	146	60

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

4.2. Princípio Ativo: **EVOLOCUMABE**

4.3. Registro na ANVISA: 1024400070033

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Não há genéricos ou similares

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Evolocumabe

4.7.2. Laboratório: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
(18.774.815/0001-93)

4.7.3. Marca comercial: Repatha®

4.7.3. Apresentação: 140 MG/ML solução injetável contendo 2 seringas PREENC VD TRANS X 1 ML + caneta aplicável

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: 902,40 por caneta

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: 1504,54 por caneta

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: 140mg a cada 14 dias

4.8.2: Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 1.804,79

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 3.009,06

4.9. Fonte do custo da tecnologia:

4.10. Recomendações da CONITEC:

Os membros da CONITEC em reunião realizada em 02/08/2018 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do evolocumabe para tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica, no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 363/2018.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no Brasil e no mundo, Das 56,9 milhões de mortes que ocorreram em todo o planeta no ano de 2016, 26,7% (15,2 milhões) dos óbitos estava relacionada a cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral¹. Infelizmente, essas doenças têm permanecido como as principais causas de morte nos últimos 15 anos¹.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV), encontra-se a dislipidemia, que é definida por um desequilíbrio no metabolismo dos lipídios e resulta na alteração dos níveis séricos de seus componentes, em relação a uma população. O perfil lipídico é composto pelo colesterol total e suas frações que são determinadas pela densidade molecular (alta densidade – HDL-C, baixa densidade LDL-C e muito baixa densidade – VLDL). Vários estudos observacionais e experimentais nas últimas décadas, em diferentes populações, relaciona o aumento do LDL-C ao desenvolvimento da DCV ²⁻⁵. Contudo não se pode dizer que exista um valor normal de LDL-C, mas níveis desejáveis dos quais já foram mostrados benefícios. Atualmente, níveis de LDL-C maiores de 100 mg/dL parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de doenças ateroscleróticas e, portanto, concentrações sanguíneas menores que 100 mg/dL são consideradas alvo terapêutico para a maioria das pessoas com risco cardiovascular elevado, embora não signifique que tais valores os liberem desse risco³⁻⁵.

Assim, a estratificação de risco é uma ferramenta empregada para se estabelecer metas para valores de LDL conforme a gravidade do risco cardiovascular em dez anos, a partir de dados como idade, sexo, a presença de tabagismo e doenças consideradas agravantes ao risco cardiovascular ^{3,4}.

São considerados quatro níveis de risco CV ³:

- Risco muito alto (RMA) – indivíduos com doença aterosclerótica significativa (coronariana, cerebrovascular ou vascular periférica) com ou sem eventos clínicos.
- Risco alto (RA) – pacientes em prevenção primária que cujo escore de risco global (ERG) > 20% (homens) ou > 10 % (mulheres) ou que apresentam condições agravantes de risco com base em dados clínicos ou a aterosclerose subclínica.
- Risco intermediário (RI) – pacientes do sexo masculino com ERG de 5 a 20 %, pacientes do sexo feminino, 5 a 10%, portadores de diabetes mellitus (DM) sem estratificadores de risco ou doença aterosclerótica subclínica.
- Risco baixo (RB) – homens e mulheres com ERG < 5 %.

Na Tabela 1 abaixo, apresenta estratificação de risco associada a metas terapêuticas.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Entre as pessoas com risco cardiovascular elevado encontram-se os portadores de hipercolesterolemia familiar. A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença hereditária autossômica dominante cuja prevalência estimada encontra-se em 1/250 e 1/300.000 indivíduos, respectivamente, nas suas formas heterozigoto e homozigoto na população em geral⁶.

Devido à exposição precoce ao LDL-C, os portadores de HF têm um alto risco de desenvolver prematuramente a DCV. A elevação do colesterol é assintomática e muitas pessoas ignoram esta condição, sendo, portanto, subdiagnosticadas e tratadas inadequadamente^{7,8}. Assim, a prevenção e o tratamento da HF são prioridades. À medida que conhecemos melhor como se desenvolve a DCV, observa-se o conceito de "menor é melhor" para os valores de LDL-C e, portanto, a uma abordagem terapêutica farmacológica mais agressiva - "mais é melhor"⁹. Dessa forma, não existe um valor limítrofe para introdução da terapia farmacológica, vai depender do risco cardiovascular de cada paciente⁹.

A estatina é a primeira escolha para o tratamento da hipercolesterolemia isolada ou mista com evidências na redução da mortalidade por todas as causas e cardiovasculares⁹. Seu potencial de reduzir o LDL varia de 30 a 63%²⁻⁵. Embora a eficácia e a segurança do tratamento com as estatinas sejam comprovadas, uma proporção significativa dos pacientes apresenta algum grau de intolerância, o que, por sua vez, pode resultar na descontinuação ou uso irregular da estatina. Contudo, a suspensão da estatina em pacientes de alto risco, tem que considerar se os benefícios superam fortemente os danos provocados pela medicação^{9,10,11}. Os principais efeitos adversos são: miopatia, hepatotoxicidade, descontrole ou desenvolvimento do *diabetes mellitus*, alteração cognitiva^{2-5,12}.

Nessas situações a associação de outros fármacos podem potencializar o efeito redutor dos lípidos e obter menos efeitos adversos (Tabela 2). Contudo, devido a necessidade de reduzir cada vez mais o valor do LDL-C, nem sempre as medicações usuais em monoterapia ou associadas, conseguem obter o efeito desejado. Assim novas classes terapêuticas estão sendo desenvolvidas com o intuito de atingir as metas de LDL e reduzir o risco cardiovascular.

Uma nova classe de hipolipemiantes são os inibidores do PCSK-9 (iPCSK-9), tem entre seus representantes o evolocumabe e o aliocumabe. Trata-se da introdução de um anticorpo monoclonal que inibe a PCSK9 (proteína responsável pela degradação dos receptores de LDL-C) e consegue reduzir os níveis de LDL-C em até 60%^{4,5,13}. Uma recente metanálise¹⁴ examinou 35 ensaios clínicos randomizados com 45.539 pacientes e seguimento médio de



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

84,5 semanas e embora não tenha observado diferença na mortalidade por todas as causas ou cardiovascular, mostrou redução no infarto do miocárdio, e acidente vascular cerebral.

Contudo, pelos elevados custos do tratamento com iPCSK-9, segundo as diretrizes mais recentes^{2,3,5}, iPCSK-9 é indicado para pacientes que não alcançaram as metas de LDL-C e apresentam

- Alto risco, em tratamento otimizado com estatinas na maior dose tolerada, associado ou não à ezetimiba.
- Hipercolesterolemia primária grave (LDL >190mg/dL) ou HF.
- Tratamento da “prevenção primária” associada a múltiplos fatores de risco e intolerância significativa à estatina mesmo em doses baixas.
- Evidências de aterosclerose coronariana significativa em testes invasivos ou não.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
 Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
 Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
 Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
 Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
 Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Tabela1: Estratificação de risco e metas terapêuticas.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	METAS PARA PERFIL LIPÍDICO							
	HOMENS	MULHERES	LDL	% REDUÇÃO LDL	Não HDL	TG	HDL	CT
BAIXO RISCO	ERG <5%	ERG <5%	<130	>30%	<160	<150	>40	<190
RISCO INTERMEDIÁRIO	ERG 5-20%	ERG 5-10%	<100	30-50%	<130	<150	>40	<190
	PACIENTES COM DIABETES SEM DASC OU ER							
RISCO ALTO	ERG >20%	ERG >10%	<70	>50%	<100	<150	>40	<190
	PACIENTES COM DASC, ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL, DRC, LDL>190							
RISCO MUITO ALTO	ATEROSCLEROSE SIGNIFICATIVA (>50% DE OBSTRUÇÃO) CORONARIANA, CEREBROVASCULAR E VASCULAR PERIFERICA		<50	>50%	<80	<150	>40	<190

DASC: Doença aterosclerótica subclínica; **DRC:** Doença renal crônica TFG <60 ml/mn/m2; **ER:** estratificação de risco; **ERG:** escore de risco global

LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Não HDL	Colesterol não HDL
TG	Triglicírides
HDL	Lipoproteína de alta densidade
CT	Colesterol total

(Adaptado: Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da SBC - 2019)



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Tabela 2: Hipolipemiantes, seus respectivos mecanismos de ação e percentagem de alteração das lipoproteínas.

Fármaco	Mecanismo de ação	Alteração do perfil lipídico		
		LDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)
Fibratos	Estimulo PPAR- α levando ao $\uparrow$ da produção e da ação da LPL e estímulo da lipólise dos TG das VLDL e dos QM.	Variável	15	30-60
Ezetimibe	Inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol	18-21	3	8
Colestiramina	Interrompa a reabsorção de ácidos biliares, exigindo a síntese de ácidos biliares a partir do colesterol.	5-28	3-9	Aumento variável
Ácido nicotínico	Em grande parte desconhecido; reduz a produção hepática de lipoproteínas contendo apo B. Aumenta o colesterol HDL.	10-30	25-35	10-30

TG: Triglicérides, LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PPAR- α : receptores nucleares ativados de proliferação dos peroxissomas-alfa; LPL: lipase lipoprotéica; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; QM: quilomicron

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O uso do inibidor do PCSK-9 (evolocumabe) mostrou benefício na redução do risco cardiovascular, principalmente em pessoas que apresentam alto risco para esta enfermidade ou que já apresentaram eventos anteriores¹⁵.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

5.3. Conclusão Justificada:

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia e as Associações Americana e Europeia de Cardiologia, **o uso do evolocumabe está recomendado**, uma vez que o solicitante apresenta as indicações mencionadas nas diretrizes supracitadas.

5.4. Referências bibliográficas:

1. OPAS Brasil: 10 principais causas de morte no mundo. [citado 23 de junho de 2020]; Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(Supl.1):1-76 [citado 29 de setembro de 2019]; Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf
3. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; [online]. ahead print, PP.0-0
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019; 00:1-78.
5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019;73:3168-209
6. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial Hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Primers 2017; 3:17093.
7. Santos R D. Screening and management of familial hypercholesterolemia. Curr Opin Cardiol 2019, 34:526-30.
8. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, et al. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 3426.
9. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

- lowering: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319:1566-79.
10. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2002; 105: 2469-75.
 11. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 375: 998-1006.
 12. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. Am J Cardiol. 2016;117:1444–8.
 13. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Heart Journal (2019) 0, 1–9.
 14. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2017; 6(12): e006910.
 15. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. Circulation. 2018;138(8):756-66.
 16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.[citado 23 de junho de 2020]; Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Evolocumabe_HipercolesterolemiaHomozigoticaFamiliar.pdf
 17. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. [citado 23 de junho de 2020]; Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP