

NOTA TÉCNICA 8517

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Única

COMARCA: Senador Firmino /MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0008517

IDADE: 69 anos

SEXO: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID E782

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento evolocumabe para tratamento de Hiperlipidemia Mista.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento pelo SUS do medicamento evolocumabe prescrito para tratamento de paciente portador de Hiperlipidemia Mista.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

a) Há Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT estabelecidas pelo Ministério da Saúde para o tratamento da condição clínica da parte autora em específico?

R: Sim. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite do Ministério da Saúde teve sua última revisão publicada em setembro de 2023.

a.1) Caso positivo: quais são os medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento da moléstia? A parte autora se enquadra nos critérios estabelecidos? Há justificativa, no caso, para a implementação de tratamento diverso daquele disponibilizado pelo SUS?

R: No SUS estão disponíveis: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, genfibrozila e ácido nicotínico. Sim, a parte autora se enquadra nos critérios estabelecidos para receber estas medicações. Não há justificativa, conforme respostas e considerações no tópico seguinte.

a.2) Caso negativo, existe procedimento em andamento para a confecção do PCDT? Há quanto tempo?

R: Não se aplica.

b) A combinação farmacológica prescrita pelo(a) médico(a) assistente é eficaz e recomendada para o caso do(a) paciente?

R: A combinação farmacológica prescrita ainda carece de evidências científicas que suportem o seu uso no contexto da saúde pública em geral e para casos como o presente nos autos.

c) O tratamento é considerado urgente/imprescindível para a cura ou melhora do(a) paciente?

R: O quadro clínico descrito nos relatórios médicos não se configura urgência conforme a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511.

d) Existem estudos científicos de alto nível - revisões sistemáticas ou meta-análises e ensaios clínicos randomizados - que demonstrem a eficácia, acurácia, efetividade e segurança do(s) medicamento(s)? (por gentileza, encaminhar o(s) estudo(s) em anexo)

R: Existem evidências científicas e elas estão listadas no tópico “referências” mais abaixo.

e) Existem agências de saúde internacionais que assegurem a eficácia, acurácia, efetividade e segurança do(s) medicamento(s)?

R: Sim, as agências internacionais NICE e CADTH somente recomendam o uso de evolocumabe para subgrupos de paciente de alto risco e somente se a companhia farmacêutica cumprir acordo de desconto no momento do início da terapia.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente de 69 anos, portador de portador de dislipidemia mista de difícil controle com predomínio de hipertrigliceridemia grave e LDL persistentemente elevado, refratário a múltiplas linhas de tratamento farmacológico e não farmacológico. Portador de insuficiência cardíaca, classe funcional 2 da NYHA, hipertensão arterial

sistêmica bem controlada, doença renal crônica estágio 2, hipotireoidismo compensado, transtorno depressivo, hiperuricemia atualmente controlada, bloqueio de ramo esquerdo e sobrecarga ventricular esquerda ao eletrocardiograma. O paciente faz uso regular dos medicamentos AAS, anlodipino, ácido nicotínico, fluoxetina, comperidona, alopurinol, omeprazol, carvedilol, levotiroxina, ezetimiba e da dapagliflosina. Mesmo com o uso adequado e prolongado de estatinas de alta potência (ezetimiba, fibratos, ácido nicotínico), controle alimentar rigoroso, o paciente permaneceu com dislipidemia grave, com risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores e pancreatite aguda. Diante da refratariedade terapêutica e das múltiplas comorbidades do paciente, o cardiologista prescreveu o uso excepcional pelo SUS, do medicamento evolucumab na dosagem de 140mg via subcutânea a cada duas semanas, com o objetivo de reduzir dos níveis de LDL, reduzir os triglicerídeos e prevenir pancreatite, reduzir o risco cardiovascular e a progressão de insuficiência cardíaca e melhora do prognóstico geral.

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, pelo desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do Inglês *low density lipoproteins*), o 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), a forte correlação entre colesterol total e doença arterial coronariana reflete a relação entre LDL-C e doença arterial coronariana (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 lipoproteínas de alta densidade (HDL, do Inglês *high density lipoproteins*), o HDL-C, com maior risco de morbimortalidade por doença arterial coronariana. Níveis elevados de HDL-C, por outro lado, se associam ao menor risco, sem aumentar o risco de morte por outras causas. Apesar de as 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. A Hiperlipidemia Mista é, portanto, um distúrbio no metabolismo de lipídios, caracterizado pela elevação simultânea de colesterol (como o LDL ou HDL) e de triglicerídeos no sangue.

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos: colesterol total, HDL-C e triglicerídeos. A dosagem direta do LDL-C não é necessária, podendo o cálculo ser feito por meio da fórmula de Friedewald [$\text{LDL-C} = (\text{colesterol total [CT]} - \text{HDL-C}) - (\text{triglicerídios [TG]}/5)$], quando o valor dos triglicerídeos for inferior a 400 mg/dL. Para os casos em que o nível dos triglicerídeos for superior a 400 mg/dL, utiliza-se como critério o colesterol não HDL [$\text{não HDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C}$], cujo alvo é 30 mg/dL acima do alvo de LDL-C (isto é, para pacientes cujo LDL-C alvo for 100 mg/dL, o alvo de não HDL-C será 130 mg/dL).

O grupo das estatinas foi o primeiro a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. O estudo conhecido por 4S23, de 1994, foi o primeiro a demonstrar prevenção de eventos cardiovasculares e de 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.

Apesar de alguns trabalhos sugerirem terapia hipolipemiante agressiva em pacientes de muito alto risco cardiovascular, as evidências são conflitantes. 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 infarto agudo do miocárdio (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 indisponível no SUS), apesar de diminuir significativamente os níveis de colesterol, não mostra qualquer benefício clínico. Conforme resultado de um único ensaio clínico randomizado – IMPROVE-IT e suas subanálises, o uso de ezetimiba associado à sinvastatina em pacientes em fase aguda de síndrome coronária aguda é capaz de prevenir a ocorrência do desfecho composto de morte cardiovascular e evento cardiovascular maior (IAM, angina instável necessitando re-hospitalização, revascularização e acidente vascular encefálico - AVE). Em 7 anos de seguimento, houve redução de desfecho composto de 2% no grupo com ezetimiba (32,7% versus 34,7% - HR 0,936, IC 0,89 – 0,99). Tal diferença se deu às custas da redução de infarto do miocárdio, AVE isquêmico e necessidade de revascularização urgente, após 30 dias da randomização. Em outra subanálise desse estudo, ficou demonstrado que os pacientes de mais alto risco cardiovascular apresentaram benefício com o uso combinado de ezetimiba e sinvastatina, enquanto nos pacientes de mais baixo risco não houve benefício. O estudo IMPROVE-IT apresenta algumas limitações metodológicas que potencializam a ocorrência de vieses. Na revisão sistemática de Lozano e colaboradores pelo *US Preventive Service Task Force*, a respeito de dislipidemia familiar, dois estudos avaliaram o uso de ezetimiba na terapêutica desses pacientes. Nenhum deles avaliou desfechos primordiais, como ocorrência de infarto ou morte e, sim, taxa de redução de colesterol. Um dos estudos mostrou redução de LDL de 54% (-122,2 mg/dL) com o uso de ezetimiba e sinvastatina, comparado com redução de 38,1% (-4,7 mg/dL) no grupo que recebeu somente sinvastatina. No segundo estudo, ocorreu uma redução de 28% (-60 mg/dL) nos usuários de monoterapia com ezetimiba, comparada com alteração desprezível no grupo placebo. Em função de haver apenas um ensaio clínico randomizado 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 **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite do Ministério da Saúde não preconiza a ezetimiba como terapia hipolipemiante.**¹

O evolocumabe é um medicamento que foi registrado em abril de 2016 na ANVISA para tratamento da dislipidemia. É um anticorpo monoclonal inibidor da enzima PCSK-9 (*proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*) que é responsável por degradar receptores de LDL-C hepáticos. Caso inibida, haverá uma maior exposição de receptores de LDL-C nas membranas dos hepatócitos, o que pode levar a reduções de LDL-C sérico da ordem de 60%, mesmo em pacientes já utilizando doses máximas de estatinas. Como é um medicamento relativamente novo em nosso meio, 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.² 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% (IC 8% a 21%) 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.

No estudo FOURIER (*Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*), a redução do LDL-c mediada pelo evolocumabe (mediana atingida de 30 mg/ dL) promoveu redução de 15% no risco relativo de eventos cardiovasculares maiores após seguimento mediano de 2,2 anos.²

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2025 teve como objetivo avaliar de forma abrangente as pesquisas recentes que comparam intervenções com evolocumab, estatinas e placebo no tratamento de pacientes com doença cardiovascular e comorbidades relacionadas. Dos iniciais 6.270 estudos, somente 10 estudos atenderam a todos os critérios e foram incorporados à análise final de dados. A conclusão foi semelhante às dos estudos anteriormente citados, com a sugestão de que pesquisas futuras podem ajudar a refinar a aplicabilidade clínica do tratamento com evolocumabe. Não foram apresentados estudos relatando o efeito do evolocumabe sobre outros lipídios ou mesmo quanto à prevenção de episódios de pancreatite aguda.³

A agência inglesa NICE (*National Institute for Health Care Excellence*) recomenda o uso do evolocumabe para o tratamento de hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, mas a indicação é restrita e sujeita a diretrizes rigorosas e a recomendação é validada apenas se a fabricante cumprir com o acordo de desconto no esquema de acesso ao paciente.⁴

A agência canadense CADTH (*Canada's Drug Agency*) recomenda o reembolso e o uso do evolocumabe (comercializado como *Repatha®*) para a redução do colesterol LDL em pacientes adultos com hiperlipidemia primária

isoladamente ou em combinação com terapias não estatinas para pacientes em que as estatinas são contraindicadas.⁵

A CONITEC avaliou o uso do medicamento evolocumabe para o tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica no SUS e deliberou sobre a não incorporação. A decisão final foi oficializada pelo Ministério da Saúde através da Portaria SCTIE/MS nº 73, publicada em 13 de dezembro de 2018. O relatório técnico-científico baseou-se em dificuldades na confirmação da doença na prática clínica, na razão de custo-efetividade incremental considerada extremamente alta e elevado impacto financeiro para o Sistema Único de Saúde, mesmo com o uso restrito do medicamento.⁶

O quadro clínico descrito nos relatórios médicos não se configura urgência conforme a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511.

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 69 anos, portador de dislipidemia mista de difícil controle com predomínio de hipertrigliceridemia grave e LDL persistentemente elevado, refratário a múltiplas linhas de tratamento farmacológico e não farmacológico;

Considerando haver estudos clínicos que mostraram redução de eventos cardiovasculares com o uso de inibidores de PCSK9 (classe a que pertence o evolocumabe), porém sem impacto robusto em redução de mortalidade;

Considerando que as diretrizes nacionais e internacionais indicam o uso de inibidores de PCSK9 em pacientes de muito alto risco cardiovascular que, apesar do uso das estatinas em doses máximas, apresentem níveis de colesterol LDL fora do alvo terapêutico;

Considerando, porém, que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite do Ministério da Saúde não recomenda o uso do evolocumabe por falta de evidência na redução da mortalidade e por se tratar de medicamento novo e com dados de segurança a médio e longo prazos ainda não completamente

estabelecidos;

Considerando o posicionamento da CONITEC desfavorável à incorporação do evolocumabe para o tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica;

Este NATJUS considera a presente demanda como **não justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

1) PORTARIA CONJUNTA Nº 8, DE 30 DE JULHO DE 2019. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.**

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_dislipidemia.pdf

2) Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D., Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.A., Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators.

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. Volume 376 • Number 18 • May 4, 2017. Pages: 1713-1722

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664/>

3) Casares JA, Jaramillo AP, Nizamudeen S, Abdul Samad SK. **Evolocumab Versus Statins and Placebo in Patients With Cardiovascular Disease and Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Cureus. 2025 Apr 10;17(4):e82037. doi: 10.7759/cureus.82037. PMID: 40351996; PMCID: PMC12065969. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12065969/>

4) NICE. **Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance.** Reference number:TA394. Published: 22 June 2016.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>

5) CADTH. Reimbursement Recommendation Evolocumab (Repatha). <https://www.cda->

[amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0821_Final_Recommendation.pdf?
cf_chl_f tk=BEU2IJKSYUNSntetbUm_tClaNFCjOPKh6NcepgRAIA-
1782917493-1.0.1.1-
Y2aYb1eF3wLMfFke8Q9BgmbtpTWCOToRmZeudBLb65A](https://amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0821_Final_Recommendation.pdf?cf_chl_f tk=BEU2IJKSYUNSntetbUm_tClaNFCjOPKh6NcepgRAIA-1782917493-1.0.1.1-Y2aYb1eF3wLMfFke8Q9BgmbtpTWCOToRmZeudBLb65A)

6) CONITEC. Relatório de recomendação nº 381 - Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

[https://www.gov.br/conitec/pt-
br/midias/relatorios/2018/recomendacao/relatorio_evolocumabe_hipercolester
olemiahomozigoticafamiliar.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/recomendacao/relatorio_evolocumabe_hipercolesterolemiahomozigoticafamiliar.pdf)

VI – DATA:

01/07/2026

NATJUS – TJMG