



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 75

Solicitante: Juiz Carlos Rogério Facundo da 11^a. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0180595-56.2017.8.06.0001

Data: quinta-feira, 18 de janeiro de 2018.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Eficácia do tratamento e evidências científicas-----	03
4) Sobre o registro pela a ANVISA -----	04
5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC	04
6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	04
7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	05
8) Custo do tratamento -----	05
9) Conclusões -----	06
10) Referências -----	07

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 75

1) Tema

Uso do Rephata® para o tratamento do paciente dislipidêmico com coronariopatia grave.

2) Considerações teóricas sobre a doença.

A doença arterial coronariana é a manifestação local do processo de aterosclerose sistêmica acometendo as artérias do coração. Anatomicamente, apresenta-se como obstruções – ocasionadas em geral por placas ateroscleróticas - ao fluxo sanguíneo fisiológico das artérias coronárias. Clinicamente pode se manifestar de forma crônica (através da angina estável) ou aguda (através da angina instável ou do infarto agudo do miocárdio).

O tratamento da doença arterial coronariana passa pelas mudanças do estilo de vida (dieta e atividade física), o uso de diversos fármacos, a angioplastia (com ou sem stents), a cirurgia de revascularização do miocárdio ou mesmo o transplante cardíaco.

Os principais fatores de risco para a doença arterial coronariana são: tabagismo, hipertensão, diabetes, história familiar e as dislipidemias. Neste sentido, o uso de fármacos que ajudam no controle dos fatores de risco pode retardar o início e também a progressão da doença. O Rephata (evolocumabe) atua especificamente no controle da dislipidemia.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O Rephata, nome comercial do evolocumabe, é uma droga que atua reduzindo os níveis de colesterol sistêmicos através da inibição de uma pró-proteína de nome PCSK9 (pró-proteína convertase sustilisina / kexina tipo 9).

Para além da mera redução dos níveis de LDL colesterol, o evolocumabe também diminuiu o risco de eventos cardiovasculares graves. Isto ficou comprovado através dos resultados do estudo *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* (FOURIER).^[1]

Este estudo, uma coorte que incluiu mais de 27.000 participantes com doença cardiovascular aterosclerótica e que já recebiam estatinas, mostrou que pacientes que receberam injeções de evolocumabe nas doses de 140 mg a cada duas semanas (ou 420 mg mensalmente) obtiveram uma redução de cerca de 15% do **risco combinado** de eventos cardiovasculares agudos graves - um **desfecho composto primário** que englobava a ocorrência de 1) infarto agudo do miocárdio, 2) acidente vascular encefálico, 3) morte cardiovascular, 4) revascularização coronariana ou 5) hospitalização por angina instável - após 22 meses de seguimento, quando comparados com o grupo que recebeu a terapia padrão mais o placebo ($p < 0,001$).

Para o **desfecho composto secundário** – a ocorrência de 1) infarto agudo do miocárdio, 2) acidente vascular cerebral ou 3) morte cardiovascular – o estudo mostrou uma redução de eventos de cerca de 20% no grupo que recebeu o evolocumabe ($P < 0,001$).

Quando os pesquisadores analisaram os componentes individuais do **desfecho composto primário**, os pacientes tratados com evolocumabe também obtiveram riscos significativamente menores de infarto agudo do miocárdio ($P < 0,001$), acidente vascular cerebral ($P = 0,01$) e revascularização do miocárdio ($P < 0,001$). Entretanto, **não houve diferenças significativas entre os grupos para mortalidade cardiovascular geral ou por todas as causas**.^[2]

Nas Sessões Científicas do *American College of Cardiology (ACC)* de 2017, quando solicitado a comentar sobre a relação custo-eficácia deste novo fármaco, o presidente do ACC, Dr. Richard Chazal, disse que esse grande

estudo (FOURIER) trouxe uma grande quantidade de dados "que apoiam a hipótese da redução do LDL" mas que ***ainda não sabia responder sobre a questão da relação custo-eficácia da medicação.***

Um estudo bastante recente, publicado em dezembro de 2017 no conceituado periódico JAMA, concluiu pela ***ausência de custo-eficácia***, no momento, para a adoção deste fármaco em sistemas públicos ou privados de saúde, considerando seus elevados custos.^[3] Para que o fármaco se tornasse custo-eficaz para a realidade seu preço deveria cair cerca de 62%.^[3]

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Este fármaco já tem registro na ANVISA/MS – nº 102440007.^[4]

5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

Existe uma solicitação de incorporação do evolocumabe para o protocolo do tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica em andamento.

Foi aberta uma consulta pública para contribuição da sociedade civil durante o período compreendido entre os dias 18/01/2018 e 06/02/2018 (DOU 17/01/2018, secção 01, página 137) para a incorporação ou não deste medicamento ao SUS.

A CONITEC, entretanto, já publicou um relatório preliminar de recomendação DESFAVORÁVEL à incorporação deste fármaco em janeiro de 2018.^[5] Desta forma, este medicamento não é disponibilizado pelo SUS.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Este fármaco não é citado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Dislipidemia para a prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite, bem como em outros PCDT'S.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Dislipidemia do Ministério da Saúde para a prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite estabelece o uso de Estatinas, Fibratos e Ácido nicotínico.

O SUS também disponibiliza para o tratamento da doença arterial coronariana fármacos tais como aspirina, clopidogrel, betabloqueadores e nitratos.

Procedimentos de revascularização do miocárdio tais como a intervenção percutânea através da angioplastia com ou sem stents e a cirurgia aberta de revascularização do miocárdio também constam no arsenal terapêutico do SUS.

Como último recurso, para casos intratáveis, o SUS também disponibiliza aos seus usuários a possibilidade de transplante cardíaco.

Embora o SUS disponibilize inúmeros fármacos para o tratamento da doença arterial coronariana, nenhum deles atua especificamente sobre a PCSK9.

8) Custo do tratamento

Este medicamento não tem preço oficial registrado na lista CMED, contudo o valor estimado do tratamento mensal é de cerca R\$ 2.600 a R\$ 2.800, podendo ser adquirido por fornecedores nacionais. ^[6]

O prazo médio para a aquisição do medicamento pelo estado é de cerca de 30 dias.

9) Conclusões

- O Rephata® (evolocumabe) já foi aprovado para uso no Brasil pela ANVISA;

- A CONITEC encontra-se em fase de CONSULTA PÚBLICA para avaliação do pedido de incorporação feito pelo fabricante AMGEN, contudo seu relatório preliminar, recentemente publicado, mostrou-se DESFAVORÁVEL à incorporação deste fármaco pelo SUS.

- O tratamento mensal com o Rephata® custa cerca de R\$ 2.800,00.

- O estudo FOURIER - um estudo bem desenhado e contendo cerca de 27.000 participantes - constatou uma diminuição no **desfecho composto** por 1) infarto agudo do miocárdio, 2) acidente vascular cerebral e 3) morte cardiovascular de cerca de 20% no grupo tratado com o evolocumabe quando comparado ao grupo placebo em um período de 22 meses de seguimento;

- Apesar disso, quando o **desfecho simples** “mortalidade cardiovascular ou por todas as causas” foi comparado isoladamente entre os grupos (evolocumabe e placebo), **não se constatou diferença significativa de mortalidade cardiovascular ou por todas as causas entre os grupos;**

- Um estudo bastante recente, publicado em dezembro de 2017 no conceituado periódico JAMA, concluiu pela **ausência de custo-eficácia** para a adoção deste fármaco em sistemas de saúde, **considerando seus elevados custos atuais.**

10) Referências

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; DOI:10.1056/NEJMoa1615664;
2. Dullaart RPF. PCSK9 inhibition to reduce cardiovascular events. *N Engl J Med* 2017; DOI:10.1056/NEJMoa1703138;
3. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers. *JAMA Cardiol* [Internet]. 1 de dezembro de 2017 [citado 18 de janeiro de 2018];2(12):1369.
Available at:
<http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2017.3655>
4. Consulta de registro de medicamentos - ANVISA: www.anvisa.gov.br;
5. Relatório de Recomendação – Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. CONITEC, janeiro de 2018.
6. Consulta do preço do medicamento - <https://www.araujo.com.br/repatha-140mg-ml-injetavel/p>;