

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico e demais documentos apresentados, a requerente tem 58 anos (DN: 16/05/1963), reside no município de Campo Grande, apresentou Infarto agudo do miocárdio, é portadora de hipercolesterolemia familiar (CID10: I21 – Infarto agudo do miocárdio; E78.4 – Outras hiperlipidemias). Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Evolocumabe 140mg/mL (Repatha) 1 injeção/2 semanas para o seu tratamento.

A **doença arterial coronariana (DAC)** representa a principal causa de óbito no mundo, estando entre as patologias de maior impacto clínico e financeiro. A maioria dos casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) é causada pela oclusão de um ramo coronariano principal. A obstrução e consequente redução do fluxo coronariano se devem comumente à ruptura física de uma placa aterosclerótica com subsequente formação de trombo oclusivo. Vasoconstrição coronária e micro embolização podem também estar envolvidos neste processo. A representação clínica da DAC pode ser identificada em suas formas crônica, como a angina estável, e aguda, nas síndromes coronarianas agudas (SCA), com supra ST e sem supra ST. No Brasil, estima-se a ocorrência de 300 mil a 400 mil casos anuais de infarto, e que a cada 5 a 7 casos, ocorra um óbito. Assim, apesar dos inúmeros avanços terapêuticos obtidos nas últimas décadas, a SCA é ainda uma das mais importantes causas de morbimortalidade em nosso meio.

O termo SCA é empregado nas situações em que o paciente apresenta evidências clínicas e/ou laboratoriais de isquemia miocárdica aguda, produzida por desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio para o miocárdio, tendo como causa principal a instabilização de uma placa aterosclerótica. A SCA se apresenta sob duas formas clínicas: com supradesnívelamento do segmento ST (SCACSSST), ou infarto agudo do miocárdio com supra de ST (IAMCSST), e aquela sem supradesnívelamento do segmento ST (SCASSST). Esta diferenciação é fundamental para o tratamento imediato da SCACSSST através da reperfusão miocárdica, seja com trombolíticos ou com angioplastia primária. **(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Síndromes Coronarianas Agudas, Portaria GM/MS nº 2994, de 13 de dezembro de 2011)**

A **dislipidemia** é um fator de risco cardiovascular relevante para o desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas partículas de LDL (LDL-C), foi constatado em uma série de estudos observacionais e experimentais das últimas décadas, passando por estudos pré-clínicos, patológicos, clínicos e genéticos, em diferentes populações. Os trabalhos iniciais relacionaram o colesterol total com doença arterial coronariana (DAC). Como o LDL-C corresponde à maior parte do colesterol total (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a forte correlação entre colesterol total e DAC reflete a relação entre LDL-C e DAC, confirmada pelo Framingham Heart Study. Importantes trabalhos demonstraram o desenvolvimento de DAC nos pacientes sem doença prévia com níveis mais elevados de colesterol total ou LDL-C: o Framingham Heart Study, o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) e o Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial.

Evidências epidemiológicas contundentes relacionam baixos níveis de colesterol nas partículas de HDL (HDL-C) com maior risco de morbimortalidade por DAC. Níveis elevados de HDL-C, por outro lado, se associam ao menor risco, sem aumentar o risco de morte por outras causas.

Apesar das evidências serem menos expressivas, a elevação de triglicerídeos também se associa a risco de DAC. Duas meta-análises do final da década de 1990 relacionaram, de maneira independente, níveis elevados de triglicerídeos com DAC.

Os níveis de LDL-C apresentam correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Pode-se dizer que não existe um valor normal de LDL-C, mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já demonstram benefícios. Atualmente, níveis de LDL-C 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. Sendo as doenças cardiovasculares ateroscleróticas de etiologia multifatorial, a presença de outros fatores de risco (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, diabetes melito, história familiar etc.) é considerada tão importante quanto os níveis de colesterol total ou de LDL-C, de maneira que, de acordo com a agregação desses fatores de risco, níveis diferentes de LDL-C são desejados como meta para tratamento, não havendo firme consenso sobre qual o valor de LDL para início ou alvo de tratamento¹³. Situação clínica de particular aumento de risco é a hipercolesterolemia familiar, que resulta em grande elevação dos níveis de colesterol e aumento de doença cardíaca isquêmica prematura.

Outra situação clínica, não cardiovascular, associada à dislipidemia, particularmente à hipertrigliceridemia, é a pancreatite aguda. Níveis de triglicédeos maiores do que 500 mg/dL podem precipitar ataques de pancreatite aguda, embora a patogênese da inflamação não seja clara. Um estudo estimou que hipertrigliceridemia foi a etiologia da pancreatite aguda entre 1,3%-3,8% dos casos de pancreatite.

Estudos observacionais de base populacional conduzidos no Brasil revelam prevalências de dislipidemia de 43% a 60%. Logo, dada sua elevada frequência na população geral, o diagnóstico e tratamento adequados da dislipidemia são majoritariamente de responsabilidade da Atenção Básica.

(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 8 de 30/06/2019)

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

Tratamento medicamentoso **DAC** pós-hospitalar

Ácido Acetilsalicílico: 75 a 200mg/dia por tempo indeterminado para todos os pacientes; se houver hipersensibilidade ou intolerância gastrointestinal ao AAS, utilizar clopidogrel 75mg/dia.

Clopidogrel: IAMSSST: 75mg/dia por 9 meses; caso o paciente apresente risco de sangramento aumentado, o clopidogrel deve ser mantido por no mínimo 4 semanas. IAMCSSST: Pacientes não submetidos à ICP (com ou sem terapia fibrinolítica), manter clopidogrel 75mg por no mínimo 4 semanas, podendo se estender por 9 meses; Pacientes com implante de stent (convencional ou farmacológico), manter clopidogrel 75mg por 9 meses. Diante da necessidade de continuação do tratamento, o estabelecimento hospitalar deverá entregar no dia da alta, 30 (trinta) comprimidos ao paciente até que seja adquirido pelo componente especial da assistência farmacêutica (CEAF).

Betabloqueador: SCASSST - Há benefício do uso por tempo indeterminado nos pacientes que evoluem com redução da FE com ou sem sinais clínicos de IC, sendo também razoável para pacientes de baixo risco. SCACSSST – Devem ser administrados por tempo indeterminado a todos os pacientes independentemente dos valores da pressão arterial e da FEVE. Exemplos: Sem disfunção ventricular: o Propranolol – dose inicial: 20mg 8/8h ou 40mg 12/12h; dose máxima: 160-240mg/dia (a dose diária pode ser fracionada 12/12h ou 8/8h); o Atenolol – dose inicial: 25mg; dose máxima: 200mg/dia (a dose diária pode administrada em dose única ou ser fracionada 12/12h). Com disfunção ventricular: o Carvedilol – dose inicial: 3,125 mg 12/12h; dose máxima: 25mg 12/12h (pacientes com peso corporal até 85kg) e 50mg 12/12h (pacientes com peso corporal > 85kg); o Succinato de Metoprolol – dose inicial: 12,5 – 25mg 1x/dia; dose máxima: 200mg/dia (a dose total diária pode ser dividida fracionada 12/12h).

IECA e BRA: IECA deve ser administrado indefinidamente a todos pacientes que possuam DM, IC, HAS, doença renal crônica ou disfunção VE (FE <40%), desde que não exista contraindicação; A indicação do IECA indefinidamente a todos os pacientes independentemente da função VE e da pressão arterial não está tão fortemente embasada na literatura, especialmente para a

SCASSST; BRA deve ser prescrito na intolerância aos IECA e em casos de sinais clínicos e radiológicos de IC e disfunção VE (FE < 40%). Exemplos: o Captopril – dose inicial: 12,5mg 8/8h ou 25mg 8/8horas; dose máxima 50mg 8/8horas; o Enalapril – dose inicial: 5mg 12/12h ou 10mg 12/12h; dose máxima 20mg 12/12horas; a Losartana – dose inicial: 25mg/dia; dose máxima: 100mg/dia (a dose diária pode administrada em dose única ou ser fracionada 12/12h).

Nitratos: O benefício está restrito ao alívio dos sintomas isquêmicos. Uso crônico não está indicado se nos assintomáticos após otimização das doses de betabloqueador e IECA. Exemplos: o Mononitrato de isossorbida – dose inicial: 20mg às 8h e às 16 horas; dose máxima: 40mg às 8h e às 16 horas.

Terapia hipolipemiante (estatina): É inequívoco o benefício do uso prolongado das estatinas na prevenção de morte e novos eventos isquêmicos nos portadores de DAC, especialmente após SCA, e independente dos valores basais do colesterol. Devem ser seguidas as orientações do MS para prevenção das doenças cardiovasculares.

Anticoagulante oral (varfarina): Em casos de fibrilação atrial, prótese valvar metálica, tromboembolismo pulmonar e trombo no VE. Varfarina 5mg/dia às 17h (respeitar 1hora de jejum antes e após a ingestão do comprimido), em adição a AAS e Clopidogrel, quando necessário. Deve-se manter o RNI entre 2 - 2,5 e utilizar baixa dose de AAS (75-81mg) e de Clopidogrel (75mg/dia).

Antagonistas da aldosterona (espironolactona): Nos pacientes com FE < 40% e sinais de IC ou DM, se a creatinina for < 2,5mg/dL em homens e 2,0mg/dL em mulheres e K < 5,0mmol/L. Espironolactona – dose: 25mg/dia em tomada única. Não há nenhum benefício de doses acima de 25mg/dia na IC. Se a monitorização frequente dos níveis séricos de potássio não for factível, o risco de hipercalemia pode ser maior do que o benefício do uso crônico da espironolactona, especialmente em pacientes idosos e naqueles com níveis séricos de creatinina > 1,6mg/dL. **(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Síndromes Coronarianas Agudas, Portaria GM/MS nº 2994, de 13 de dezembro de 2011)**

O tratamento da **dislipidemia** tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade, bem como a prevenção de pancreatite aguda associada à hipertrigliceridemia grave. Tradicionalmente, o tratamento buscava atingir níveis de LDL abaixo de 100 mg/dL ou de triglicédeos abaixo de 150 mg/dL; mais recentemente, a prioridade passou a ser a redução do risco cardiovascular do paciente. Vale dizer que, para se avaliar o risco cardiovascular do paciente, a busca de níveis de colesterol isoladamente já não é critério suficiente.

Tratamento não medicamentoso

Aspecto fundamental no tratamento da dislipidemia são as medidas não farmacológicas direcionadas não somente à redução dos níveis de lipídios séricos, mas também a outros fatores de risco cardiovascular. A conduta não medicamentosa deve ser recomendada a todos os pacientes com dislipidemia, incluindo terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo, no mínimo.

Tratamento medicamentoso

Estatinas

O grupo das estatinas foi o primeiro a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. O estudo conhecido por 4S, de 1994, foi o primeiro a demonstrar prevenção de eventos cardiovasculares e morte com o tratamento da dislipidemia, tendo avaliado pacientes em prevenção secundária com níveis de colesterol elevado e de alto risco cardiovascular. Depois dele, vários trabalhos demonstraram benefícios em populações diferentes. Em prevenção secundária, destacam-se os clássicos 4S, CARE e LIPID, que demonstraram redução na recorrência de infarto, morte coronariana, revascularização cardíaca e acidente cerebrovascular; em dois desses estudos, foi observada redução da mortalidade total. Em prevenção primária, destacam-se WOSCOPS e AFCAPS/TexCAPS.

Várias publicações podem ser encontradas nos últimos anos, entre as quais, meta-análises confirmando o benefício do uso das estatinas em várias populações diferentes. A mais recente metanálise foi a de Chou R. e colaboradores, publicada em 2016. Tal metanálise veio somente corroborar os dados já existentes a respeito do benefício do uso de estatinas na mortalidade, com

benefício maior nas populações de mais alto risco cardiovascular.

Quanto a comparações entre as estatinas, uma publicação da Oregon Health & Science University, que realizou avaliação dos representantes disponíveis à época, concluiu que: a) faltam estudos comparando diretamente os representantes (head-to-head comparison) em prevenção primária, e b) em prevenção secundária, altas doses de atorvastatina (80 mg/dia) foram superiores a doses usuais de pravastatina (40 mg/dia) em um estudo e de atorvastatina (10 mg/dia) em outro.

As melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade no tratamento da dislipidemia são disponíveis para sinvastatina e pravastatina. A lovastatina apresenta evidência de benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular. Em estudo de prevenção primária em pacientes hipertensos, a atorvastatina (10 mg/dia) reduziu desfechos cardiovasculares maiores, mas não demonstrou benefício em termos de mortalidade. Quando usada em altas doses, a atorvastatina (80 mg/dia) mostrou mais benefícios em pacientes pós-IAM comparada à sinvastatina (20 mg/dia), reduzindo eventos cardiovasculares maiores, sem alterar a mortalidade total.

Três publicações mais recentes não avaliaram a eficácia das estatinas em desfechos primordiais: dois estudos avaliaram anticorpos monoclonais anti-PCSK9, e um teve como desfecho distúrbios do sistema de condução. A mais recente publicação é a análise de seguimento de 20 anos do estudo WOSCOPS, sugerindo que o benefício da terapia é mantido no longo prazo. Ainda entre os artigos mais recentes, temos o trabalho de Yusuf e colaboradores, um ensaio clínico randomizado que comparou rosuvastatina a placebo em pacientes com risco cardiovascular moderado. Esse estudo apresenta algumas limitações: financiamento do laboratório produtor dos medicamentos, inclusão somente dos pacientes que toleraram o uso dos medicamentos em um período pré-randomização (imputando um potencial viés de seleção) e o uso de desfechos compostos como desfechos primários. Os resultados da terapia agressiva (LDL-C alvo de 70 mg/dL) não demonstraram benefício sobre mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular. Os estudos apontam para uma redução da incidência de 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. Outras evidências da falta de benefício da busca do LDL-C muito baixo são as apresentadas em artigos nos quais o uso de ezetimiba (fármaco já avaliado e não incorporado no SUS), apesar de diminuir significativamente os níveis de colesterol, não mostra qualquer benefício clínico. Assim sendo, os representantes da classe das estatinas com evidência inequívoca de benefício em desfechos primordiais tanto em homens quanto em mulheres e que serão considerados por este Protocolo são: sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina e atorvastatina. O tratamento será baseado no paciente sob risco e não na busca do LDL-C alvo. Com base nesta revisão/atualização, consideramos que não são necessárias mudanças nas recomendações de uso de estatinas no PCDT.

Fibratos

Apesar de comumente serem considerados uma única classe de medicamentos, os representantes dos fibratos apresentam características e mecanismos de ação diferentes, não devendo ser tratados como efeito de classe, mas avaliados individualmente.

O benefício cardiovascular dos fibratos foi sugerido em estudos das décadas de 1980 e 1990. O Helsinki Heart Study, publicado em 1987, foi um Ensaio Clínico Randomizado que avaliou o uso de genfibrozila (600 mg, 2 vezes/dia) em homens com colesterol não HDL acima de 200 mg/dL. Nesse estudo, apesar de não ter ocorrido redução na mortalidade total, verificou-se diminuição de 34% na incidência de eventos cardiovasculares. O VA-HIT, publicado em 1999, corroborou os resultados do Helsinki Heart Study, com redução da incidência de infarto do miocárdio, de eventos cerebrovasculares e do desfecho combinado de infarto, acidente cerebrovascular e mortalidade.

Apesar desses estudos iniciais, meta-análises posteriores não demonstraram benefício cardiovascular desta classe de medicamentos. Studer e colaboradores não observaram qualquer evidência de benefício, tendo sido obtido um risco relativo de 1,0 para mortalidade total, de 0,93 para mortalidade cardíaca e de 1,13 para mortalidade não cardíaca. No estudo de Abourbih e

colaboradores, foi detectada prevenção de infartos não fatais, sem benefício sobre mortalidade.

Desta forma, com os trabalhos disponíveis, conclui-se que a genfibrozila está associada à redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com hipercolesterolemia e naqueles com hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL. Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos, apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular.

A genfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise, logo, outros fibratos devem ser empregados em associação com estatinas. Em pacientes com triglicédeos maiores que 500 mg/dL, com adesão a dieta e exercícios e em uso de estatinas, estas podem ser combinadas com fenofibrato para redução do risco de pancreatite aguda.

Ácido nicotínico

O benefício do ácido nicotínico foi sugerido no Coronary Drug Project, ECR desenvolvido entre 1966 e 1975, com a redução do risco de infarto do miocárdio. Em estudo de seguimento de longo prazo, após a fase randomizada, houve redução de mortalidade total e cardiovascular (NNT 17 e 21, respectivamente).

No entanto, o estudo de Studer e colaboradores encontrou uma razão de risco de 0,96 para o desfecho de mortalidade, sugerindo ausência de benefício. Já o estudo HPS2-THRIVE, que randomizou mais de 25 mil pacientes para receber niacinalaropiranto ou placebo, após um seguimento médio de 3,9 anos, demonstrou não haver benefício da terapia ativa na prevenção de desfechos cardiovasculares maiores. Desta forma, o uso de ácido nicotínico neste Protocolo será considerado apenas para as situações em que o paciente tenha intolerância a estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos. **(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 8 de 30/06/2019)**

Segundo documentos médicos apresentados a requerente fez uso de sinvastatina, faz uso de rosuvastatina cálcica e ezetimiba. Foi submetida a angioplastia com implante de stent farmacológico.

III – Informações sobre o(s) medicamento (s), exame(s), ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção.

O **Repatha** (nome comercial) **Evolocumabe** (princípio ativo) se liga de forma seletiva ao PCSK9 e impede o PCSK9 circulante de se ligar ao receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) na superfície celular do fígado, prevenindo assim a degradação de LDLR mediada por PCSK9. O aumento dos níveis de LDLR no fígado resulta em reduções associadas ao colesterol LDL no soro (LDL-C). Indicações terapêuticas: Hipercolesterolemia e dislipidemia mista – Evolocumabe é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (heterozigotos familiares e não familiares) ou dislipidemia mista, como adjuvante da dieta: em combinação com uma estatina ou estatina com outras terapias de redução de lipídios em pacientes incapazes de alcançar objetivos de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina ou; sozinho ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes às estatinas ou para a quem uma estatina está contraindicada. Hipercolesterolemia familiar homozigótica – Evolocumabe é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com família homozigótica hipercolesterolemia em combinação com outras terapias hipolipemiantes. Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida – Evolocumabe é indicado para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica) para reduzir o risco cardiovascular pela redução dos níveis de LDL-C, como adjuvante à correção de outros fatores de risco: em combinação com a dose máxima de estatina, com ou sem outras terapias hipolipemiantes, ou isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para os quais a estatina é contraindicada. As reações adversas ao medicamento mais comumente relatadas durante a

hipercolesterolemia primária e os ensaios pivotais de dislipidemia, nas doses recomendadas, foram nasofaringite (4,8%), infecção do trato respiratório superior (3,2%), dor nas costas (3,1%), artralgia (2,2%), influenza (2,3%) e náuseas (2,1%). O perfil de segurança na população de hipercolesterolemia familiar homozigoto foi consistente com o demonstrado na hipercolesterolemia primária e na população de dislipidemia mista.

Segundo o estudo de revisão sistemática **Patient adherence, compliance, and perspectives on evolocumab for the management of resistant hypercholesterolemia** (Kosmas CE, Silverio D, Ovalle J, Montan PD, Guzman E. Patient Prefer Adherence. 2018 Oct 29;12:2263-2266): O Evolocumabe é um inibidor da PCSK9 que é administrado por via subcutânea e, quando adicionado à terapêutica com estatina, demonstrou causar uma significativa redução incremental do LDL-C, levando a uma redução do risco cardiovascular. O Evolocumabe tem um perfil de efeito colateral favorável, e sua autoadministração em casa parece ser segura e eficaz com o treinamento e as instruções apropriadas de um profissional de saúde. Estudos atuais estão mostrando resultados encorajadores em relação à adesão ao evolocumabe em situações da vida real, e as taxas de adesão ao evolocumabe parecem ser melhores que as das estatinas. No entanto, estudos maiores são necessários para uma avaliação mais definitiva das taxas de adesão de pacientes de curto e longo prazo ao evolocumabe. Além disso, reduções no preço do evolocumabe também podem ser necessárias para melhorar a relação custo-eficácia do medicamento.

Conforme **How Low to Go With Lipid-Lowering Therapies in a Cost-effective and Prudent Manner** (Cardoso R, Blumenthal RS, Kopecky S, Lopez-Jimenez F, Martin SS. Mayo Clin Proc. 2019 Feb 6. pii: S0025-6196(18)30618-9): Este é um momento emocionante para o campo das terapias lipídicas e prevenção de doenças cardiovasculares. O arsenal farmacológico para o tratamento de dislipidemias se expandiu substancialmente nos últimos anos. A ezetimiba e os inibidores da PCSK9, evolocumabe e alirocumabe, demonstraram melhores resultados clínicos por meio da redução dos níveis de LDL-C, além da terapia com estatina. Embora essas terapias pareçam ser seguras e altamente eficazes na redução dos níveis de LDL-C em aproximadamente 20% e 60%, respectivamente, seus custos justificam uma importante discussão sobre custo-efetividade e seleção apropriada de pacientes para esses medicamentos.

Se quisermos usar esses recursos de uma maneira conscienciosa, existem 3 princípios fundamentais a serem seguidos no tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol no sangue. Primeiro, mudanças de estilo de vida agressivas são necessárias em todos os pacientes para obter o maior benefício possível de intervenções não-farmacológicas (e relativamente baratas). Em segundo lugar, a terapia apropriada com estatinas genéricas de alta intensidade é atualmente subutilizada e deve ser expandida para todos os pacientes que atenderem às indicações. Terceiro, agentes mais novos devem ser reservados para pacientes com maior risco de eventos. Se isso deve incluir pacientes de prevenção primária selecionados, apenas aqueles que precisam de prevenção secundária, ou ainda mais estritamente, apenas um subgrupo de risco mais alto da população de prevenção secundária (por exemplo, aqueles com DAC, IAM recentes ou múltiplos, doença coronariana multivascular) dependem principalmente dos custos dos medicamentos e do acompanhamento a longo prazo dos ensaios clínicos, particularmente os resultados da mortalidade.

Conforme o PCDT da Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 8 de 30/06/2019: O evolocumabe é um medicamento que foi registrado em abril de 2016 na ANVISA para tratamento da dislipidemia. A pesquisa na literatura a seu respeito encontrou 21 ensaios clínicos, sendo que nenhum abordou nem avaliou desfechos primordiais, como mortalidade. Os estudos iniciais encontrados são estudos de fase 1 e 2, com curto seguimento e nível de colesterol como desfecho. Apenas um ensaio avaliou efeitos clínicos. Nesse estudo, 27.564 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e colesterol LDL acima de 70 mg/dL e já em uso de estatinas foram randomizados para evolocumabe (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg ao mês) ou placebo. No seguimento médio de 2,2 anos, os autores observaram uma redução de 15% no desfecho composto de mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana. Esse estudo apresenta alguns potenciais vieses: o laboratório produtor foi patrocinador

e colaborou com o desenho do estudo, bem como foi responsável pela coleta dos dados; a posologia do medicamento foi definida de acordo com a preferência do paciente (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg por mês), o que é algo pouco usual. Não ficou claro no estudo qual foi a dose mais utilizada do medicamento. Um único estudo avaliou desfechos clinicamente relevantes sugerindo benefícios, sendo ainda estudo com potenciais vieses. O evolocumabe, entretanto, é um medicamento novo, o que faz com que a segurança em médio e longo prazos ainda não esteja completamente estabelecida. Além disso, há recomendação da CONITEC de não incorporação do evolocumabe para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica.

IV – Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Evolocumabe (antilipêmico) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

A paciente está sendo atendida por médico particular/convênio médico.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Evolocumabe não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) ou outro ato normativo do SUS.

A CONITEC avaliou no Relatório de recomendação nº 381 – Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo). Dezembro/2018:

Evidências científicas: os dados sobre a eficácia do tratamento com evolocumabe para HFHo são limitadas. Resumem-se a um estudo randomizado cegado e controlado por placebo mostrando eficácia na redução do colesterol total e um estudo de coorte mostrando segurança do tratamento em um seguimento médio de 1,9 ano.

Avaliação econômica: foi realizada uma análise utilizando modelo de Markov com análises de coortes comparadas, da perspectiva do sistema de saúde público, com horizonte de análise por toda vida. O modelo baseia-se em equações de risco cardiovascular influenciadas por perfil lipídico da coorte. Utilizando estimativa de efetividade derivada do estudo acima descrito, observou-se uma RCEI de 502.666,00 reais por QALY ganho.

Avaliação de Impacto Orçamentário: considerando uma prevalência de 1:1.000.000 de indivíduos, estima-se o impacto orçamentário em 31,2 milhões de reais para os próximos cinco anos.

Experiência Internacional: não foram identificadas posições de outras agências reguladoras sobre o assunto, mas essas prevêm o uso do medicamento para a forma mais leve da doença, hipercolesterolemia familiar heterozigota.

Recomendação preliminar: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do evolocumabe para tratamento da hiperlipidemia familiar homozigota é baseada em um ensaio clínico e um estudo observacional de coorte, com nível de evidência “1b” e grau de 3 recomendação “A” para redução de níveis de colesterol LDL. Não há dados comprovando o efeito dessa medicação em desfechos duros. A análise econômica depende diretamente da confiança nessa estimativa de efetividade, e demonstrou uma RCEI elevada, mesmo que considerando potencial viés conservador na aferição de custos. O impacto econômico dessa medicação parece incerto em função de uma prevalência desconhecida na população brasileira, podendo variar em até 3 vezes em relação ao estimado. Considerou-se que, os critérios utilizados para o diagnóstico clínico

apresentavam aspectos subjetivos, que tornaria difícil selecionar de forma definitiva os indivíduos elegíveis para tratamento, segundo proposta do demandante. Assim, a CONITEC em sua 62ª reunião, recomendou a não incorporação no SUS do evolocumabe para tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Consulta pública: A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação preliminar.

Recomendação final: Os membros da CONITEC 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.

Decisão: Não incorporar o evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 73, publicada no DOU nº 239, seção 1, página 80, em 13 de dezembro de 2018.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Evolocumabe não está padronizado, portanto não é possível indicar ente público responsável, segundo as normas do SUS.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 8 de 30/06/2019, oferece Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Sinvastatina, Bezafibrato, Ciprofibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Genfibrozila, Ácido Nicotínico aos pacientes cadastrados.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Evolocumabe não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- REPATHA (AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL) 140 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL SERINGA PREENCHIDA X 1 ML. PF: R\$ 1.113,60, PMC: R\$ 1.484,34, PMVG: R\$ 873,84.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular/convênio médico.

Considerando que Evolocumabe não está padronizado na RENAME 2020.

Considerando o PCDT da Dislipidemia para a Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 8 de 30/06/2019, que oferece Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Sinvastatina, Bezafibrato, Ciprofibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Genfibrozila, Ácido Nicotínico, sendo que a paciente não está cadastrada.

Considerando que não foram apresentados resultados de exames laboratoriais de dosagem de lipídios.

Considerando as evidências científicas indicadas no item III.

Considerando a recomendação da CONITEC pela não incorporação de Evolocumabe.

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de Evolocumabe.