

SAPIENS



SIPAR - MINISTÉRIO DA SAÚDE  
 CONTEC/SCTIE/MS  
 NUP: 25000 130403/2016 - 89  
 Data: 23/08/16

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS**  
 Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
 CEP: 70.058-900 - Brasília - DF Tel.: 3315-2941 Fax 3315-3850

**Memorando nº. 254/2016/DGTIS/SCTIE/MS**

Brasília, 23 de agosto de 2016.

**À CONSULTORIA JURÍDICA NO MINISTÉRIO DA SAÚDE - CONJUR**

**Assunto: Encaminhamento de Nota Técnica sobre o medicamento Mipomersen (Kynamro®) para o tratamento da Hipercolesterolemia familiar homozigótica.**

Conforme encaminhamento da reunião do dia 16 de agosto de 2016 em que foram solicitadas para esta área informações sobre o medicamento Mipomersen (Kynamro®) para o tratamento da Hipercolesterolemia familiar homozigótica, enviamos, por meio deste, Nota Técnica com a finalidade de responder às questões da Consultoria Jurídica no Ministério da Saúde.

Atenciosamente,

*Vania Cristina Caruto Santos*  
 SIAPE: 1342247  
 Diretora Substituta  
 DGITS/SCTIE/MS

**CLARICE ALEGRE PETRAMALE**  
 Diretora  
 DGITS/SCTIE/MS

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
 Consultoria Jurídica  
 Recebido em 23/08/16  
 Ass. *[assinatura]*



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília – DF Tel.: 3315-2941 Fax 3325-2068

### NOTA TÉCNICA Nº 171/2016 - DGITS/SCTIE/MS

**ASSUNTO:** Informações técnicas sobre o medicamento Mipomersen (Kynamro®) para o tratamento da Hipercolesterolemia familiar homozigótica.

**INTERESSADO:** Consultoria Jurídica no Ministério da Saúde

Brasília, 23 de agosto de 2016.

#### **I. OBJETIVO**

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações técnicas a respeito do medicamento Mipomersen (Kynamro®) para o tratamento da Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH).

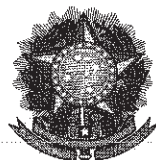
#### **II. A DOENÇA**

Hipercolesterolemia familiar<sup>a</sup> é uma síndrome hereditária autossômica dominante, caracterizada por uma mutação no gene que regula a síntese do colesterol. Esta mutação leva a um aumento no colesterol LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) desde o nascimento, manifestando-se clinicamente por depósitos de colesterol (xantomas) em tendões e doença arterial coronariana em jovens e até em crianças.

A hipercolesterolemia pode ser classificada como homozigótica (mais grave e rara) e heterozigótica. A real prevalência da síndrome no Brasil não é conhecida. Perak<sup>b</sup>, em coorte publicada em 2006 nos Estados Unidos, destaca que, dependendo da definição utilizada para diagnóstico da síndrome, sua prevalência pode variar de 0,4% a 5,6% da população. Também foi observado nos portadores elevado risco de doença arterial coronariana antes dos 30 anos (HR 5,0 IC95% 1,1 a 21,7) e de acidente vascular encefálico (HR 4,1 IC 95% 1,2-13,4).

<sup>a</sup> Inherited disorders of LDL-cholesterol metabolism [Internet]. 2016 [cited 07/07/2016]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-ldl-cholesterol-metabolism?source=search\\_result&search=mipomersen&selectedTitle=5~6](https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-ldl-cholesterol-metabolism?source=search_result&search=mipomersen&selectedTitle=5~6).

<sup>b</sup> Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, Gooding HC, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circulation*. 2016;134(1):9-19.



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília – DF Tel.: 3315-2941 Fax 3325-2068

### III. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende de um conjunto que inclui história familiar, exame físico, dosagem do colesterol e em especial, de testes genéticos. É importante afastar causas secundárias de hipercolesterolemia como diabetes, doenças hepáticas e renais. A presença do gene mutante não pode ser detectada clinicamente, sendo necessário o teste genético para o diagnóstico definitivo de HoFH, com a pesquisa de mutação nos genes *LDLR*, *APOB*, ou *PCSK9*<sup>c</sup>.

Em 30 de janeiro de 2014 o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras no SUS por meio da Portaria GM/MS nº 199<sup>d</sup>. Essa política pública tem o objetivo de oferecer atenção integral a pacientes com doenças raras, incluindo a promoção da saúde, a prevenção, o tratamento e a reabilitação nos casos indicados, em todos os níveis de atenção, possibilitando identificar e tratar os principais problemas de saúde relacionados a essas doenças. A Portaria GM/MS nº 981<sup>e</sup>, de 21/05/2014, alterou, acrescentou e revogou dispositivos da Portaria GM/MS nº 199/2014.

Uma das inovações da Política foi à incorporação e pagamento diferenciado de exames especializados para o diagnóstico de doenças raras. Logo, é possível pelo SUS realizar o diagnóstico dessas doenças nos Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras ou Serviços de Referência em Doenças Raras.

### IV. TRATAMENTO

Os medicamentos utilizados na literatura para reduzir o colesterol na HoFH são estatinas, ezetimiba, resinas ligadoras de ácidos biliares, niacina e fibratos. Além disto, são recomendadas dieta e atividade física como estratégias de prevenção de doença cardiovascular. No SUS estão disponíveis medicamentos para o tratamento dos sintomas ocasionados pela doença, como dislipidemias e cardiopatias.

### V. PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)

Não há PCDT disponível para a HoFH.

<sup>c</sup> Inherited disorders of LDL-cholesterol metabolism [Internet]. 2016 [cited 07/07/2016]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-ldl-cholesterol-metabolism?source=search\\_result&search=mipomersen&selectedTitle=5~6](https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-ldl-cholesterol-metabolism?source=search_result&search=mipomersen&selectedTitle=5~6).

<sup>d</sup> <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/28/PT199-DoencasRaras.pdf>

<sup>e</sup> <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/28/PT981-DoencasRaras.pdf>



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília - DF Tel.: 3315-2941 Fax 3325-2068

## VI. A TECNOLOGIA

O Kynamro® é fabricado pela Genzyme Corporation. Tem como alvo terapêutico o RNA mensageiro para a apolipoproteína B-100, integrante do colesterol LDL<sup>f</sup>. É indicado como tratamento adjuvante à dieta e à maior dose tolerada de outros medicamentos anti-colesterol, como as estatinas.

Devido ao risco de eventos adversos graves, é um medicamento de prescrição restrita, devendo seu uso ser supervisionado por médicos experientes no manejo de dislipidemias familiares<sup>g</sup>. A posologia recomendada em bula consiste em uma aplicação subcutânea semanal de 200 mg do medicamento na área interna do braço, coxa ou abdômen.

No que diz respeito à toxicidade, destaca-se a possibilidade de ocorrerem danos no fígado, especialmente esteatose hepática com risco de evolução para cirrose, sendo necessário monitorar regularmente as enzimas aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT).

É importante ressaltar que devido à preocupação com o risco de hepatotoxicidade, os EUA **condicionaram o acesso ao mipomersen a um plano de minimização de riscos**, denominado KYNAMRO REMS (*Kynamro Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Assim, **somente médicos participantes do KYNAMRO REMS podem prescrever o medicamento**. Ainda devido ao risco de hepatotoxicidade, a bula recomenda a interrupção do uso do medicamento caso não seja eficaz após 6 meses de tratamento com o Kynamro®.

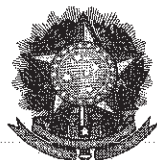
Destacam-se também as reações no sítio de aplicação e o aparecimento de sintomas semelhantes aos da gripe (*flu-like*). De acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia não existe evidência de benefício em termos de redução de eventos cardiovasculares com o uso do medicamento.

## VII. REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

O mipomersen não possui registro no Brasil para a indicação abordada nesta Nota Técnica ou outra indicação.

<sup>f</sup> Colesterol LDL ou *Low-density lipoprotein* transporta o colesterol e um pouco de triglicerídeos do sangue para os tecidos, facilitando a deposição de gordura nos vasos, podendo formar uma placa aterosclerótica e obstruir a artéria. Por esse motivo, é popularmente chamado de “colesterol ruim”.

<sup>g</sup> Drugs@FDA FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 07/07/2016]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília – DF Tel.: 3315-2941 Fax 3325-2068

Nos Estados Unidos, o medicamento foi registrado em 2006 como “droga órfã”. Em 2008 foi aceito o desfecho substituto “níveis de LDL” para aprovação acelerada. Em 2013 foi aprovado com indicação de uso restrito para pacientes com HoFH e condicionado ao anteriormente mencionado programa REMS e destacada a necessidade da empresa conduzir estudos de segurança pós-marketing.

O medicamento foi registrado em 2014 no México, Argentina, Coréia do Sul e Peru.

A EMA, Agência Europeia de Medicamentos, negou a autorização de comercialização do medicamento na Europa em 2012 e reiterou a negativa em 2013, devido ao seu perfil de segurança.

## VIII. ESTUDOS CLÍNICOS

Para coletar informações sobre eficácia e segurança do medicamento mipomersen para o tratamento da HoFH, foram consultadas bases de dados na internet sobre pesquisas com o medicamento. Foram localizados 2 estudos concluídos na plataforma oficial de registro de ensaios clínicos no mundo, o ClinicalTrials.gov<sup>h</sup>.

Um estudo clínico fase 2<sup>i</sup> (NCT00280995), randomizado, aberto e com doses escalonadas do medicamento, foi realizado a fim de demonstrar a eficácia e segurança do mipomersen em doses variadas e a um curto prazo no tratamento de pacientes com HoFH. O estudo foi concluído em 2007 e não foram encontrados resultados publicados.

Um estudo fase 3<sup>j</sup> (NCT 00607373 ou RADICHOL-1), randomizado, duplo-cego e placebo-controle, foi elaborado a fim de demonstrar a eficácia e segurança do mipomersen 200mg/semana, quando adicionado a hipolipemiantes em pacientes com HoFH. O estudo realizado por Raal e colaboradores (2010) foi conduzido em sete países (Brasil, Canadá, Singapura, África do Sul, Taiwan, Reino Unido e Estados Unidos) entre os anos de 2007 e 2009. Envolveu 51 pacientes de ambos os sexos e com idade de 12 anos ou mais, por 26 semanas (34 tomaram mipomersen e 17 placebo)<sup>k</sup>.

Dos 51 pacientes que iniciaram o ensaio clínico, 45 completaram o tratamento de 26 semanas. Dentre as razões para o abandono do mipomersen, tem-se: reações no local da injeção

<sup>h</sup> <https://clinicaltrials.gov/>, acesso em 16/08/2016.

<sup>i</sup> Estudos Fase 2 são estudos controlados em pacientes com a doença em tratamento (de 100 a 200 pacientes). Objetivam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo.

<sup>j</sup> Estudos Fase 3 são estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800).

<sup>k</sup> Raal FJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):998-1006.





MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília - DF Tel.: 3315-2941 Fax 3325-2068

(n = 2); erupção cutânea (n = 1); aumento da alanina aminotransferase (ALT) (n = 1); não-conformidade (n = 1); e consentimento revogado (n = 1).

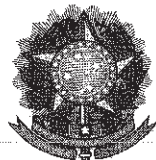
O desfecho primário analisado mediu a porcentagem de alteração na concentração do colesterol LDL. Os resultados demonstraram uma redução média significativamente maior da concentração do colesterol LDL no uso de mipomersen (-24,7%, IC 95% -31,6 a -17,7) que no uso de placebo (-3,3%, IC -12,1 a 5,5; p=0,0003). A concentração média na linha de base era de 11,4mmol/L (desvio padrão 3,6) no grupo mipomersen e 10,4mmol/L (desvio padrão 3,7).

Os desfechos secundários de eficácia analisaram a porcentagem de alteração na concentração de apolipoproteína B, colesterol total e colesterol não-HDL. Os resultados demonstraram uma redução estatística significativa em todos esses desfechos no uso do mipomersen em comparação com placebo.

A segurança e tolerabilidade do mipomersen foram avaliadas por meio da incidência e gravidade dos eventos adversos e suspensão do tratamento. Três eventos adversos graves foram observados, sendo uma nefrolitíase no grupo placebo; uma síndrome coronária aguda e uma fratura do tornozelo no grupo mipomersen, sendo que estes eventos não foram relacionados ao uso do medicamento em estudo. O evento adverso comum mais observado foi de reação no local da injeção (3 vezes mais comum no grupo mipomersen que no grupo placebo). Essa reação no local da injeção foi relatada por mais de 10% dos pacientes, incluindo eritema (19 [56%] mipomersen vs. 1 [6%] placebo), hematoma no local da injeção (12 [35%] vs. 2 [12%]), dor (12 [35%] vs. 1 [6%]), prurido (10 [29%] vs. 1 [6%]), descoloração (10 [29%] vs. 0), púrpura (5 [15%] vs. 0), papula (4 [12%] vs. 0) e edema (4 [12%] vs. 0). O segundo evento adverso mais comum foram os sintomas *influenza-like* ou reações febris observadas de forma similar em ambos os grupos.

Este estudo foi financiado pela fabricante do medicamento mipomersen, Genzyme Corporation e pela ISIS Pharmaceuticals.

Observa-se que o desfecho clínico desejável para o tratamento de hiperlipidemia é a redução de eventos cardiovasculares como infarto, AVC e óbitos. No entanto, os estudos não tinham como desfecho primário, nem secundário este tipo de redução de eventos clínicos, apenas a redução do colesterol. As reações no local de aplicação e febris (*flu-like*) são frequentes, mas de menor gravidade. Seis pacientes (11%) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília – DF Tel.: 33 15-2941 Fax 3325-2068

## **IX. PROCESSO DE INCORPORAÇÃO NO SUS**

Em 26 de outubro de 2011, entrou em vigor a Lei nº. 12.401, de 28 de abril de 2011, que modificou a Lei nº. 8.080, de 1990, incluindo, dentre outros dispositivos, o art. 19-Q, que institui a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), destinada a assessorar o Ministério da Saúde na *"incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica"*.

Importa ressaltar que a Lei nº. 12.401/2011 não se limitou a criar a CONITEC, mas também conferiu a essa Comissão importantes requisitos no que se refere à celeridade processual, à transparência e à participação social em suas atividades, destacando-se: (i) o estabelecimento de prazo de 180 dias para decidir sobre solicitações que lhe sejam apresentadas, prorrogável por mais 90 dias se as circunstâncias o exigirem; (ii) a necessária participação, na CONITEC, de representantes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e do Conselho Federal de Medicina (CFM); e (iii) a realização de consulta pública, que inclua a divulgação do parecer emitido pela Comissão e, quando a relevância da matéria justificar, a realização de audiência pública antes da decisão.

Por outro lado, a própria Lei nº. 12.401/2011 sinalizou que não é todo e qualquer medicamento ou tecnologia em saúde que deve ser incorporado no SUS e estabeleceu requisitos técnicos que devem necessariamente ser observados pela CONITEC ao elaborar seu relatório: (i) as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo; e (ii) a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. Além disso, o inciso II do art. 19-T veda expressamente, em todas as esferas do SUS, a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

## **X. CONCLUSÃO**

A partir do que fora exposto nas seções anteriores, pode-se concluir que:

- 1) O desfecho clínico desejável para o tratamento de hiperlipidemia é a redução de eventos cardiovasculares como infarto, AVC e óbitos. No entanto, o estudo apresentado para o tratamento da HoFH não tinha como desfecho primário, nem secundário este tipo de redução de eventos clínicos, apenas a redução do colesterol. As reações no local de



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 8º Andar  
CEP: 70.058-900 - Brasília – DF Tel.: 3315-2941 Fax 3325-2068

aplicação e febris (*flu-like*) são frequentes, mas de menor gravidade. Seis pacientes (11%) descontinuaram o tratamento devido aos eventos adversos.

- 2) O perfil de segurança do Kynamaro® pode ser aceitável em pacientes graves com poucas alternativas, mas inadequado numa população mais ampla de pacientes hipercolesterolêmicos.
- 3) O uso do medicamento requer monitorização contínua, dado o risco de danos hepáticos graves. A toxicidade mais importante é a esteatose hepática. Observada em graus diferentes, dependendo dos critérios diagnósticos e associada a elevações nas enzimas hepáticas, pode representar um problema grave em pacientes com uso continuado por vários anos, inclusive, podendo, em teoria, evoluir para cirrose hepática. O uso do medicamento deve ser acompanhado com controle estrito das enzimas hepáticas.

Por fim, ressalta-se ainda que para um cenário de incorporação tecnológica no SUS há a necessidade primordial do medicamento ter o registro na agência reguladora brasileira (ANVISA), bem como passar pelos trâmites processuais da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

  
**CLARICE ALEGRE PETRAMALE**  
Diretora  
DGITS/SCTIE/MS

*Wanda Cristina Camargo Santos*  
SIAPE: 1342247  
Diretora Substituta  
DGITS/SCTIE/MS