



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

1

NOTA TÉCNICA*

Evidências clínicas para processos judiciais

**O texto é para uso integral pelos membros de NAT-JUS em suas Notas Técnicas, sem necessidade de citação da autoria deste texto.*

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE EVOLOCUMABE ASSOCIADO À ESTATINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM ALTO E MUITO ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Médica, especialista em Clínica Médica e Cardiologia, pesquisador na Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Candido Santiago” da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, docente na Universidade Alfredo Nascier, wattusyaraujo@gmail.com.

2. Fisioterapeuta, Mestre, Doutorando, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS na Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Candido Santiago” da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.

Goiânia, 12 de julho de 2023.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

2

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AVC: Acidente Vascular Cerebral

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

CT: Colesterol Total.

DAC: Doença Arterial Coronariana.

DASC: Doença aterosclerótica subclínica.

DCV: Doenças cardiovasculares.

ECV: Eventos Cardiovasculares.

ECRs: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

ECVs: Eventos Cerebrovasculares.

ER e ERG: Escore de Risco e Escore de Risco Global.

HDL-C: lipoproteínas de alta densidade (*high density lipoproteins*), colesterol

HR: *Hazard ratio*.

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

LDL-C: lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoproteins*), colesterol.

MACE: *Major Adverse Cardiovascular Events* ou Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PSCK9: Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9.

RAR: Redução absoluta de risco.

RR: risco relativo ou razão de risco.

SCA: Síndrome Coronariana Aguda

SUS: Sistema Único de Saúde.

TG: Triglicerídeos.

TRANSTORNO DE SAÚDE

CID:

E78.0 Hipercolesterolemia pura

E78.1 Hipertrigliceridemia pura

E78.2 Hiperlipidemia mista

E78.3 Hiperquilomicronemia

E78.4 Outras hiperlipidemias

E78.5 Hiperlipidemia não especificada

E78.6 Deficiências de lipoproteínas



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

3

E78.8 Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas

I 51.6 Doença cardiovascular não especificada

Diagnóstico:

Dislipidemia. Doença cardiovascular. Hipercolesterolemia não familiar.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Não se aplica.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

Registro na ANVISA?

Sim.¹

Situação do registro:

Válido.¹

Nome comercial:

Repatha® (medicamento de referência).¹

Princípio Ativo:

Evolocumabe.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

4

Via de administração:

Via subcutânea (SC).

Posologia:

140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg uma vez ao mês (as duas doses são clinicamente equivalentes).

Uso contínuo?

Sim.

Duração do tratamento:

Indeterminada.

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim.

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

O medicamento está inserido no SUS?

Não.

Oncológico?

Não.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

5

OUTRAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS

Tecnologia:

Evolocumabe.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:

Estão disponíveis alguns medicamentos na RENAME² (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) para o tratamento de dislipidemia, que são a atorvastatina, pravastatina e sinvastatina (as duas últimas de baixa a média potência, mesmo em doses máximas). A atorvastatina é a estatina de alta potência disponível no SUS utilizada para tratar dislipidemia.

Existe Genérico?

Não.

Existe Similar?

Não.

CUSTO DA TECNOLOGIA

Tecnologia:

Evolocumabe.

Laboratório:

Repatha® (referência) laboratório AMGEN Biotecnologia do Brasil LTDA.³



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

6

Marca comercial:

Evolocumabe: Repatha®.²

Apresentação:

Evolocumabe: solução injetável de 140 mg/mL em embalagens com 1 ou 2 canetas preenchidas SureClik para aplicação subcutânea, com 1 mL (140 mg) em cada caneta.

Preço de Fábrica:

Preço Máximo de Venda ao Governo:

Preço Máximo ao Consumidor:

EVIDÊNCIAS E RESULTADOS ESPERADOS

Tecnologia:

Evolocumabe.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo. Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares (DCV) em 2016, representando 31% de todas as mortes em nível global. De acordo com o estudo GBD 2019 (*Global Burden of Disease*, projeto liderado pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation* - IHME da Universidade de Washington) e a base de dados do SUS, as DCV são a primeira causa de morte no Brasil. Entre as DCV, a doença arterial coronariana (DAC) foi a principal causa de morte no país, seguida pelo AVC, no período de 1990 a 2019. Dados do SUS mostraram um número significativo de procedimentos cardiovasculares clínicos e cirúrgicos pagos, em



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

7

especial para insuficiência cardíaca, doenças cerebrovasculares e síndrome coronariana aguda (SCA). Hospitalizações para intervenção coronária percutânea aumentaram significativamente nas últimas décadas.⁴

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos. Para o diagnóstico e a detecção dos pacientes sob risco de desenvolvimento de DCV, é importante identificar os que já apresentam manifestação da doença. Esses pacientes têm elevado risco de novos eventos⁵. Para os pacientes sem manifestação prévia da doença, uma das ferramentas utilizadas é o Escore de Risco Global (ERG) que estima o risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, fatais e não fatais, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. Esta é um refinamento do consagrado Escore de Risco (ER) de Framingham, equilibrando seus parâmetros e introduzindo algoritmos específicos para os sexos. A presença dos fatores de risco clássicos (hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e histórico familiar) aumenta a probabilidade pré-teste de DCV, com ênfase para DAC, e norteia a prevenção primária e secundária. Vários outros fatores, incluindo questões sociodemográficas, étnicas, culturais, dietéticas e comportamentais, podem também explicar as diferenças na carga de DCV entre as populações e suas tendências ao longo das décadas. O diagnóstico de hipercolesterolemia familiar também deve ser considerado, condição que eleva acentuadamente o LDL e predispõe à DCV.⁵

Os pacientes em prevenção primária são aqueles que apresentam fatores de risco para desfechos cardiovasculares e são classificados segundo alguns escores, dentre eles o ERG. Os pacientes em prevenção secundária englobam os que já apresentaram doenças cardiovasculares e que necessitam tratar e evitar novos eventos⁵.

A dislipidemia possui tratamento oferecido pelo SUS conforme previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, regido pela PORTARIA CONJUNTA Nº 8, de 30 de julho de 2019⁵.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

8

Conforme o PCDT do Ministério da Saúde⁵: A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, pelo desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o colesterol total (CT), particularmente o contido nas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do Inglês *low density lipoproteins*), o LDL-C, apresenta correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Como o LDL-C corresponde à maior parte do CT (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a forte correlação entre CT 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 CT ou LDL-C: o *Framingham Heart Study*, o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) e o *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*. O não-HDL colesterol também é uma fração avaliada em muitos estudos.⁵

A proposta de tratamento, segundo o PCDT⁵, foi baseada no paciente sob risco cardiovascular e não na busca do LDL-C alvo. Devido ao benefício comprovado em diversas meta-análises da estatina, foram incorporadas no PCDT⁵ a sinvastatina, a pravastatina e a atorvastatina. Destas, a atorvastatina é considerada uma estatina de alta potência. Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares (ECV) maiores e coronarianos, apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais (AVCs), mortalidade total ou mortalidade cardiovascular. Em pacientes com triglicédeos (TG) maiores que 500 mg/dL as estatinas podem ser combinadas com fenofibrato para redução do risco de pancreatite aguda. A genfibrozila está associada à redução de ECV maiores em pacientes com hipercolesterolemia e naqueles com hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL, mas não deve ser associada à estatina por risco de rabdomiólise. O uso de ácido nicotínico foi considerado para as situações em que o paciente tenha intolerância a estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos. A ezetimiba foi avaliada e por haver apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliou desfecho clínico duro, com tamanho de efeito (NNT = 50) de relevância questionável, e em conformidade com recomendação de não incorporação da CONITEC (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 29/08/2018), o PCDT não preconiza a ezetimiba



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

9

como terapia hipolipemiante. Em relação aos anticorpos monoclonais Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9), evolocumabe e alirocumabe, concluiu-se que esses medicamentos apresentam um efeito redutor de LDL que parece ser significativo. Quando o PCDT⁵ foi elaborado, um único estudo havia avaliado desfechos clinicamente relevantes demonstrando benefícios. A segurança a médio e longo prazos desta classe de medicamentos ainda não estava completamente estabelecida, particularmente para uso em saúde pública, por terem sido registrados no Brasil em 2016.⁵

Segundo guia de prática clínica de Dislipidemia da *American Heart Association* (AHA) de 2018, no contexto da prevenção secundária, há uma nova indicação na classe I para reduzir o LDL em 50% ou mais, com uma terapia agressiva com estatinas (atorvastatina 40-80 mg ou rosuvastatina 20-40 mg). Importante ressaltar que o tratamento não medicamentoso deve ser realizado com a adoção de um estilo de vida saudável, dieta antiaterogênica, controle do peso, atividade física regular e cessar tabagismo.⁶

A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017⁷ mantém a recomendação de se alcançar metas de LDL-c (meta primária) e de não HDL-c (meta secundária) de acordo com o risco cardiovascular, embora reconheça que tais metas sejam derivadas de análises de dados de estudos randomizados e controlados. Esta diretriz recomenda, além do alcance de metas, o uso preferencial de medicamentos nas doses utilizadas nos grandes ensaios clínicos e que demonstraram benefício clínico.^{7,8}

O SUS disponibiliza estatinas, dentre outros, para o tratamento de dislipidemia⁵. Dentre as estatinas somente a atorvastatina é considerada uma estatina de alta potência de acordo com a dose⁷. O ERG estratifica os pacientes de acordo com o risco. Esta nota técnica englobará os pacientes de muito alto e alto risco cardiovascular. As características dos pacientes serão descritas a seguir.

Muito alto risco são os indivíduos que apresentam^{7,8}:



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

10

- Doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular, vascular periférica, com ou sem eventos clínicos, ou obstrução $\geq 50\%$ em qualquer território arterial.

Os pacientes considerados de alto risco em prevenção primária são os que apresentam^{7,8}:

- Aterosclerose na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica: ultrassonografia de carótidas com presença de placa; Índice Tornozelo-Braquial (ITB) $< 0,9$; escore de Cálcio Arterial Coronariano (CAC) > 100 ou a presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia (angio-CT) de coronárias.
- Aneurisma de aorta abdominal.
- Doença renal crônica definida por Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 60 mL/min, e em fase não dialítica.
- Aqueles com concentrações de LDL-c ≥ 190 mg/dL.
- Presença de diabetes melito tipos 1 ou 2, e com LDL-c entre 70 e 189 mg/dL e presença de Estratificadores de Risco (ER) ou Doença Aterosclerótica Subclínica (DASC).
- Definem-se ER e DASC no diabetes como:
 - ER: idade ≥ 48 anos no homem e ≥ 54 anos na mulher; tempo de diagnóstico do diabetes > 10 anos; história familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura (< 55 anos para homem e < 65 anos para mulher); tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica; síndrome metabólica, de acordo com a *International Diabetes Federation*; presença de albuminúria > 30 mg/g de creatinina e/ou retinopatia; TFG < 60 mL/min.
 - DASC: ultrassonografia de carótidas com presença de placa $> 1,5$ mm; ITB $< 0,9$; escore de CAC > 10 ; presença de placas ateroscleróticas na angio-CT de coronárias.

- Pacientes com LDL-c entre 70 e 189 mg/dL, do sexo masculino com risco calculado pelo ERG > 20% e nas mulheres > 10%.

Abaixo a tabela 1 demonstra as metas terapêuticas e a redução percentual desejada de acordo com a classificação de risco do paciente⁷.

Tabela 1 - Metas terapêuticas absolutas e redução percentual do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e do colesterol não-HDL para pacientes com ou sem uso de estatinas.

RISCO	Sem estatinas	Com estatinas	Com estatinas
	Redução %	Meta de LDL (mg/dL)	Meta de não HDL(mg/dL)
Muito alto	> 50	< 50	< 80
Alto	> 50	< 70	< 100
Intermediário	30-50	< 100	< 130
Baixo	> 30	< 130	< 160

As metas lipídicas hoje preconizadas em pacientes em prevenção secundária, segundo a Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019, foram reestabelecidas após as publicações do estudo IMPROVE-IT (com sinvastatina e ezetimiba), cujo LDL-c foi de 50 mg/dL, e do estudo FOURIER (evolocumabe, um inibidor de PCSK9), que atingiu níveis médios de LDL-c tão baixos quanto 38 mg/dL. Apesar de não terem comprovado redução na mortalidade, a redução de eventos coronários foi significativa nos dois ensaios clínicos, portanto, a meta atual de LDL-c é de < 50 mg/dL. Não há razões, no entanto, em termos de segurança, para buscar alvos ainda menores, seja por meio de dieta, estatinas, ezetimiba e inibidores de PCSK9.⁸

Evolocumabe é um medicamento inibidor de PCSK9 utilizado em combinação com estatina ou estatina em conjunto com outras terapias hipolipemiantes em pacientes que não conseguem atingir os níveis de LDL-c com a dose máxima tolerada de estatina. Também é indicado para



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

12

adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica, com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular através da diminuição dos níveis de LDL-c, sendo usado como complemento 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 conjunto com outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina ou nos quais a estatina é contraindicada.¹

Não há disponibilidade de evolocumabe no SUS para tratamento de dislipidemia, pois o mesmo não está preconizado no PCDT⁵ de dislipidemia do Ministério da Saúde.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O estudo FOURIER, publicado em 2017, foi o primeiro grande ECR de fase 3 que analisou evolocumabe. Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado envolvendo 27.564 pacientes de 40 a 85 anos, média de 2,2 anos de acompanhamento. Esses pacientes apresentavam doença cardiovascular aterosclerótica (alto risco cardiovascular) e níveis de colesterol LDL \geq 70 mg por decilitro (1,8 mmol por litro), ou de colesterol não HDL \geq 100 mg por decilitro, mesmo em terapia com estatina de alta potência. Dois grupos foram formados: o braço de evolocumabe associado a terapia hipolipemiante (estatina de alta potência e/ou outros tratamentos), com 17.784 pacientes (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg mensalmente), e o braço de placebo associado a terapia hipolipemiante, com 17.700 participantes. O desfecho primário de eficácia foi o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), hospitalização por angina instável ou revascularização coronária. Os desfechos secundários foram morte cardiovascular, IAM ou AVC. Não houve diferença em relação aos eventos adversos (incluindo diabetes de início recente e eventos neurocognitivos), com exceção de reações locais da injeção que foram mais comuns com evolocumabe (2,1% vs. 1,6%). Evolocumabe também não esteve associado a aumento do risco de catarata, AVCH e sintomas



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

13

musculares⁹.

Segundo o estudo FOURIER, em 48 semanas, em comparação com placebo, a redução percentual média dos mínimos quadrados nos níveis de colesterol LDL com evolocumabe foi de 59%, a partir de um valor basal mediano de 92 mg por decilitro (2,4 mmol por litro) a 30 mg por decilitro (0,78 mmol por litro) ($P < 0,001$). Este efeito foi sustentado sem evidências de atenuação ao longo do estudo. Evolocumabe reduziu significativamente o risco do desfecho primário em relação ao placebo (1.344 pacientes [9,8%] vs. 1.563 pacientes [11,3%]; HR= 0,85 [0,79; 0,92] IC95%; $p < 0,001$) e o desfecho secundário principal (816 [5,9%] vs. 1013 [7,4%]; HR= 0,80 [0,73; 0,88] IC95%; $p < 0,001$). Os resultados foram consistentes nos principais subgrupos. Individualmente, o evolocumabe não demonstrou redução em relação ao desfecho redução da mortalidade cardiovascular (HR: 1,05 [0,88; 1,25] IC95%; $p = 0,62$) e da mortalidade por todas as causas (HR: 1,04 [0,91; 1,19] IC95%; $p = 0,54$). Também não foi evidenciado redução no número de hospitalizações por angina instável (HR= 0,99 [0,82; 1,18] IC95%; $p = 0,89$) e por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular associados (HR= 0,98 [0,86; 1,13] IC95%; $p = 0,82$). Segundo este estudo, 74 pacientes precisariam ser tratados durante um período de 2 anos para evitar uma morte cardiovascular, IAM ou AVC (desfechos primários). Em consonância com estudos anteriores, a terapia mais intensiva para redução do colesterol LDL em comparação com intensidade moderada não demonstrou efeito da redução adicional dos níveis de LDL -C na mortalidade cardiovascular. A principal limitação deste estudo foi o acompanhamento curto. É importante ressaltar que em média 81% dos pacientes possuíam histórico de IAM prévio, ou seja, os desfechos relacionaram-se, majoritariamente, à prevenção secundária em coronariopatia⁹.

O estudo GLAGOV (Assessment of Plaque *Regression* with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) avaliou efeitos do evolocumabe no volume da placa aterosclerótica coronária. Foi demonstrado que o benefício cardiovascular pode ser acumulado mesmo quando os níveis de colesterol LDL são reduzidos a 20 a 25 mg por decilitro (0,52 a 0,65 mmol por litro), uma faixa bem abaixo dos alvos atuais¹⁰.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

14

Uma revisão sistemática com meta-análise composta por 34 estudos, englobou 136.299 pacientes que receberam redução mais intensiva do LDL-C e 133.989 que receberam menos intensiva. A mortalidade por todas as causas foi menor para terapia mais intensiva versus menos intensiva (7,08% vs. 7,70%; RR= 0,92 [0,88; 0,96] IC95%), mas variou de acordo com o nível basal de LDL-C. A meta-regressão mostrou que uma redução mais intensa do LDL-C foi associada a maiores reduções na mortalidade por todas as causas, mas apenas quando os níveis basais de LDL-C eram de 100 mg/dL ou maior ($p < 0,001$ para interação) em uma meta-análise, com alteração na RR por aumento de 40 mg/dL no LDL-C basal (RR= 0,91 [0,86; 0,96] IC95%; $p = 0,001$; RRA= -1,05 casos incidentes por 1.000 pessoas-ano [-1,59; -0,51] IC95%). A mortalidade cardiovascular foi menor para terapia mais intensiva versus menos intensiva (3,48% versus 4,07%; RR= 0,84 [0,79; 0,89] IC95%), mas também variou de acordo com o nível basal de LDL-C., pois a meta-regressão mostrou que uma redução mais intensa do LDL-C foi associada a uma maior redução na mortalidade cardiovascular com níveis basais de LDL-C mais altos (RR= 0,86 [IC 95%, 0,80 para 0,94] IC95%; $p < 0,001$; RRA= -1,0 casos incidentes por 1.000 pessoas-ano [-1,51; -0,45] IC95%), mas somente quando os níveis basais de LDL-C foram de 100 mg/dL ou mais ($p < 0,001$ para interação) em uma meta-análise. Ensaios com níveis basais de LDL-C de 160 mg/dL ou mais tiveram a maior redução na mortalidade por todas as causas (RR= 0,72 [0,62; 0,84] IC95%; $p < 0,001$; 4,3 menos mortes por 1.000 pessoas-ano) em uma meta-análise. A redução mais intensa do LDL-C também foi associada a reduções de risco progressivamente maiores com nível basal de LDL-C mais alto para IAM, revascularização e MACE (composto de AVC não fatal, IAM não fatal e morte cardiovascular). Segundo os resultados encontrados nesta revisão sistemática, a redução mais intensiva do LDL-C em comparação com a menos intensa foi associada a uma maior redução no risco de mortalidade total e cardiovascular em estudos de pacientes com níveis basais de LDL-C mais elevados. Essa associação não estava presente quando o nível basal de LDL-C era inferior a 100 mg/dL.¹¹

Outra revisão sistemática¹² com meta-análise avaliou 12 ECR com 53.486 participantes com

doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. As meta-análises sugerem que evolocumabe reduz a ocorrência de MACE, IAM, AVC e revascularização miocárdica, mas não reduz o risco de mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas.¹²

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

A CONITEC avaliou o uso de evolocumabe para tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica¹³, mas não há avaliação da CONITEC para o tratamento de pacientes com hipercolesterolemia não familiar enquadrados nos riscos muito alto ou alto pelo ERG.

CONCLUSÃO

Tecnologia:

Evolocumabe.

Conclusão Justificada:

Favorável para casos selecionados (pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular, com LDL fora do alvo ≥ 100 e redução menor que 50%, em terapia otimizada com as opções orais disponíveis, incluindo estatinas, salvo contraindicações).

Conclusão:

Considerando há opções medicamentosas de estatinas disponibilizadas pela rede pública de saúde, mas que nem sempre os pacientes conseguem alcançar metas terapêuticas e redução de desfechos com os mesmos.

Considerando que evolocumabe não foi incorporado a Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS, a nível federal.

Considerando que para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular com necessidade de



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

16

redução do LDL-C, podem não conseguir alcançar o alvo recomendado de LDL-C < 50mg/dL ou pelo menos uma redução de 50% nos níveis mesmo em altas doses de estatina de alta potência (com ou sem outras opções orais disponíveis).

Considerando que apesar de não haver redução na mortalidade, houve redução significativa de eventos cardiovasculares (IAM não fatal, AVC não fatal e da necessidade de revascularização miocárdica).

Em face ao exposto, este Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde é favorável ao evolocumabe para casos selecionados (pacientes em prevenção secundária que apresentam LDL-C acima de 100 mg/dL mesmo em terapia oral com estatina otimizada).

Há evidências científicas?

Sim.

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

Não.

Justificativa:

Não há risco potencial para a vida de forma imediata caso o paciente não seja tratado com a tecnologia solicitada, já que as metas podem ser alcançadas ao longo do tratamento, mas preconiza-se o tratamento o mais precoce possível.

REFERÊNCIAS

1. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Evolocumabe: bula para o profissional [Internet]. Taboão da Serra -SP: Amgen Biotecnologia do Brasil;2020. p.1-17. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=REPATHA>



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

17

2. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/renome/20210367-renome-2022_final.pdf.
3. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 29]. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
4. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019 [published correction appears in Arq Bras Cardiol. 2021 Apr;116(4):855]. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891. Available: <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>.
5. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. [Internet]. 2019. p. 1–29. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/portaria-conjunta-no-08-pcdt-dislipidemia.pdf>.
6. The American Heart Association requests that this document be cited as follows: Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
7. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.
8. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(4):787-891. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. available: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

18

10. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.

11. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1566-1579. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2525>.

12. Wang HF, Mao YC, Xu XY, Zhao SY, Han DD, Ge SY, et al. Effect of alirocumab and evolocumab on all-cause mortality and major cardiovascular events: A meta-analysis focusing on the number needed to treat. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Dec 2;9:1016802. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1016802>.

13. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Brasília; 2021. Available from: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Evolocumabe_HipercolesterolemiaHomozigoticaFamiliar.pdf.