



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 DCV²⁻⁵. 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 CV³:

- 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 alirocumabe. 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	Triglicídeos
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 hypercholesterolemia: 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