

Evolocumabe para tratamento de
pacientes com hipercolesterolemia
familiar homozigótica

Nº 381

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	CONDIÇÃO CLÍNICA	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	5
3.	A TECNOLOGIA	5
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	8
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	9
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	11
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	15
4.4.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	17
4.5.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	17
5.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	18
6.	CONSULTA PÚBLICA	18
6.1.	NOVA PROPOSTA DO FABRICANTE	21
6.2.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	24
7.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	24
8.	DECISÃO	25
9.	REFERÊNCIAS.....	26



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: evolocumabe (Repatha®).

Indicação: hiperlipidemia familiar homozigótica (HFHo).

Demandante: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.

Introdução: hipercolesterolemia familiar homozigota é uma doença genética rara (estimativas de prevalência 1:300 mil a 1:1 milhão de pessoas) que caracteriza-se por níveis extremamente elevados de colesterol total (usualmente acima de 500 mg/dL) e morte cardíaca precoce. O tratamento atualmente disponível, além de medidas não farmacológicas é o uso de estatinas de alta potência.

Pergunta: eficácia clínica do tratamento com evolocumabe em pacientes com hiperlipidemia familiar homozigótica sem resposta adequada com estatinas de alta potência.

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



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: Foram recebidas 21 contribuições técnico-científicas e 34 contribuições de experiência ou opinião, sendo a maioria (94,5%) discordante com a recomendação preliminar da CONITEC. De maneira geral, as contribuições apontaram que a hipercolesterolemia familiar homozigótica acarreta importante morbidade e mortalidade aos portadores, e os objetivos terapêuticos não são atingidos pelos medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Os contribuintes consideram que o Evolocumabe é eficaz no tratamento da doença e que sua adoção poderia trazer economia de recursos se contraposto ao atual gasto com medicações obtidas por via judicial. Como contribuição adicional, o fabricante do Repatha® apresentou uma nova proposta de preço para o produto, revisando as análises econômicas considerando o novo valor, comprometendo-se a financiar os custos excedentes àqueles previstos na análise de impacto orçamentário, caso o número de pacientes efetivamente tratados exceda o estimado no cenário avaliado. Entretanto, 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.



2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) é caracterizada pela presença de níveis marcadamente elevados de colesterol de baixa densidade (*low density lipoprotein cholesterol* – c-LDL) e alta probabilidade de desenvolvimento de eventos cardiovasculares em idade precoce. A maioria dos pacientes (95%) apresentam mutação em um de três genes: receptor de c-LDL, *proprotein convertase subtilisin kexin 9* (PCSK9) ou apolipoproteína B. (1; 2)

Usualmente, não há disponibilidade de sequenciamento genético para seu diagnóstico, portanto, ele é feito com base em critérios clínicos. Além de alteração no lipidograma e complicações cardiovasculares precoces, as principais manifestações clínicas são a presença de xantomas (tendíneos ou plantares) e xantelasmas, arco corneal, bem como, presença de história familiar. Para o diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar homozigótica recomenda-se os seguintes critérios:(3)

- c-LDL > 500 mg/dL (ou 300 mg/dL se em tratamento) associada com:
 - xantomas cutâneos ou tendíneos antes dos 10 anos de idade ou;
 - c-LDL de ambos os pais em nível de hipercolesterolemia familiar heterozigota (> 190 mg/dL).

Dados regionais (Ibero-Americanos), sugerem uma prevalência de hipercolesterolemia familiar heterozigota (HFHe) de 1 para cada 500 indivíduos, com aproximadamente 400 mil brasileiros acometidos. (4) Para hipercolesterolemia familiar homozigota de 1 para 300 mil a 1 para 1 milhão indivíduos e com relato de 21 pacientes (15 homozigotos, 6 heterozigotos compostos). Além disso, alguns relatos mostram que pacientes com mutação podem apresentar valores tão baixos quanto 170 mg/dL,(5) sugerindo que essa prevalência possa estar subestimada. O principal impacto desta condição de saúde na saúde populacional é a instalação de aterosclerose e suas complicações em idade precoce, bem como as complicações e necessidade de tratamentos subsequentes. Em média os pacientes têm 28 anos quando apresentam o primeiro evento cardiovascular não fatal e 33 anos ao falecer.(6)



2.2. Tratamento recomendado

O PCDT do Ministério da Saúde prevê tratamento de pacientes com hiperlipidemia familiar, mas não faz diferenciação entre pacientes heterozigotos, homozigotos ou heterozigotos compostos. O tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde através do PCDT de dislipidemia é com estatinas. (7) Apesar de outras fontes sugerirem uso de estatina em alta potência, o PCDT de 2013 não prevê essa recomendação. (7; 8) Adicionalmente, não há previsão de alternativas ou intensificações de acordo com nível de colesterol (ou frações) atingido com estatina. Também não há previsão de tratamento para falhas.

Além de estatinas, a depender dos níveis de triglicerídeos, pode-se considerar uso de fibrato e/ou ácido nicotínico.(7) Pacientes de muito alto risco cardiovascular devem ser acompanhados na atenção especializada. Apesar de não estar explicitado se pacientes com hipercolesterolemia familiar se incluem nessa categoria, parece provável que sim, considerando os riscos associados com essa condição e a prevalência da condição.

3. A TECNOLOGIA

Trata-se de uma medicação que explora um mecanismo de ação diferente das demais disponíveis para controle da hiperlipidemia. Atua inibindo a ligação entre a molécula PCSK9 e o receptor hepático de c-LDL, dessa forma aumentando o *clearance* deste último pelo fígado.

Tipo: medicamento

Princípio Ativo: evolocumabe

Nome comercial: Repatha®

Fabricante: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.

Indicação aprovada na Anvisa: Hipercolesterolemia (familiar ou não) e dislipidemia mista. Em associação a outros antihiperlipemiantes ou para pacientes com intolerância a estatinas

Indicação proposta pelo demandante: hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Posologia e Forma de Administração: Uso mensal de 420mg por via subcutânea em aplicação única de 3 canetas aplicadoras com intervalo de 30 minutos cada.

Patente: 30/04/2021.



Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Dose de 120 mg	R\$ 855,83	R\$ 855,83

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

Contraindicações: hipersensibilidade ao princípio ativo ou qualquer excipiente.

Precauções:

- Terapias hipolipemiantes concomitantes

Quando usar REPATHA em combinação às estatinas ou outras terapias hipolipemiantes (por exemplo, ezetimiba), o médico prescritor deve consultar as seções “Contraindicações” e as “Advertências e Precauções” da bula para aquelas medicações.

- Interferência em testes laboratoriais e diagnósticos

Não conhecido

- Gravidez

Não há dados ou dados limitados do uso de REPATHA em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam direta ou indiretamente efeitos relacionados à toxicidade reprodutiva. REPATHA não deve ser usado durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher necessite de um tratamento com evolocumabe. Categoria B para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Lactação

Não se sabe se evolocumabe é excretado no leite humano. O risco de amamentar recém-nascidos não pode ser excluído. A decisão deve ser feita em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com REPATHA, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

- Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de evolocumabe sobre a fertilidade humana. Estudos em animais não mostraram quaisquer efeitos sobre os desfechos de fertilidade em níveis de exposição da área sob a curva (ASC) muito maiores que em pacientes recebendo evolocumabe na dose de 420 mg uma vez ao mês.



- **Pediatria**

A segurança e eficácia de REPATHA em combinação com dieta e outras terapias de redução do LDL-C em adolescentes com HFHo que necessitam de redutores adicionais de LDL-C foram estabelecidas com base nos dados de 12 semanas, em um ensaio controlado por placebo, que incluiu 10 adolescentes (de 13 a 17 anos de idade) com HFHo. Neste ensaio, 7 adolescentes receberam REPATHA 420 mg por via subcutânea uma vez por mês e 3 adolescentes receberam placebo. O efeito de REPATHA no LDL-C foi geralmente similar ao observado em pacientes adultos com HFHo. Incluindo a experiência de estudos abertos, não controlados, um total de 14 adolescentes com HFHo foram tratados com REPATHA, com uma duração de exposição mediana de 9 meses. O perfil de segurança de REPATHA nestes adolescentes foi similar ao descrito para pacientes adultos com HFHo. A segurança e eficácia de REPATHA não foi estabelecida em pacientes pediátricos com HFHo menores de 13 anos. A segurança e eficácia de REPATHA não foi estabelecida em pacientes pediátricos com hiperlipidemia primária ou HFHe.

- **Geriatría**

Do número total de 6.026 pacientes nos estudos clínicos de REPATHA, 1.779 (30%) tinham ≥ 65 anos de idade, enquanto 223 (4%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre esses pacientes e os pacientes mais jovens.

- **Insuficiência renal**

Pacientes com comprometimento renal grave (definido como $\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) não foram estudados. REPATHA deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave.

- **Insuficiência hepática**

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, uma redução na exposição total de evolocumabe foi observada que pode levar a um efeito reduzido sobre a redução do c-LDL. Portanto, um acompanhamento de perto deve ser garantido para esses pacientes. Pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh classe C) não foram estudados. REPATHA deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave.

- **Limitações de uso**

O efeito de REPATHA na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.

- **Reações alérgicas**



Reações de hipersensibilidade (por exemplo, erupção cutânea, urticária) foram relatados em pacientes tratados com REPATHA, incluindo alguns que levaram a descontinuação da terapia. Se sinais e sintomas de reações alérgicas graves ocorrerem, interromper o tratamento com REPATHA, proceder de acordo com o tratamento padrão e monitorar até que os sinais e sintomas sejam resolvidos.

Borracha natural seca - A proteção da agulha da seringa preenchida de vidro e da caneta preenchida SureClick é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

- Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “livre de sódio”.

- Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

REPATHA não possui influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.

Data da solicitação: 18/09/2017.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do evolocumabe, para hiperlipidemia familiar monogênica refratária a estatinas em alta potência, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Baseando-se na metodologia PICO (apresentada na tabela 1) foram revisados estudos clínicos para avaliar a eficácia do evolocumabe em pacientes com HFHo com falha ao tratamento com estatina a partir da revisão sistemática realizada previamente pelo fabricante. Trata-se de uma revisão extensa com foco na apresentação da eficácia e segurança do medicamento em diversas situação clínica. Para a submissão à CONITEC o fabricante selecionou apenas os estudos em pacientes com HFHo, entretanto, incluiu tanto estudos em pacientes com uso prévio ou não de estatina. Esse último grupo de estudos foi excluído ,pois, não contempla a demanda aqui apresentada.



TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com hipercolesterolemia familiar monogênica com falha à estatina em alta potência
Intervenção (tecnologia)	Evolocumabe
Comparação	<i>Em branco</i>
Desfechos (Outcomes)	Perfil lipídico, segurança e eventos cardiovasculares e mortalidade
Tipo de estudo	Ensaio clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: O uso do evolocumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperlipidemia familiar monogênica sem controle adequado com uso de estatinas de alta potência quando comparado ao placebo?

4.1. Evidência Clínica

– Estudo TESLA (Part B):(9)

A eficácia e a segurança da utilização do evolocumabe no tratamento da hipercolesterolemia familiar homocigota foram avaliadas em um único estudo randomizado, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 12 semanas de duração. Participaram 50 pacientes com HFHo em uso de terapia para redução de lípidio, mas sem uso de aférese nas últimas 8 semanas ou lomitapida ou mipomerseno nos últimos 5 meses. Foi selecionado com desfecho c-LDL (aferição direta, não baseado na equação de Friedewald) ao final do seguimento (12 semanas).

Resultados:

O referido estudo incluiu 50 pacientes com HFHo (diagnóstico genético ou clínico), porém um paciente no grupo controle retirou consentimento. A idade média foi 31 anos (17 a 57 anos) e 43% apresentavam evento cardiovascular prévio. O c-LDL médio foi 348 mg/dL com discreto desbalanço entre os grupos (c-LDL 20 mg/dL menor no grupo controle). A totalidade dos pacientes vinha em uso de estatinas e mais de 90% em uso de ezetimibe. Aproximadamente metade da amostra era composta por heterocigotos compostos.

Ao final do seguimento, o grupo experimental teve um c-LDL 30,9% (IC 95%: 18,0 a 43,9) menor que o grupo controle, com redução de 23,1% (IC 95%: 15,4 a 30,7) em relação ao basal.



Em termos absolutos, o c-LDL reduziu 92,8 mg/dL (IC 95% 42,5 a 143,1) em relação ao grupo controle ao final do seguimento e 73,4 mg/dL (IC 95%: 42,5 a 100,5) menor em relação ao basal.

Em relação ao grupo placebo não foram identificadas diferenças em termos de colesterol de alta densidade (c-HDL) ou triglicérides.

Não houve diferença em termos de eventos adversos graves entre os grupos. Não ocorreram mortes ao longo do seguimento e eventos cardiovasculares não foram relatados. Infecções leves de trato respiratório foram numericamente mais comuns no grupo intervenção.

Limitações:

- A frequência de heterozigotos compostos pareceu ser mais elevada do que em estudos de prevalência (inclusive considerando os dados brasileiros).
- Na proposta apresentada à CONITEC se propõem auto-aplicação, entretanto, no estudo referido a medicação era administrada pela equipe do estudo nas visitas.
- O patrocinador esteve envolvido em todas as etapas do estudo.
- Não são apresentados dados quanto a proporção de pacientes de pacientes atingindo 50% de redução de c-LDL.

– Estudo TAUSSIG:(10)

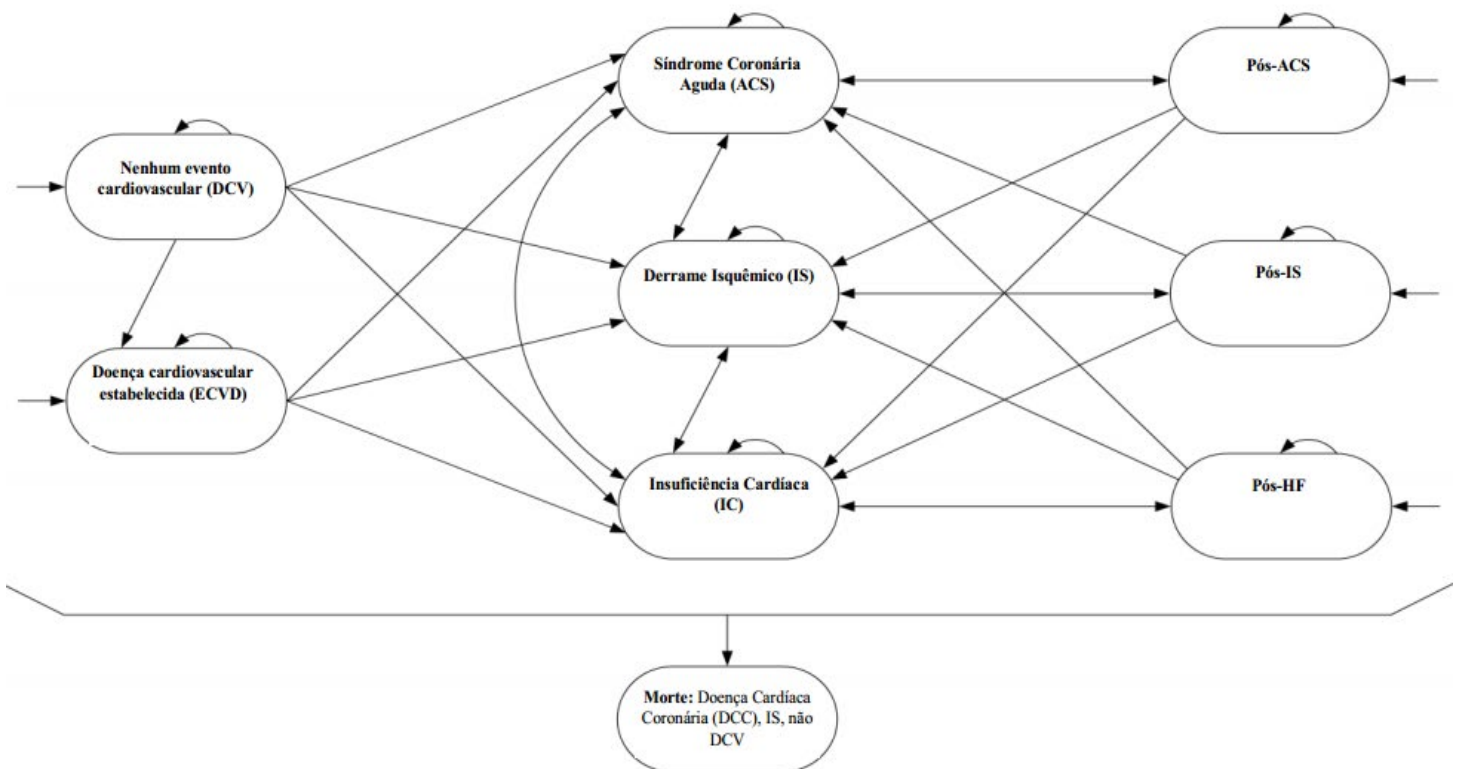
Trata-se de um estudo de seguimento em longo prazo avaliando dados agregados de pacientes com HFHo em uso de evolocumab (incluindo seguimento dos pacientes do estudo TESLA Part B). Considerando que, trata-se de um estudo observacional limitamos nossa avaliação aos dados de segurança. Não foi relatado mortes. Ocorreram 4 eventos cardiovasculares no seguimento, com uma taxa estimada de eventos de 2,1% ao ano. Além disso, houve 2 suspensões temporárias do medicamento, com reintrodução após.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, foi realizada nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1). Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.



4.2. Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma avaliação econômica de custo-utilidade, portanto, com desfecho de anos ajustados por qualidade de vida (QALY), e apresentando também desfechos secundários de anos de vida ganhos e incidência de eventos cardiovasculares. A análise utiliza modelagem de Markov com análise de coortes comparadas; o modelo é adequado ao cenário clínico, tendo sua estrutura alinhada com o proposto por outros modelos internacionais no que tange doenças cardiovasculares baseadas em perfil lipídico. Os estados de saúde refletem diversos desfechos cardiovasculares, e sua estrutura simplificada é apresentada na figura abaixo:



O modelo é construído com ciclos anuais, utilizando correção de meio ciclo; o horizonte de análise utilizado foi *lifetime*, e utilizou-se taxa de desconto de 5% para custos e benefícios futuros. As análises ocorrem sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, SUS.

O modelo assume que as transições entre estados são fundamentalmente baseadas no perfil lipídico da coorte, e portanto, mudanças nesse perfil acarretam aumento ou redução de incidência de eventos. Os riscos cardiovasculares basais são modelados baseados nas equações de Framingham e do registro REACH. Esses riscos basais foram ajustados para refletir uma maior taxa de eventos na população em estudo; para esse ajuste, o modelo baseou-se em um estudo



com população dinamarquesa que incluiu uma comparação direta de populações com Hipercolesterolemia Familiar e hiperlipidemia, relatando eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Assim, riscos basais calculados foram multiplicados por uma OR de 7,1 (IC 95% 5,7-8,7), refletindo então, uma população com alto risco e alta taxa de incidência de eventos.

A estimativa de efetividade é derivada de dados do estudo TESLA Parte 2; no caso base foi assumida uma redução no LDL-C de 30,9% entre os grupos tratados com Evolocumabe e com tratamento usual (com variação de 20% a 42% nas análises de sensibilidade). Essa redução implica, no modelo, em razões de taxas de eventos conforme descritas na tabela abaixo:

Evento	Razão de Taxa de Eventos entre coorte Evolocumabe e Tratamento usual (IC 95%)
Doença cardiovascular estabelecida	0,71 (0,58-0,87)
Síndrome Coronariana Aguda	0,71 (0,58-0,87)
AVC Isquêmico	0,69 (0,50-0,95)
Insuficiência Cardíaca	0,71 (0,58-0,87)
Morte por Doença Coronariana	0,80 (0,76-0,85)
Morte por AVC isquêmico	1,00
Revascularização	0,66 (0,60-0,73)

Pelo descrito acima, vê-se que a intervenção está sendo assumida com efetividade relevante; essa premissa no modelo deve ser contraposta aos dados disponíveis na literatura diretamente sobre a intervenção, comentados previamente nesse relatório.

As estimativas de utilidade baseadas em amostra do Reino Unido, e contruídas através do método *Time Trade-off*. Estimativas construídas a partir da população brasileira seriam mais adequadas, mas ressalta-se que há ganho de consistência interna ao utilizar dados de uma mesma amostra e com utilidade construídas por um mesmo método.

Foram considerados custos diretos, obtidos das bases de dados públicas nacionais. Os custos dos medicamentos foram baseados no consumo anual de uma dose usual.

No caso base, os resultados principais são um delta de custo de R\$ 484.818,00, um delta de anos de vida ajustados por qualidade de 0,96, e um delta de 0,69 em anos de vida ganho. Assim, obtemos uma RCEI de 502.666,00 reais por QALY ganho, e de 701.773,00 por ano de vida ganho. As análises de sensibilidade apresentadas demonstraram que o modelo é particularmente sensível à diminuição no colesterol LDL proporcionada pelo Evolocumabe, à razão da taxa de eventos da população com hipercolesterolemia familiar em relação a dislipidêmicos, e às razões de taxas de eventos entre as coortes.



As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade e Custo-efetividade	O estudo de custo-utilidade é o mais adequado ao tipo de questão. A apresentação adicional de análise por anos de vida ganhos é benéfica para interpretação do cenário.
2. Tecnologia/intervenção	Evolocumabe adicionado à estatina de alta intensidade.	Adequado
3. Comparador	Estatina de alta intensidade isolada	Adequado
4. População-alvo	Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, em uso de estatinas sem controle adequado dos níveis de LDL-C	Adequada, sendo a população com maior benéfico potencial à intervenção. Ressalta-se que há grande incerteza sobre a prevalência da condição no Brasil.
5. Desfecho	Anos de vida; Anos de vida ajustados por qualidade (QALY) Doenças cardiovasculares	Adequados
6. Horizonte temporal adequado	“Até o fim da vida” (lifetime)	Adequado
7. Duração de cada ciclo	Anual	Adequado
8. Taxa de desconto	5% no caso base	Adequado
9. Perspectiva	Sistema público de saúde	Adequado
10. Modelo	Modelo de Markov com análise de coortes comparadas	Adequado, sendo provavelmente o melhor modelo para o cenário proposto.
11. Tipos de custos	Custos diretos	Adequados
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Considerando quantidades adquiridas por entidades públicas para o tratamento controle Conforme proposto pelo fabricante para intervenção.	Embora tenha sido considerado apenas o uso de Atorvastatina, recomendação que não é clara no PCDT atual, considera-se adequada a escolha pelo perfil dos pacientes incluídos e por ser custo a ser incorrido nas duas coortes do modelo.
13. Busca por evidência	Revisão sistemática da literatura (utilizados dados de um ensaio clínico) para dados de efetividade. Outros parâmetros do modelo vem em parte de outras revisões da literatura e em	Embora a revisão da literatura (para dados de eficácia) tenha sido extremamente ampla, só se aplica à questão de pesquisa um único ensaio clínico randomizado.



	parte baseados em dados de estudos selecionados.	
14. Origem dos dados econômicos	Bases públicas (Banco de Preços em Saúde, DATASUS)	Embora adequada pela disponibilidade dos dados, a utilização dos dados de custo do DATASUS provavelmente subestima os custos reais dos pacientes. Destaca-se que, nessa análise, essa estimativa produz viés provavelmente conservador.
15. Origem dos dados de efetividade	Ensaio clínico randomizado com 50 pacientes seguidos por 12 semanas (Estudo TESLA Part B)	Embora a revisão da literatura (para dados de eficácia) tenha sido extremamente ampla, só se aplica à questão de pesquisa um único ensaio clínico randomizado. Esse ensaio clínico incluiu pacientes homocigóticos e heterocigóticos, enquanto a modelagem atual considera apenas a primeira população.
16. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 502.666,00 por QALY ganho.	O cálculo apresentado é adequado; porém, há incerteza nessa estimativa devido à limitada evidência de efetividade da intervenção.
17. Análise de sensibilidade	Apenas determinísticas, “one way” (unilaterais)	As análises apresentadas foram adequadamente executadas. Porém, sem realização de análise de sensibilidade probabilística, fica limitada a avaliação de robustez do modelo e da incerteza sobre a estimativa da RCEI.
18. Resultado das análises de sensibilidade	A variável de maior impacto no modelo é a redução de LDL-C com uso de evolucumabe. Variações nesse parâmetro podem reduzir a RCEI à cerca de R\$400.000,00 por QALY ganho, ou elevá-la para acima de R\$700.000,00 por QALY ganho.	Adequadamente descritas para as análises realizadas.

Principais Limitações da Análise Econômica:

- Fonte dos dados de efetividade:

Foi conduzida extensa e ampla revisão sistemática da literatura; a identificação de apenas um ensaio clínico provavelmente reflete a limitação do conhecimento atual sobre a medicação, e não falha em identificar estudos relevantes. Porém, mesmo assim fica clara a limitação da evidência disponível, já comentada previamente nesse relatório. Essa limitação é particularmente problemática por a) a estimativa de efetividade ser sempre ponto central de uma análise econômica, e b) na análise determinística vê-se que o modelo é particularmente sensível a esse parâmetro. No caso base foi considerado uma redução no LDL-C de 30,9%, resultando em uma RCEI de R\$ 502.666,00 por QALY ganho. Variações para reduções entre aproximadamente 20% e 40% implicam em variações da RCEI entre aproximadamente 300 e 700 mil reais por QALY ganho.



- Limitações nos dados de custo:

As fontes de custo utilizadas estão corretas do ponto de vista técnico, mas cabe ressaltar que são conhecidas as limitações de uso dos dados de custos do DATASUS. Os valores apresentados podem incorrer em significativa subestimativa dos dados reais de custo. Destaca-se que, nessa análise, essa limitação implica em viés conservador (pode estar artificialmente elevando o valor da RCEI apresentada). Isso ocorre porque, como os eventos em saúde estão subvalorados, as reduções de eventos não refletem a potencial economia que seria possível com sua prevenção. Assim, o custo de maior impacto no modelo fica sendo apenas o custo da medicação. No modelo, o custo anual estimado do uso de evolucumabe é de R\$ 30.809,73 ao ano, enquanto que o evento cardiovascular de maior custo (revascularização com enxerto de bypass da artéria coronária) é apresentado como R\$ 7.127,39.

De forma geral, o modelo econômico foi bem conduzido e executado. A modelagem está adequada ao cenário clínico, e os parâmetros utilizados refletem as evidências atualmente disponíveis para a patologia e seus tratamento, com as limitações e incertezas correntes. A principal crítica técnica é a ausência de análises de sensibilidade probabilísticas, ficando assim limitada a avaliação da robustez do modelo e da incerteza da análise.

Apesar da qualidade técnica do modelo, o ponto central da análise recai sobre a estimativa de eficácia da intervenção, com suas limitações já comentadas previamente nesse relatório.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Foi conduzida uma análise de impacto orçamentário com horizonte analítico de cinco anos buscando as consequências financeiras da adoção e utilização do evolucumabe como um tratamento adicional à estatina de alta intensidade nos pacientes com HFHo, a partir da perspectiva do sistema de saúde pública do Brasil.

Para determinação do tamanho da população, utilizou-se dados do IBGE para determinação da população geral brasileira, e uma estimativa de prevalência de 1 em 1.000.000 pessoas, conforme tabelas abaixo:



Parâmetro	Valor
População geral no Brasil (2016)	206.081.432
	x
Prevalência da HFHo	1/1.000.000
	=
Tamanho da população elegível	206

HFHo, hipercolesterolemia familiar homozigótica.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	206,1m	207,7m	209,4m	211,1m	212,8m
Pacientes com HFHo elegíveis	206	208	209	211	213
Porções de paciente tratados com evolocumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Pacientes tratados com evolocumabe estimados	206	208	209	211	213

HFHo, hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Para determinação do impacto orçamentário foram considerados os custos com medicamentos e o custo com eventos cardiovasculares incorridos na população, conforme estimativas da análise econômica, com custos adicionais de compra do medicamento sendo parcialmente compensados pelas reduções na incidência de eventos CV e custos associados com o manejo desses eventos.

Os resultados da análise são resumidos na tabela abaixo:

Categorias de custo (R\$)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário sem evolocumabe						
Custos de medicamento	32.918	33.182	33.447	33.715	33.984	167.246
Custos de evento CV e procedimento	120.259	121.221	122.190	123.168	124.153	610.991
Custos totais	153.177	154.402	155.638	156.883	158.138	778.237
Cenário com evolocumabe						
Custos de medicamento	6.382.231	6.433.289	6.484.755	6.536.633	6.588.926	32.425.834
Custos de evento CV e procedimento	80.062	80.702	81.348	81.999	82.655	406.766
Custos totais	6.462.293	6.513.991	6.566.103	6.618.632	6.671.581	32.832.600
Impacto orçamentário total	6,3m	6,4m	6,4m	6,5m	6,5m	32,1m

CV, cardiovascular.

O impacto orçamentário estimado para os próximos 5 anos é de R\$ 32,1 milhões.

Principais Limitações da Análise de Impacto Orçamentário:

A principal limitação da análise é a incerteza sobre os dados de prevalência da patologia; caso a prevalência seja mais próxima de 1:300 mil, esse impacto estaria subestimado em mais de 3 vezes.



4.4. Avaliação por outras agências de ATS

O NICE apresenta posição para dislipidemia primária e HFHe. (11) A tecnologia foi implementada para pacientes com LDL > 190 mg/dL não controlados com demais terapias e sem eventos prévios ou > 130 mg/dL para pacientes com eventos prévios. Essa implementação foi condicionada ao compromisso do fabricante de fornecer acesso a um programa de treinamento para aplicação (custo de £84,00), bem como desconto para a aquisição pelo paciente. A dose recomendada foi de 140 mg a cada 2 semanas.

A agência canadense CADTH, em 2016, deliberou que o evolucumabe estaria indicado para o tratamento de pacientes com HFHe que não tenham atingido níveis desejados de LDL com doses máximas de estatina, e que o mesmo não estaria indicado para pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular. (12) Nesta recomendação não há um posicionamento com relação a HFHo.

A agência Scottish Medicines Consortium realizou avaliação do evolucumabe e fez também recomendações para pacientes com HFHe e para prevenção cardiovascular, mas não se posicionou sobre pacientes com HFHo, relatando que a submissão pela proponente não incluiu esta categoria de pacientes. (13)

4.5. Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do evolucumabe 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 recomendação “A” para redução de níveis de colesterol LDL. A magnitude desse efeito é uma redução de aproximadamente 25% em relação ao basal ou, em termos absolutos, 75 mg/dL. Lamentavelmente não há dados comprovando o efeito dessa medicação em desfechos duros. Apesar disso, a plausibilidade biológica desse efeito é elevada. Dados indiretos de uma população selecionada sugerem a associação de menores níveis de c-LDL com menor chance de eventos. (6)

A análise de custo-utilidade mostrou uma RCEI de 502.666,00 reais por QALY ganho, em análise bem elaborada mas ressaltando-se as limitações sobre a estimativa de efetividade utilizada. O impacto orçamentário estimado é de 31,2 milhões de reais para os cinco anos seguintes à incorporação, considerando uma prevalência de 1:1.000.000 de indivíduos.



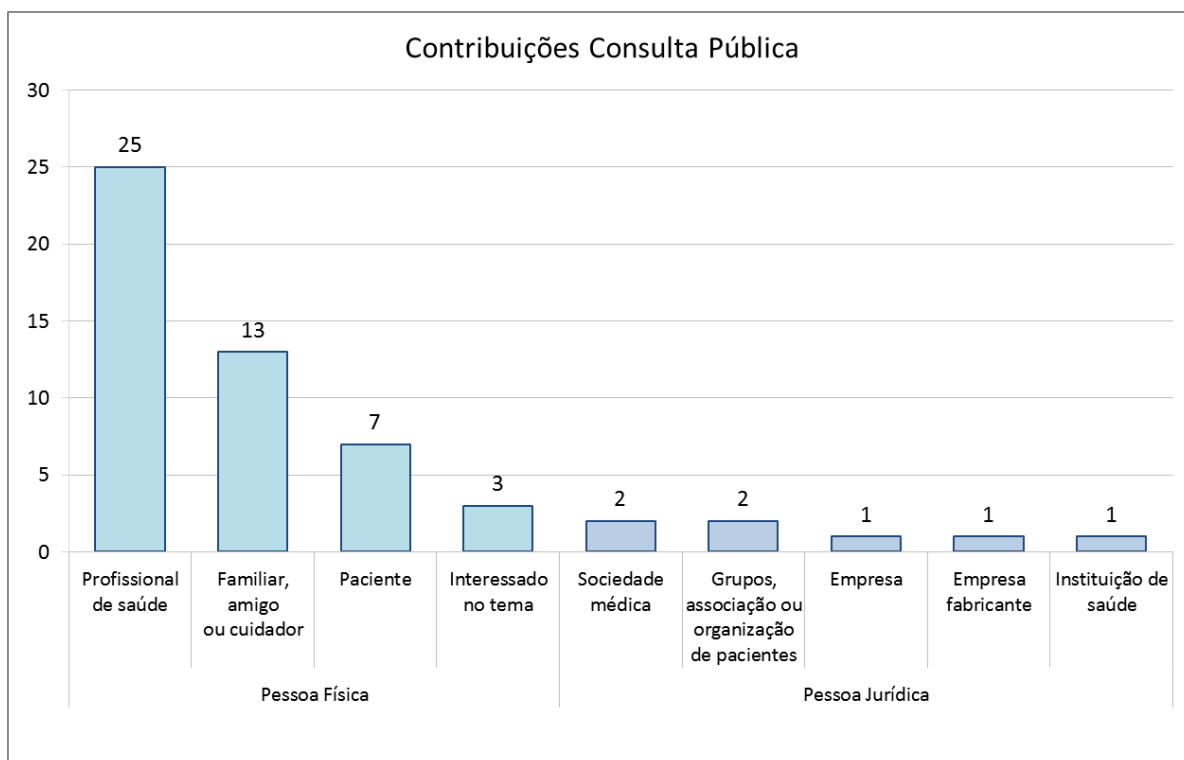
5. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do plenário da CONITEC na 62ª reunião ordinária da Comissão em 7 de dezembro de 2017 recomendaram, por unanimidade, a não incorporação de evolocumabe para o tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. O entendimento preliminar do plenário foi que o sequenciamento genético para o diagnóstico da hipercolesterolemia familiar homozigótica, considerado o método diagnóstico mais robusto, ainda não é utilizado de forma usual na prática clínica o que poderia dificultar a seleção, apenas por meio do diagnóstico clínico, dos casos elegíveis para tratamento com evolocumabe segundo a proposta do demandante e aqui considerados para elaboração do modelo econômico e da projeção de impacto orçamentário em um contexto de incerteza epidemiológica no Brasil com prevalência variando entre 1:300 mil a 1:1 milhão de pessoas e de altos custo e razões de custo-utilidade e custo-efetividade. A matéria segue para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação ao Sistema Único de Saúde.

6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 18/01/2018 e 06/02/2018. Foram recebidas 55 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 01 de 2018, que tratou da demanda sobre Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As contribuições foram recebidas através dos Formulário de Experiência ou Opinião (34 contribuições) e Formulário técnico-científico (21 contribuições). Do total de contribuições enviadas, 87% (48) vieram de pessoas físicas, e 13% (7) de pessoas jurídicas. A distribuição dessas contribuições é exibida no gráfico abaixo.



Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As 55 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

CONTRIBUIÇÕES OBTIDAS DURANTE A CONSULTA PÚBLICA

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Cenário da Tecnologia	Hipercolesterolemia familiar deveria ter Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas distinto do PCDT de Dislipidemia.	
Eficácia da Tecnologia	Evolocumabe é eficaz e deve ser incorporado.	
Elegibilidade da Tecnologia	Pacientes serão elegíveis para tratamento com evolocumabe após apresentarem teste genético comprovando hipercolesterolemia familiar.	
Elegibilidade da Tecnologia	Pacientes serão elegíveis para tratamento com evolocumabe apenas se apresentarem valores de LDL-C, no momento da prescrição, superiores a 250 mg/dL	
Elegibilidade da Tecnologia	Pacientes serão elegíveis para tratamento com evolocumabe se apresentarem critérios clínicos, estiverem em acompanhamento em centros de referência, e apresentarem níveis ainda elevados de LDL-C mesmo em uso das outras medicações disponíveis no sistema.	
Custos da tecnologia	Apesar dos custos elevados, Evolocumabe é uma alternativa mais custo efetiva do que outros medicamentos para esta indicação	



	como mipomersen ou lomitapide, que atualmente geram alto custo através de obtenção por mandatos judiciais.	
Segurança da tecnologia	Evolucumabe possui notável perfil de segurança	
Impacto Orçamentário	Considerando prevalência mencionada no cenário ajustado de 1:300.000 indivíduos portadores de HFHo, isso corresponderia a 687 pacientes caso 100% dos portadores fossem diagnosticados. Neste cenário, se 100% fossem tratados com evolucumabe, vendido ao MS considerando o PMVG, o impacto orçamentário da incorporação seria de R\$ 21 milhões, valor inferior ao gasto atualmente com judicializações oriundas de pacientes portadores dessa doença.	

Entre as referências não citadas no relatório original e apontadas por contribuições na consulta pública, destacam-se:

- Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (FOURIER trial). *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722, DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients (GLAGOV Trial). *JAMA*. 2016;316(22):2373-2384, DOI:10.1001/jama.2016.16951
- Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76, DOI: 10.5935/abc.20170121.
- Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *European Heart Journal*, ehx450, DOI: org/10.1093/eurheartj/ehx450

As evidências acima não dizem respeito especificamente a pacientes com hipercolesterolemia familiar, mas informam sobre benefício de uso inibidores de PCSK9 em pacientes já em uso de hipolipemiantes.

- O ensaio clínico GLAGOV demonstra redução do LDL-C e da porcentagem de volume do ateroma em ultrassonografia intravascular coronariana (desfecho secundário) após 18 meses de tratamento;
- O ensaio clínico FOURIER demonstra redução de LDL-C e também redução de eventos (morte cardiovascular, infarto e AVC) após 11 meses de tratamento.
- Segundo a análise publicada no Heart Journal, os inibidores da PCSK9 e as estatinas reduzem o risco de eventos cardiovasculares de forma proporcional à redução absoluta alcançada no LDL-C e à duração total da terapia.
- A diretriz brasileira de Dislipidemia recomenda a utilização de inibidores de PCSK9 somente em pacientes com risco cardiovascular elevado, em tratamento otimizado com estatinas na maior dose tolerada, associado ou não à ezetimiba, e que não tenham alcançado as metas de LDL-c ou não HDL-c recomendadas.



6.1. Nova Proposta do Fabricante

Durante a consulta pública a Amgen Biotecnologia do Brasil apresentou nova proposta de preço do medicamento. Abaixo são apresentados os resultados da análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário considerando o novo preço proposto (a mesma metodologia discutida no item 4.3 desse relatório foi mantida na condução das análises). O preço final ofertado é de R\$ 800,88 por caneta com 140mg de Evolocumabe.

Resultados da Análise de Custo-Efetividade

	Evolocumabe adicionado à estatina de alta intensidade	Estatina de alta intensidade isolada	Incremento (Δ)
LYs totais	15,98	15,29	0,69
QALYs Totais	13,25	12,28	0,96
Taxas de evento CV ^a	2,21	4,62	-2,42
ACS	1,10	2,95	-1,85
IS	0,13	0,35	-0,21
HF	0,37	0,61	-0,24
DCC Fatal	0,45	0,61	-0,17
IS Fatal	0,16	0,11	0,05
Revascularização	1,14	3,38	-2,24
Custos (R\$)			
Custo total	473.420	20.214	453.206
Terapia medicamentosa	463.324	2.442	460.881
Eventos CV agudos não fatais	2.506	6.402	-3.896
Eventos CV fatais	502	765	-263
Revascularização	1.143	3.502	-2.359
Eventos CV não agudos	4.234	5.843	-1.609
ICER (R\$)			469.890
Quantidade necessária para tratar (NNT)			10

^aNão descontado

Na análise com o novo preço proposto, o índice de custo-efetividade incremental é de R\$ 469.890,00 por QALY ganho.

Resultados das Análises de Impacto Orçamentário

Cenário 1: Prevalência de HFHo de 1:300 mil pessoas, com taxa de diagnóstico e tratamento de 100%.



População Elegível:

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	206,1m	207,7m	209,4m	211,1m	212,8m
Pacientes com HFHo elegíveis	687	692	698	704	709
Porção de pacientes diagnosticados e tratados com Evolocumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Pacientes diagnosticados e tratados com evolocumabe estimados	687	692	698	704	709

HFHo: hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Resultados:

Categorias de custo (R\$)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário sem evolocumabe						
Custos de medicamentos	109.728	110.606	111.491	112.382	113.281	557.488
Custos de eventos CV e procedimentos	487.873	491.776	495.710	499.676	503.673	2.478.708
Custos totais	597.601	602.381	607.201	612.058	616.955	3.036.196
Cenário com evolocumabe						
Custos de medicamentos	19.915.308	20.074.630	20.235.227	20.397.109	20.560.286	101.182.559
Custos de eventos CV e procedimentos	298.347	300.734	303.140	305.565	308.009	1.515.795
Custos totais	20.213.655	20.375.364	20.538.367	20.702.674	20.868.295	102.698.354
Impacto orçamentário total	19.616.054	19.772.982	19.931.166	20.090.616	20.251.341	99.662.159

CV: cardiovascular.

Os resultados da análise sugerem que a incorporação do Evolocumabe resulta em um impacto orçamentário total em cinco anos de R\$ 99,7 milhões de reais. Uma vez que essa estimativa considera uma alta prevalência da HFHo, e que considera um cenário com improvável diagnóstico e tratamento de 100% da população em todos os anos, essa estimativa pode ser considerada como o teto máximo do impacto orçamentário possível com incorporação de Evolocumabe para pacientes com HFHo.

Cenário 2: Prevalência de HFHo de 1:300 mil pessoas, com taxa de 10% no primeiro ano progredindo gradualmente até 50% no quinto ano.

População Elegível

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	206,1m	207,7m	209,4m	211,1m	212,8m
Pacientes com HFHo elegíveis	687	692	698	704	709
Porção de pacientes diagnosticados e tratados com evolocumabe	10%	20%	30%	40%	50%
Pacientes diagnosticados e tratados com evolocumabe estimados	69	138	209	281	355

HFHo, hipercolesterolemia familiar homozigótica.



Resultados:

Categorias de custo (R\$)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário sem evolocumabe						
Custos de medicamentos	10.973	22.121	33.447	44.953	56.641	168.135
Custos de eventos CV e procedimentos	48.787	98.355	148.713	199.870	251.837	747.562
Custos totais	59.760	120.476	182.160	244.823	308.477	915.697
Cenário com evolocumabe						
Custos de medicamentos	1.991.531	4.014.926	6.070.568	8.158.844	10.280.143	30.516.011
Custos de eventos CV e procedimentos	29.835	60.147	90.942	122.226	154.005	457.154
Custos totais	2.021.365	4.075.073	6.161.510	8.281.070	10.434.148	30.973.165
Impacto orçamentário total	1.961.605	3.954.596	5.979.350	8.036.246	10.125.670	30.057.468

CV, cardiovascular.

Nesse cenário mais conservador quanto às taxas de incorporação da tecnologia, o resultado total acumulado em cinco anos é de R\$ 30,1 milhões.

Previsibilidade Orçamentária e Diagnóstico da HFHo

A Amgen Biotecnologia do Brasil também apresentou proposta de iniciativa que visa garantir a previsibilidade orçamentária da incorporação de Evolocumabe para pacientes com HFHo. O fabricante propõe que caso o número de pacientes efetivamente tratados exceda o previsto no Cenário 1 descrito acima (687 pacientes no primeiro ano até 709 pacientes no quinto ano) a Amgen assumiria os custos com medicamentos. Ainda, a empresa oferece apoio ao desenvolvimento de uma Rede de Centros de Referência, que seriam responsáveis pelo diagnóstico da HFHo, e os custos do diagnóstico genético (incluindo confirmação molecular) seriam cobertos pela Amgen.

Cabe considerar que essa proposta aborda as duas principais questões levantadas no relatório inicial (critérios para dispensação do medicamento e previsibilidade do impacto orçamentário). A colocação pontuada pela empresa de que o índice de custo-efetividade incremental exige considerações cautelosa nos casos de doenças raras está de acordo com o entendimento técnico internacional sobre o tema, embora não tenhamos definições nacionais nesse sentido.

Ainda, a Amgen pontua que em 2016 as despesas do Ministério da Saúde com medicamentos não aprovados pela ANVISA para essa indicação somaram R\$ 39,8 milhões de reais, e que a incorporação de Evolocumabe poderia potencialmente reduzir esse montante.



6.2. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário considerou que não surgiram novas informações consistentes com potencial para modificar os resultados da análise técnica prévia do dossiê, que demonstraram que os dados sobre a eficácia do tratamento com evolocumabe para HFHo são limitadas e restritos a desfechos intermediários. Da mesma forma, a nova análise econômica apresentada pelo demandante não modificou sobremaneira a conclusão da avaliação anterior.

Sendo assim, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do evolocumabe para tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica, no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 363/2018.



8. DECISÃO

PORTARIA Nº 73, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



9. REFERÊNCIAS

1. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardissino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S: Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2578-2589
2. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, McCrindle B, Raal F, Rader D, Santos RD, Lopes-Virella M, Watts GF, Wierzbicki AS: The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2167-2192
3. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ: Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-2157
4. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, Merchan A, Alves AC, Medeiros AM, Jannes CE, Krieger JE, Schreier L, Perez de Isla L, Magana-Torres MT, Stoll M, Mata N, Dell Oca N, Corral P, Asenjo S, Banares VG, Reyes X, Mata P: Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol* 2017;11:160-166
5. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF: Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study. *Atherosclerosis* 2016;248:238-244
6. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD: Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-2207
7. Saúde Md: DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE. Ministério da Saúde, 2013
8. Familial hypercholesterolaemia: identification and management | Guidance and guidelines | NICE. 2017;
9. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA: Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-350
10. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, Couture P, Soran H, Watts GF, Kurtz C, Honarpour N, Tang L, Kasichayanula S, Wasserman SM, Stein EA: Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:280-290
11. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia | Guidance and guidelines | NICE. 2017;
12. Evolocumab | CADTH.ca [article online], Recommendation Issued: February 19, 2016. Available from <https://www.cadth.ca/repatha>.
13. Scottish Medicines Consortium evolocumab (Repatha) [article online], Advice Published 13 June 2016. Available from https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1148_16_evolocumab_Repatha/evolocumab_Repatha.