

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Evolocumabe para hipercolesterolemia - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. O diagnóstico genético não é necessário para o diagnóstico clínico/laboratorial da hipercolesterolemia familiar grave e não deve ser exigido para o tratamento para formas graves de hipercolesterolemia familiar. Como referido na recomendação, pacientes homocigóticos (comprovados por estudo genético) podem apresentar valores mais baixos de LDL-C em alguns casos do que formas heterocigóticas graves e não necessitam de tratamento com evolocumabe. Por outro lado, formas graves de hipercolesterolemia familiar podem ocorrer em heterocigose ou de forma composta e necessitam desta forma de tratamento. O valor do colesterol, a história familiar, sinais físicos de hipercolesterolemia grave e precoce são mais relevantes do que o diagnóstico genético. A prescrição e mesmo o diagnóstico não necessitam ser confirmados geneticamente. No entanto, o tratamento de alta intensidade com múltiplas drogas deve ser instituído o mais precocemente possível.</p> <p>2ª - Sim, Coordeno há 18 anos ambulatório de dislipidemias de base genética (Hipercolesterolemia Familiar) da Universidade Federal de São Paulo e possuo experiência com evolocumabe, bococizumabe, alirocumabe, além de mipomersen, em pesquisa clínica, e em alguns pacientes ambulatoriais. Obviamente, temos grande experiência no tratamento destes pacientes com estatinas, ezetimiba, niacina, fibratos, colestiramina. A resposta de pacientes com grave hipercolesterolemia pode depender do defeito genético, com resposta inadequada para mutações nulas do receptor de LDL (que constituem apenas uma pequena parcela destes). As estatinas potentes (como atorvastatina) associadas com ezetimiba reduzem ao redor de 30% os valores basais de LDL-C de pacientes homocigóticos e o evolocumabe amplia esta resposta como mostrado no estudo TESLA. Dados de experiência do produto no estudo GLAGOV e FOURIER mostraram que a exposição a este agente em pacientes recebendo terapia com estatinas/estatina+ezetimiba) está associada à regressão da aterosclerose e diminuição dos desfechos clínicos que são proporcionais ao LDL-C basal e LDL-C alcançado com o tratamento (quanto mais alto o LDL-C basal e quanto menor o LDL-C alcançado tanto maior o benefício clínico). Estas últimas evidências foram observadas mesmo em pacientes não-portadores de HF, mas de muito alto risco cardiovascular.</p> <p>3ª - Sim, O custo é elevado, mas parece uma alternativa muito mais custo efetiva do que outros medicamentos para esta indicação como mipomersen ou lomitapide. Além disso, o perfil de segurança tem sido notável, similar ao placebo. Não é prevista interação com outros medicamentos pois não tem biotransformação hepática, tampouco limitação de seu uso na insuficiência renal (pois é eliminado primariamente por endocitose de macrófagos). A experiência com os agentes hipolipemiantes sugere que quanto maior o tempo de exposição a valores mais baixos de colesterol, tanto maiores os benefícios em longo prazo. Registros de medicamentos como lomitapide ou mipomersen em outros países foram estabelecidos para tratamento na forma homocigótica da HF com quantidade ainda menor de pacientes nesta condição. A gravidade desta rara doença constitui um condição de enorme preocupação aos profissionais especializados e seus familiares e a possibilidade de seu tratamento não pode deixar de ser</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>oferecida aos pacientes com esta gravíssima doença. Ressalte-se que menos de 1% dos pacientes nesta condição tem sido diagnósticos ou tratados. Além disso, resultados variáveis foram observados com mipomersen, assim como com lomitapide. Mas estes fármacos podem ser opção para pacientes com resposta inadequada ao evolocumabe.</p> <p>4ª - Sim, O custo é elevado, mas parece uma alternativa muito mais custo efetiva do que outros medicamentos para esta indicação como mipomersen ou lomitapide. Além disso, o perfil de segurança tem sido notável, similar ao placebo. Devemos considerar que a parcela da população com a forma homozigótica da HF deve ser inferior a 200-300 indivíduos em todo o país. Considerando-se os baixos níveis de diagnóstico da HF (<1%), esse impacto é teoricamente menor, embora o ideal seria que todos fossem diagnosticados e adequadamente tratados, para prevenir as desastrosas complicações cardiovasculares.</p> <p>5ª - Sim, Os resultados podem ser muito relevantes para pacientes. Acho que a falta de resposta adequada (como redução menor do que 10-20%) nos níveis de colesterol constituiria uma restrição à continuidade do tratamento. Por outro lado, respostas de 30-60% de redução seriam muito apropriadas. Como anticorpo monoclonal humano os resultados têm sido mantidos em longo prazo sem formação de anticorpos neutralizantes e sem evidências de eventos imunológicos adversos. Mipomersen e lomitapide podem ter valor em pacientes com boa resposta individual, mas apresentam muito mais eventos adversos do que o observado com inibidores da PCSK9</p>	
29/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A hipercolesterolemia familiar (HF) homozigótica é doença rara (em torno de uma pessoa entre 600 mil ou um milhão; não é disponível estatística para a população brasileira. Caracteriza-se por taxas extremamente elevadas do colesterol LDL e o desenvolvimento muito precoce de complicações cardiovasculares (infarto, estenose aórtica grave, acidente vascular encefálico e morte). O tratamento para redução da colesterolemia tem base no emprego das estatinas (de alta potência e em altas doses), em associação com ezetimiba, colestiramina, ácido nicotínico e em vários países a LDL-aferese (não disponível em nosso meio). Entretanto, a forma homozigótica da HF costuma responder muito mal aos tratamentos medicamentosos, com manutenção de taxas extremamente elevadas do LDL-colesterol.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Embora seja uma doença rara atingindo 1/1.000.000 de indivíduos a hipercolesterolemia familiar homizigótica é responsável por 5 a 10% dos casos de Doença Aterosclerótica Coronariana em indivíduos abaixo dos 55anos. As estatinas não tem poder de redução de LDLc suficiente para controlar os níveis de colesterol de uma hipercolesterolemia familiar homizigótica, os quais atingem 600mg/dL ou mais. Na melhor das hipóteses a redução é de 60%. Isto manteria os níveis de colesterol LDL na faixa dos 300 a 400 com o melhor tratamento disponível. O evolucumab reduz LDL em 60% a mais em pacientes otimizados com estatina. Estas reduções mostraram reduções adicionais de mortalidade além da estatina no estudo Fourier. Indicando que o principal determinante desta redução é a redução do LDL e não o polimorfismo genético que apresenta. Portanto mais importante do que detectar a alteração genética do paciente é controlar o nível de colesterol.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Obs. informo que em 29/01 preenchi este mesmo formulário, que acabou sendo gravado antes de ser terminado, ficando bastante incompleto. Diante disso, solicito que levem apenas este formulário em conta. Obrigado.A hipercolesterolemia familiar (HF) homozigótica é doença rara, que acomete cerca de uma pessoa entre 600 mil a um milhão pessoas (não temos estatísticas brasileiras). Entretanto, os pacientes por ela afetados apresentam problemas cardiovasculares como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico isquêmico, estenose aórtica e morte em idades muito precoces. Os pacientes do sexo masculino em geral não atingem a idade adulta, pois falecem na infância ou adolescência. As mulheres, podem ter evolução pouco menos grave, com eventos e morte após os 20 a 30 anos. O tratamento desses pacientes envolve as estatinas de alta potência e em altas doses, associadas à ezetimiba, colestiramina e até niacina. Muitos países utilizam a LDL-aferese, que nunca foi introduzida em nosso país, em função do alto custo. Apesar desses medicamentos, a maioria dos portadores da HF homozigótica não obtém taxas satisfatórias do LDL-colesterol, o que traz a necessidade do desenvolvimento de novos medicamentos redutores do colesterol para preencher essa lacuna. Recentemente, foram aprovados em vários países, incluindo o Brasil, dois medicamentos redutores da colesterolemia, que atuam por mecanismo de ação diferente dos pre-existentes (inibidores da PCSK9): o evolocumabe e o alirocumabe. Esses produtos já foram testados em vários ensaios clínicos abrangendo pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar associadas ou não a outras comorbidades. Entretanto, até o momento, o único deles que foi testado na HF homozigótica foi o evolocumabe. Esse produto também foi o único a mostrar benefícios clínicos com redução de eventos cardiovasculares pela redução da colesterolemia que proporciona. Os portadores de HF homozigótica necessitam de maiores recursos para redução de seu LDL-colesterol e o evolocumabe é capaz de auxiliá-los.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, O grande problema que se apresenta com o uso dos inibidores da PCSK9 é seu alto custo. Entretanto, pela raridade da HF homozigótica, o verdadeiro "desastre" que é a evolução desses pacientes, os altos custos para o sistema de saúde para tratar as consequências maléficas da hipercolesterolemia para a saúde, bem como o sofrimento dos pacientes e de seus familiares, o custo do medicamento passa a ser viável.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Estou formado desde 1975 e comecei a trabalhar em serviço especializado em dislipidemias desde 1979 (após residências na área da cardiologia). Desde então, tive oportunidade de acompanhar poucos pacientes (cerca de meia dúzia) portadores de HF homozigótica. Todos eram mulheres e tinham histórico de que seus irmãos do sexo masculino faleceram antes dos 15 anos de idade. Sendo assim, diante da gravidade dessa doença e da quase impossibilidade de reverter esse cenário com os tratamentos disponíveis, a disponibilização do evolocumabe será de extrema importância para a melhora da qualidade de vida e da sobrevivência desses pacientes. Finalmente, acrescento que, em minha opinião, os pacientes portadores de HF homozigótica devem ser acompanhados por centros de referência e na impossibilidade de isso se concretizar, deve haver contato do médico assistente com especialistas dos centros de referência para que sejam</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		adequadas: a prescrição do medicamento, acompanhamento em longo prazo e manejo de possíveis (embora raros) efeitos colaterais.	
01/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O estudo genético não faz parte da prática diária no acompanhamento de indivíduos portadores de hipercolesterolemia, principalmente pelo fato do fenótipo determinar mais risco que o genótipo. Ou seja, os níveis séricos de colesterol, e portanto o controle efetivo dessa condição, determinam maior risco de complicações do que o fato do indivíduo ser homocigótico ou heterocigótico. Assim, creio que esse ponto metodológico científico não deve impedir a transposição para a prática do resultado da pesquisa científica. Por outro lado, critérios clínicos são perfeitamente factíveis para estabelecimento de regras para a indicação mais restrita e precisa desse valioso recurso terapêutico.</p> <p>2ª - Sim, Sugiro que seja incluído na análise o estudo Fourrier, publicado em maio de 2017 no New England Journal of Medicine N Engl J Med 2017; 376:1713-1722 DOI: 10.1056/NEJMoa1615664</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
01/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A HFHo é uma forma rara e grave de doença aterosclerótica e a sua abordagem medicamentosa é limitada. O evolocumab é uma alternativa possível de tratamento para esses pacientes, conforme demonstrado por resultado de ensaio clínico que mostrou eficácia do tratamento na redução do LDL-c. Embora seja um fármaco de alto custo, sua utilização se justifica plenamente face ao enorme ônus que essa doença acarreta.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
01/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Esta em desacordo com a Diretriz Brasileira da Sociedade Brasileira de Cardiologia</p> <p>2ª - Sim, existem evidências clínicas descritas na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia não contempladas neste relatório.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Concordo com a impossibilidade nacional de estudos genéticos, mas com dados clínicos e algoritmo podemos chegar ao diagnóstico de dislipidemia familiar homocigótica</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2018	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. O diagnóstico genético não é necessário para o diagnóstico clínico/laboratorial da hipercolesterolemia familiar grave e não deve ser exigido para o tratamento para formas graves de hipercolesterolemia familiar. Como referido na recomendação, pacientes homozigóticos (comprovados por estudo genético) podem apresentar valores mais baixos de LDL-C em alguns casos do que formas heterozigóticas graves e não necessitar de tratamento com evolocumabe. Por outro lado, formas graves de hipercolesterolemia familiar podem ocorrer em heterozigose ou de forma composta e necessitarem desta forma de tratamento. O valor do colesterol, a história familiar, sinais físicos de hipercolesterolemia grave e precoce são mais relevantes do que o diagnóstico genético.</p> <p>2ª - Sim, Coordeno há 18 anos ambulatório de dislipidemias genéticas da Universidade Federal de São Paulo e possuo experiência com evolocumabe, bococizumabe, alirocumabe, além de mipomersen. Obviamente, temos grande experiência no tratamento destes pacientes com estatinas, ezetimiba, niacina, fibratos, colestiramina. A resposta de pacientes com grave hipercolesterolemia pode depender do defeito genético, com resposta inadequada para mutações nulas do receptor de LDL (que constituem apenas uma pequena parcela destes). As Estatinas potentes (como atorvastatina) associadas com ezetimiba reduzem ao redor de 30% os valores basais de LDL-C de pacientes homozigóticos e o evolocumabe amplia esta resposta como mostrado no estudo TESLA. Dados de experiência do produto no estudo GLAGOV e FOURIER mostraram que a exposição a este agente em pacientes recebendo terapia com estatinas/estatina+ezetimiba) está associada à regressão da aterosclerose e diminuição dos desfechos clínicos que são proporcionais ao LDL-C basal e LDL-C alcançado com o tratamento (quanto mais alto o LDL-C basal e quanto menor o LDL-C alcançado tanto maior o benefício clínico).</p> <p>3ª - Sim, O custo é elevado, mas parece uma alternativa muito mais custo efetiva do que outros medicamentos para esta indicação como mipomersen ou lomitapide. Além disso, o perfil de segurança tem sido notável, similar ao placebo. Não é prevista interação com outros medicamentos pois não tem biotransformação hepática, tampouco limitação de seu usona insuficiência renal (pois é eliminado primariamente por endocitose de macrófagos); A experiência com os agentes hipolipemiantes sugere que quanto maior o tempo de exposição a valores mais baixos de colesterol, tanto maior os benefícios em longo prazo. Registros de medicamentos como lomitapide ou mipomersen em outros países foram estabelecidos para tratamento na forma homozigótica da HF com quantidade ainda menor de pacientes nesta condição. A gravidade desta rara doença constitui um condição de enorme preocupação aos profissionais especializados e seus familiares e a possibilidade de seu tratamento não pode deixar de ser oferecida aos pacientes com esta gravíssima doença. Ressalte-se que menos de 1% dos pacientes nesta condição tem sido diagnósticos ou tratados.</p> <p>4ª - Sim, Os resultados podem ser muito relevantes para pacientes. A falta de resposta adequada (como redução menor do que 10-20%) nos níveis de colesterol constituiria uma restrição à continuidade do tratamento. Por outro lado, respostas de 30-60% de redução seriam muito apropriadas. Como anticorpo monoclonal humano os resultados têm sido mantidos em longo prazo sem formação de anticorpos neutralizantes e sem evidências de eventos imunológicos adversos. Mipomersen e lomitapide podem ter</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>valor em pacientes com boa resposta individual, mas apresentam muito mais eventos adversos do que o observado com inibidores da PCSK9. Indicados para pacientes homozigóticos, cuja prevalência estimada é de 1:1.000.000 na população geral (pode ser maior), estima-se em uma população brasileira de 200 milhões, que existam 200 - 300 indivíduos nessa situação. Outros fármacos, como lomitapide e mipomersen, indicados apenas na forma homozigótica, e não aprovados em nosso país, mostram resultados variáveis na redução do perfil lipídico, e foram realizados com pequeno número de pacientes, dada a raridade dessa forma de apresentação. Mas estes últimos podem ser opção para pacientes com resposta inadequada ao evolucumabe ou que sejam receptor nulo. Seu custo, entretanto, é muito maior.</p> <p>5ª - Sim, A HF homozigótica é uma condição clínica desastrosa, levando a infartos e mortes prematuras, requer frequentemente tratamentos não disponíveis em nosso país, como a LDL-aférese, também de custo muito elevado, requerendo centros especializados e dificultando a vida daqueles que residem longe desses centros. No entanto, os mesmos nem existem em nosso país e também essa forma de terapia não faz parte dos tratamentos oferecidos em rede pública.</p>	
02/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Ha diversos pacientes que podem se beneficiar, principalmente nos casos de associacao de defeitos geneticos da HF, em diferentes loci, que levam a um quadro fenotipico de HF homozigotico</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
03/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Doença extremamente rara com desfechos ateroscleróticos muito graves e precoces com resposta terapêutica habitual incipiente (estatinas) e com as opções atuais inviáveis do ponto de vista financeiro (lomitapide, mipomersen e LDL aferese).O Evolocumabe já se mostrou seguro em mais de 35 mil pacientes em todos os tipos de pacientes e especialmente nesta população específica foi testado demonstrando segurança (TAUSSIG) e redução do LDL c em torno de 30 % (TESLA B), fato este que a plausibilidade biológica sugere fortemente sua justificativa nesta população exposta a uma história natural catastrófica.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O parecer do CONITEC é contraditório e parece buscar basear-se exclusivamente em critérios econômicos. O CONITEC se esquece que o diagnóstico genético não é necessário para o tratamento, à exemplo do que ocorreu em estudo clínicos. O diagnóstico clínico desta doença já está bem estabelecido. Ponto de vista semelhante semelhante, que concluiu pela aprovação, ocorreu com doenças graves como a Doença de Alzheimer, na qual não há um diagnóstico genético ou exame de sangue com grande acurácia e a identificação ocorre pelo quadro clínico, também por critérios bem definidos. A frase do relatório "sequenciamento genético para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigótica, 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" é contraditória e não tem suporte em termos de evidências. Lembro que o único estudo, citado pelo CONITEC, incluiu pacientes com diagnóstico genético OU CLÍNICO. Trata-se de uma doença muito grave com elevados índices de complicações cardiovasculares. Além disto a expressão método diagnóstico mais robusto só tem significado para comparação de métodos. Dois métodos podem ter acurácia diferente mas não necessariamente o médico precisa do que é superior quando a diferença entre os dois não é grande ou quando esta diferença não terá impacto no tratamento mais precoce e imediato, em especial quando se trate de doenças graves.</p> <p>2ª - Sim, O parecer do CONITEC é contraditório e parece buscar basear-se exclusivamente em critérios econômicos. O CONITEC se esquece que o diagnóstico genético não é necessário para o tratamento, à exemplo do que ocorreu em estudo clínicos. O diagnóstico clínico desta doença já está bem estabelecido. Ponto de vista semelhante semelhante, que concluiu pela aprovação, ocorreu com doenças graves como a Doença de Alzheimer, na qual não há um diagnóstico genético ou exame de sangue com grande acurácia e a identificação ocorre pelo quadro clínico, também por critérios bem definidos. A frase do relatório "sequenciamento genético para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigótica, 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" é contraditória e não tem suporte em termos de evidências. Lembro que o único estudo, citado pelo CONITEC, incluiu pacientes com diagnóstico genético OU CLÍNICO. Trata-se de uma doença muito grave com elevados índices de complicações cardiovasculares. Além disto a expressão método diagnóstico mais robusto só tem significado para comparação de métodos. Dois métodos podem ter acurácia diferente mas não necessariamente o médico precisa do que é superior quando a diferença entre os dois não é grande ou quando esta diferença não terá impacto no tratamento mais precoce e imediato, em especial quando se trate de doenças graves.</p> <p>3ª - Sim, O parecer do CONITEC parece enviesado pela avaliação econômica. Considerando que o teste genético não é necessário para que o diagnóstico se estabeleça, a conta será outra. Entretanto, o impacto do benefício em termos de redução de eventos mais do que justifica a aprovação.</p> <p>4ª - Sim, Trata-se de doença com baixa prevalência na população e com critérios clínicos bem definidos.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/02/2018	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) é uma doença hereditária autossômica dominante, rara (1:1000000), grave, caracterizada por expressivo aumento das concentrações de LDL colesterol (LDL-c) no plasma e risco elevado de doença cardiovascular prematura. Seu diagnóstico baseia-se nos escores clínicos, mas a determinação da mutação, pela análise do DNA, pode ser útil para o diagnóstico mais preciso. São pacientes de alto risco cardiovascular e nestes, os tratamentos hipolipemiantes convencionais, notadamente as estatinas, são modestamente eficazes na redução do LDL-c. Terapêuticas já descritas na literatura como eficientes para esta população específica como Lomitapide, Mipomersen e LDL aferese são de custo elevadíssimo. Assim, novas estratégias capazes de reduzir de forma mais efetiva o LDL-c, que demonstrem segurança, são potencialmente benéficas para esses indivíduos na redução dos agravos cardiovasculares e devem ser consideradas. O evolucumab é um anticorpo monoclonal para proproteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9). Esta enzima desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade do receptor do LDL. Assim sendo, esta inibição ocasiona a degradação lisossomal do receptor do LDL, aumentando a densidade de receptor na superfície do hepatócito e a depuração das partículas circulantes do LDL. O Evolucumabe vem sendo estudado há mais de uma década com mais de 35 mil pacientes alocados nos seus estudos, em várias formas clínicas de hipercolesterolemia, tendo demonstrado segurança e eficácia em todos eles. Nesta população portadora de HFHo, foi observada redução de 30,9 % do LDL-c, sem evento adverso clínico ou laboratorial grave, sugerindo uma plausibilidade biológica que justifica a sua utilização com o objetivo de se reduzir os desfechos ateroscleróticos que apresentam uma evolução frequentemente catastrófica nesta população. Desta forma, trata-se de uma nova classe terapêutica que representa um avanço no tratamento de formas de hipercolesterolemia de difícil controle, como a HFHO, devido à gravidade do problema e de sua evolução clínica extremamente desfavorável.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Embora seja uma doença rara, a hipercolesterolemia familiar homozigótica representa um problema de saúde pública, uma vez que pode levar a óbito por doença cardiovascular indivíduos jovens e economicamente ativos. O evolocumabe é uma das poucas alternativas de tratamento para pacientes que não toleram estatinas. Mesmo os que toleram, a redução de 25% no valor de LDL-colesterol com estatinas, ainda não representa proteção cardiovascular, sendo o evolocumabe uma medicação adjuvante, reduzindo 21,3% adicionalmente o LDL, e conseqüentemente, a chance de eventos.</p> <p>2ª - Sim, O TESLA B foi um estudo fase 3, randomizado, duplo cego, multicêntrico que incluiu 50 pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica, em uso de estatinas para receber evolocumabe ou placebo. Mostrou redução de 30,9% no LDL com evolocumabe, significando redução adicional de 21,3% em 12 semanas. As diretrizes brasileira, europeia e americana consideram o evolocumabe uma alternativa de tratamento a esses pacientes.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo parcialmente da recomendação preliminar. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS no 200, de 25 de fevereiro de 2013.DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOSCARDIOVASCULARES E PANCREATITE, NÃO CONTEMPLA ALTERNATIVAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS PARA AS FALHAS DOS RESULTADOS DOS TRATAMENTOS PRECONIZADOS NESSE PCDT.</p> <p>2ª - Sim, Assunto: Consulta Pública da CONITEC nº01 - Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homocigótica (HF) – Contribuição Técnica CientíficaAntecedentes que justificam essa Contribuição A HF é uma das doenças monogênicas hereditárias mais comuns na população geral. É uma doença genética de herança Autossômica Dominante, crônica e incurável. Os filhos de uma pessoa com HF, independentemente do parceiro (a) escolhido (a) para procriar, terão a mesma doença. A forma homocigota é uma Doença Rara (aquela com incidência &#8804;65: 100.000 habitantes), com uma frequência de 1: 1.000.000 de habitantes, Mas, frequência da HF na sua forma heterocigótica é de cerca de 1: 500 indivíduos da população. Nos heterocigotos a doença é silenciosa, por um longo período de vida. PEREIRA, AC et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). Arq. Bras. Cardiol. [online]. 2012, vol.99, n.2, suppl.2 [cited 2018-02-05], pp.1-28As doenças cardiovasculares (DCV) representam a primeira causa de morte no Brasil. Aproximadamente, um terço dos óbitos por DCV ocorrem precocemente em adultos na faixa etária de 35 a 64 anos. Nesta faixa etária, as principais causas de óbito por doenças do aparelho circulatório são as doenças isquêmicas do coração, as doenças cerebrovasculares e as doenças hipertensivas. A principal causa das DCV é a Aterosclerose associada à hipercolesterolemia.A HF é doença grave responsável por 5-10% dos casos de eventos cardiovasculares em pessoas abaixo de 50 anos. O risco de um heterocigoto de HF não tratado em desenvolver doença coronária ou morrer, chega a 50% nos homens e 12% das mulheres aos 50 anos de idade.No Brasil estima-se que há 250.000-300.000 portadores dessa doença no país. Felizmente o diagnóstico precoce, a triagem em cascata da família pode mudar a história natural dessa grave enfermidade. Os consensos nacionais e internacionais para diagnóstico de hipercolestrolemia recomendam o rastreamento universal em pessoas acima dos 10 anos de idade e a partir dos 2 anos de idade, nas seguintes situações: Histórico familiar de colesterol elevado e/ou de Doença Coronariana prematura (homens < 55 anos ou mulheres < 65 anos). Se a criança apresentar xantomas, arco corneano, fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes mellitus, fumo ou obesidade) ou doença aterosclerótica.O rastreamento em cascata envolve a determinação do perfil lipídico em todos os parentes de primeiro grau (pai, mãe, irmãos e filhos) dos pacientes diagnosticados como portadores de HF. As chances de identificação de outros portadores de HF a partir de um caso-índice são de 50% nos familiares de primeiro grau, 25% nos de segundo grau e 12,5% nos de terceiro grau. À medida que novos casos são identificados, novos parentes são recomendados para o rastreamento.O rastreamento genético é custo-efetivo e pode ser realizado em todos os pacientes e familiares em primeiro grau de pacientes com diagnóstico de HF. O rastreamento em cascata mais custo-efetivo é o que utiliza informação genética de indivíduos afetados, no qual uma mutação causadora da doença tenha sido identificada.http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DIS.pdfAtualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.A Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014, instituiu no Brasil, a política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras, aprovou as diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no âmbito do</p>	<p>Clique aqui</p>

sistema único de saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Esses incentivos são para a formação de “times” de profissionais para assistência e cuidado de pessoas com Doenças Raras. Mas, é principalmente para o custeio de Exames Genéticos. Foram incluídos 15 novos exames de genética e o Aconselhamento Genético a ser feito por profissionais treinados e habilitados, para realizá-lo, inclusive para HF. O Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, do estado de São Paulo, está com toda a documentação requerida pelo MS, para o credenciamento do Serviço de Referência de Doenças Raras – Ambulatório de Lipídeos + Hipercol Brasil – laboratório de Genética de HF na Política das Raras, já em processo de credenciamento no MS. Se estabelecermos uma Rede de Assistência em Saúde + Programa Nacional de Prevenção da HF, selecionando pessoas 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, poderemos realizar o estudo genético no Hipercol – Brasil, provavelmente para todo o país. EVOLOCUMABEA PCSK9 é uma enzima que desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade de LDLR. Ela é sintetizada no núcleo celular e secretada pelos hepatócitos, liga-se aos receptores da lipoproteína de baixa densidade na circulação, favorecendo sua degradação. Assim, a inibição da PCSK9 previne a ligação do LDLR à PCSK9 e a subsequente degradação lisossomal do LDLR, aumentando a densidade de receptor na superfície do hepatócito e a depuração das partículas circulantes de LDL. O estudo FOURIER (Further cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial) avaliou mais de 27.500 pacientes de muito alto risco (infarto agudo do miocárdio prévio, AVC, ou Doença Arterial Periférica − DAP sintomática) sob tratamento hipolipemiante de alta ou moderada intensidade, com estatinas e/ou ezetimiba, que foram aleatorizados para receber evolocumabe (em um regime de 140 mg a cada 15 dias, ou 420 mg uma vez por mês), ou placebo (a cada 15 dias, ou uma vez por mês), com o objetivo primário de avaliar mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, AVC, angina instável requerendo hospitalização ou revascularização coronária, e objetivo secundário chave de avaliar morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou AVC. Os pacientes foram seguidos por 2,2 anos (mediana), houve redução de 59% no LDL-c comparado ao placebo, partindo de um LDL-c de 92 mg/dL no período basal e alcançando 30 mg/dL aos 48 meses ($p < 0,001$). Relativo ao placebo, evolocumabe reduziu o desfecho primário em 15% (1.344 pacientes − 9,8% vs. 1.563 pacientes − 11,3%; Hazard Ratio − HR 0,85; Intervalo de confiança de 95% − IC95% 0,79-0,92; $p < 0,001$) e o desfecho secundário chave em 20% (816 − 5,9% vs. 1.013 − 7,4%; HR: 0.80; IC95%: 0,73-0,88; $p < 0,001$). Os resultados foram consistentes entre os subgrupos, incluindo aqueles nos quartis inferiores dos valores basais de LDL-c (mediana, 74 mg/dL). Não houve diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de eventos adversos (incluindo novos casos de diabetes e eventos neurocognitivos), com exceção de reações no local de injeção, que foram mais frequentes com o evolocumabe (2,1% vs. 1,6%). O uso dos inibidores da PCSK9 em geral é seguro e bem tolerado. É descrita a ocorrência de nasofaringite, náuseas, fadiga e aumento da incidência de reações no local da injeção (vermelhidão, prurido, edema ou sensibilidade/dor). FALUDI, André Arpad et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq. Bras. Cardiol. [online]. 2017, vol.109, n.2, suppl.1 [cited 2018-02-05], pp.1-76. Observação final: O rastreamento populacional a partir de critérios

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>de risco é uma estratégia preventiva em Saúde Pública, que possibilita a eliminação ou amortização das sequelas associadas a doenças que podem ser diagnosticadas previamente ao aparecimento dos sinais e sintomas, principalmente nas doenças crônicas. Para doenças crônicas genéticas e ou hereditárias, quando existe uma terapêutica possível, o diagnóstico precoce bem feito seguido da introdução da terapêutica (tratamento medicamentoso ou não medicamentoso) adequado em tempo oportuno, resulta na amortização de danos orgânicos, melhorando a qualidade de vida dos doentes, aumentando a sobrevivência, diminuindo a morbidade e a mortalidade e consequentemente reduzindo o custeio em Saúde Pública. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 da Sociedade Brasileira de Cardiologia, estabeleceram claramente os critérios de diagnóstico e as indicações terapêuticas nas quais há indicação do uso de inibidores de PCSK9, incluindo o EVOLUCUMANE no tratamento de pessoas com HF.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O diagnóstico da hipercolesterolemia familiar homocigótica pode ser realizado por critérios clínicos já bem estabelecidos. A proposta para o tratamento inclui os valores de colesterolemia e a resposta ao uso de medicamentos disponíveis. O diagnóstico genético complementar às evidências clínicas da hipercolesterolemia familiar.</p> <p>2ª - Sim, Sou responsável pelo Ambulatório de Dislipidemias do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde estão registrados cerca de 50 pacientes portadores de Hipercolesterolemia Familiar sendo 4 com diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica. Esta é a forma mais grave e com manifestação desde a infância. O tratamento com as estatinas reduz eficientemente a colesterolemia e o risco de doença cardiovascular na maioria dos casos. No entanto, em uma parte desses pacientes (em nosso ambulatório cerca de 20 pacientes) a redução da colesterolemia mantém-se elevada (LDL-C > 140 mg/dL) mesmo com dose máxima de estatina e associada a outros medicamentos como ezetimiba. Além de vários desses pacientes já apresentarem eventos cardiovasculares. Sendo assim, deixamos de evitar as principais comorbidades e o maior risco de morte nesses pacientes em decorrência da falta de oportunidade na utilização do evolocumabe que comprovadamente complementa o tratamento.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Em relação aos questionamentos levantados pela CONITEC gostaria de fazer os seguintes comentários: Parecer da CONITEC: 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. Epidemiologia da hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) no Brasil De fato, ainda não existem dados concretos do número de indivíduos afetados pela HFHo no Brasil. Contudo, é importante que em qualquer lugar do mundo que não tenha efeitos fundadores, o número de homozigotos é extrapolado a partir do número de heterozigotos para mutações do receptor da LDL (LDLR)1. O número de 1/1 milhão é derivado dos estudos iniciais de Goldstein e Brown aonde na ausência de efeito fundador, estimaram baseados na prevalência de 1/500 para heterozigotos2. Mais recentemente, dados da Holanda (uma sociedade aberta sem efeito fundador) encontrou prevalência de 1/300.000 habitantes baseado no rastreamento genético sistemático realizado naquele país 1. Da mesma forma, dados naquele país sugerem uma prevalência de 1/200-250 das formas heterozigóticas da doença. No Brasil dados do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA) por nós realizado mas ainda não publicados (Harada et al. 2018) sugerem que a prevalência da forma heterozigótica da HF seja de 1/270 indivíduos. Dessa forma, de fato a prevalência em nosso país deve ser algo entre 1/300.000 a 1/1 milhão, com valores mais corretos provavelmente mais para o primeiro caso. Dessa forma, creio que devem haver entre 200 a 600 casos da doença no Brasil. Exigência do diagnóstico molecular A HFHo tem caráter autossômico co-dominante podendo ser causada por mutações nos genes LDLR, APOB e PCSK9. O mesmo fenótipo muito raramente é causado por mutações no gene LDLRAP1 (forma autossômica recessiva). A gravidade do fenótipo é causada pelo tipo de defeito genético da mais para a menos grave: homozigose LDLR mutações nulas, LDLRnula/LDLRdefeituosa, LDLRdefeituosa/LDLRdefeituosa, LDLnula/APOB, LDLdefeituosa/APOB, APOB/APOB, PCSK9/PCSK93. De fato, o diagnóstico molecular comprova a presença do defeito genético causador da HF. Em 2012 junto com o Prof. Frederick Raal 2 revisei os critérios da literatura para o diagnóstico da HFHo. Nossos critérios que de forma alguma exigem o teste genético para o diagnóstico da HFHo foram adotados pela Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS) em 2014 4. O diagnóstico da HFHo assim como o da forma heterozigótica é clínico e não molecular. Da mesma forma a Associação Americana do Coração (AHA) não exige o teste genético para se fechar o diagnóstico da HFHo 5. A HFHo tem fenótipo exuberante e grave, hipercolesterolemia com valores de 6 a 8 vezes o usual associada a xantomas tendinosos e cutâneos, doença aterosclerótica difusa e precoce (segunda década de vida) e complicações da valva aórtica e região supra-aórtica. É importante enfatizar que existem casos comprovados HFHo com diagnóstico genético com valores bem mais brandos de colesterol o que não acarreta risco extremamente elevado de complicações vasculares. Desse modo, o que devemos valorizar é o fenótipo e não o genótipo para prescrição de tratamentos de alto custo 6. O teste genético,</p>	

contudo, tem sua grande utilidade para a triagem familiar em cascata. Existe documentação farta na literatura da custo eficácia da cascata familiar baseada no teste genético como por nós publicado 7. O mesmo também pode ser útil para o diagnóstico diferencial no caso da sitosterolemia que pode se manifestar com um fenótipo similar ao da HFHo. No Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tenho participado ativamente do um projeto de cascata genética denominado Hipercol Brasil 8 desde 2013. Nele já fizemos diagnóstico de mais de 1500 casos de HF sendo que 35 deles na forma homozigótica. O programa é financiado pelo PROHADI-SUS. Caso o CONITEC mantenha a exigência do teste genético para disponibilização dos tratamentos de alto custo, poderíamos realizar os testes para comprovação diagnóstica a um custo bem acessível. Ausência de estudos randomizados controlados para provar redução de eventos cardiovasculares com medicamentos para a HFHo Do ponto de vista clínico deve-se tratar os valores elevados de LDL-C e não a mutação genética 3-6. Devido ao fato de ser considerada uma doença rara, não é possível se realizar um robusto estudo randomizado controlado para demonstrar que a diminuição do colesterol reduzirá eventos cardiovasculares em portadores de HFHo. Entretanto existe evidência de estudos observacionais com números reduzidos de pacientes que sugerem que reduções no LDL-C mude a história natural da doença cardiovascular em portadores de HFHo. Raal et al, mostraram que foi possível se prolongar a sobrevida livre de eventos em cerca de 15 anos com uma queda absoluta de LDL-C de aproximadamente 100 mg/dL ou 25% 9. Dados mais recentes em coortes prospectivas Sul Africana e do Reino Unido sugerem que quanto maior a redução do LDL-C maior será a sobrevida livre de eventos em portadores de HFHo 10 mesmo que os pacientes ainda persistam com valores extremamente elevados. A inibição da proproteína subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) adiciona redução de LDL-C a tratamentos clássicos da HFHo como estatinas, ezetimiba e LDL-aferese 11-13. Em média o medicamento evolocumab reduz o LDL-C de 20-25% nos casos de HFHo. A resposta terapêutica é variável podendo não ocorrer na raríssima situação do homozigoto nulo para mutações no LDLR 11,13. Dos 106 casos de HFHo incluídos no estudo TAUSIG mais de 30% dos casos atingiram reduções relativas de LDL-C maiores de 40%. Esses achados ocorreram sem os efeitos adversos dos medicamentos mipomersen e lomitapide que são aprovados nos EUA para a HFHo 3. Além disso, o evolocumabe apresenta custo significativamente menor do que estes últimos e a LDL-aferese 3. A Sociedade Internacional de Aterosclerose recomendou os inibidores de PCSK9 como opção sequencial aos tratamentos clássicos para portadores de HF grave (formas homozigóticas e heterozigóticas graves) antes de lomitapide, mipomersen ou LDL-aférese. 3. Essa recomendação é baseada na eficácia, tolerabilidade e custos extremamente menores do que as alternativas. Dados recentes do estudo FOURIER mostram que o evolocumab pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos de alto risco cardiovascular que faziam uso de estatinas. 14. Meta-análise recentemente publicada mostra que o benefício é proporcional a redução do LDL-C e que o benefício não difere do das estatinas e ezetimiba 15. Esse estudo sugere que reduções do LDL-C causados por esse medicamento pode sim beneficiar pacientes portadores de HFHo. Considerando os argumentos acima é importante que a CONITEC considere a aprovação do evolocumab para portadores de HFHo no Brasil. A meu ver o tratamento deverá ser feito em centros especializados aonde o diagnóstico clínico deva ser feito. Devido a baixa frequência da doença seria possível que centros como o InCor-HCFMUSP poderiam realizar diagnóstico molecular em caráter confirmatório e não

excludente. Os pacientes com essa rara doença devem ser tratados em centros especializados por profissionais treinados. A HFHo é uma doença grave e cruel que reduz tanto a sobrevida como a sua qualidade. Referências

1. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(3): 200-9.
2. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223(2): 262-8.
3. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(10): 850-61.
4. Duchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. 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(32): 2146-57.
5. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167-92.
6. Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: phenotype rules! *Atherosclerosis* 2016; 248: 252-4.
7. Santos RD, Frauches TS, Chacra AP. Cascade Screening in Familial Hypercholesterolemia: Advancing Forward. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22(9): 869-80.
8. Fannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis* 2015; 238(1): 101-7.
9. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124(20): 2202-7.
10. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J* 2017.
11. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126(20): 2408-17.
12. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 341-50.
13. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. 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(4): 280-90.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine* 2017; 376(18): 1713-22.
15. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. 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. *Eur Heart J* 2017.

2ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Vide item 7</p>	
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. São pacientes que apresentam um LDL colesterol compatível com hipercolesterolemia homozigota não necessitam de confirmação molecular, inclusive de 10% ficam classificados como genes não conhecidos. Esses teste não estão disponíveis de rotina nos laboratórios brasileiros. Diversos escores estão disponíveis para permitir o diagnóstico clínico, sendo contrário ao parecer da CONITEC. Além disso, são pacientes que mesmo utilizando estatina em alta potência e ezetimibe ainda permanecem com LDL colesterol extremamente elevados, tendo como opção a plasmafére, pouco disponível fora dos grandes centros e associado a outras complicações como infecção do acesso venoso. A ausência de outras opções terapêuticas torna a discussão dessa medicação de grande urgência.</p> <p>2ª - Sim, Os estudos clínicos com pacientes homozigotos, mesmo na ausência de grupo controle, evidenciou uma incidência em 5 anos muito reduzida de doença cardiovascular, abaixo da esperada para esse grupo de pacientes. A ausência de outra opções terapêuticas que permitam a redução de cerca de 20-30 % do LDL colesterol nesse grupo de pacientes faz com que tenhamos uma opção terapêutica, estudo TAUSSIG (já disponível nas referência). Outras opções não disponíveis no Brasil, também levam a uma redução de 20-30% do colesterol, como o Mipomersen, ainda também sem benefício no desfecho duro, já que é muito difícil manter um grupo controle já que não há nada a fazer.</p> <p>3ª - Sim, É questionada a incidência da hipercolesterolemia homozigótica, inferindo um possibilidade de 1 caso em 300.000 indivíduos até 1.000.000 de indivíduos. Essa incidência mais baixa só é relatada em populações específicas no Oriente Médio e em outros nichos populacionais, não justificando considerar isso no Brasil, com isso o custo estimado da medicação seria menor. Não são necessários exames moleculares para confirmação clínica, LDL colesterol maior do 500 mg/dl são associado a outras questões clínicas como dispostas na Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia já sugerem fortemente o diagnóstico.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) implica em graves consequências para o paciente que, precocemente, apresentara graves quadros relacionados à aterosclerose, gerando importantes custos para o sistema.Considerando-se que não há uma definição de incidência da HFHo e considerando-se uma incidência de 1:300.000 e considerando-se, ainda, os custos com uso de Lomitapida e Miimopersenoteremos que geram enormes custos com judicialização, certamente teremos um cenário que, será custo-benéfico. O Ministério da Saúde, no ano de 2016, gastou cerca de R\$ 40 milhões com aquisição destes dois medicamentos fornecidos via mandado judicial já que não há medicações alternativas às estatinas para este tipo de doença.Com uma incidência estimada de 1:300.000, o tratamento no primeiro ano, estimando-se 600 pacientes, custaria cerca de R\$ 18 milhoes.Aliados a estes fatos, temos o alto custo do tratamento das complicações da doença.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Considerando-se que não há uma definição de incidência da HFHo e considerando-se uma incidência de 1:300.000 e considerando-se, ainda, os custos com uso de Lomitapida e Miimoperseno teremos que geram enormes custos com judicialização, certamente teremos um cenário que, será custo-benéfico. O Ministério da Saúde, no ano de 2016, gastou cerca de R\$ 40 milhões com aquisição destes dois medicamentos fornecidos via mandado judicial já que não há medicações alternativas às estatinas para este tipo de doença.Com uma incidência estimada de 1:300.000, o tratamento no primeiro ano, estimando-se 600 pacientes, custaria cerca de R\$ 18 milhoes.Aliados a estes fatos, temos o alto custo do tratamento das complicações da doença.</p> <p>4ª - Sim, Considerando-se que não há uma definição de incidência da HFHo e considerando-se uma incidência de 1:300.000 e considerando-se, ainda, os custos com uso de Lomitapida e Miimoperseno teremos que geram enormes custos com judicialização, certamente teremos um cenário que, será custo-benéfico. O Ministério da Saúde, no ano de 2016, gastou cerca de R\$ 40 milhões com aquisição destes dois medicamentos fornecidos via mandado judicial já que não há medicações alternativas às estatinas para este tipo de doença.Com uma incidência estimada de 1:300.000, o tratamento no primeiro ano, estimando-se 600 pacientes, custaria cerca de R\$ 18 milhoes.Aliados a estes fatos, temos o alto custo do tratamento das complicações da doença.Com uma incidência estimada de 1:300.000, o tratamento no primeiro ano, estimando-se 600 pacientes, custaria cerca de R\$ 18 milhoes.Aliados a estes fatos, temos o alto custo do tratamento das complicações da doença.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A hipercolesterolemia familiar homozigótica é uma doença grave (1:200.000) por muito grave que leva o paciente a morte por eventos cardiovasculares fatais (infarto ou AVC) com menos de 20 anos de idade. Os tratamentos atuais (estatinas) são inefetivos, mesmo em altas doses. Os inibidores da PCSK9 comprovaram ser potentes redutores do colesterol LDL e prolongam o tempo de vida dessas pessoas, trazendo a curva para próxima da normalidade, quando instituído um tratamento precoce. É um a lástima que o nosso governo não considere esse tratamento para esses pacientes, relegando-os a certeza de um destino desfavorável</p> <p>2ª - Sim, Estudos de custo-efetividade nessa população (HFH) apresentam um baixo NNT e um benefício inequívoco em prol da efetividade</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/02/2018	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Prezados Senhores, A AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA, com sede no Rochavérá Corporate Towers - Av. das Nações Unidas, 14171 - Santo Amaro, São Paulo - SP, 04794-000, inscrita sob o CNPJ 18.774.815/0001-93, vem respeitosamente, por meio deste documento, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE 01/2018, iniciada em 18 de janeiro de 2018. A Amgen tem a missão de servir aos pacientes e reconhece os esforços investidos pelo Ministério da Saúde na promoção da saúde e qualidade de vida de indivíduos com doenças cardiovasculares, entre estas a hipercolesterolemia. A avaliação do medicamento evolocumabe e publicação da CP CONITEC/SCTIE 01/2018 representa uma oportunidade para avançar de forma significativa o Plano de Ações de Enfrentamento às Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) – 2011-2022 e de fortalecer a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria MS nº 199 de 2014). A Amgen entende a relevância da sustentabilidade do Sistema Único de Saúde, da transparência nos processos de incorporação de tecnologias e de dar acesso aos brasileiros a tratamentos inovadores, através destes processos e estruturas oficiais. Desta forma, visando dar acesso a inovação em saúde para pacientes portadores da hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo), que é uma doença rara, foi solicitada junto a CONITEC a incorporação do evolocumabe (Repatha®) ao Sistema Único de Saúde, mediante atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Dislipidemia: Prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite¹, ou criação de um PCDT específico para HFHo. A empresa Amgen, fabricante do medicamento Repatha® (evolocumabe), visando esclarecer dúvidas e minimizar as incertezas em relação a solicitação submetida e reverter a recomendação descrita na presente Consulta Pública, gostaria de apresentar as suas contribuições e solicitar a reavaliação da proposta submetida, entendendo que a incorporação do evolocumabe é uma oportunidade de redução de custos e otimização dos recursos do SUS no tratamento da HFHo no Brasil, considerando o impacto que já existe da judicialização de medicamentos sem registro, com custos de tratamento exponencialmente maiores. O tratamento medicamentoso dos pacientes com HFHo, não responsivos aos tratamentos disponíveis no SUS, vem impactando significativamente o orçamento do governo federal via judicialização dos medicamentos lomitapida e mipomerseno. Segundo dados do próprio MS, levantados por meio da Lei de Acesso à Informação, apenas em 2016, foram gastos aproximadamente R\$ 39,8 milhões pelo MS com a aquisição destes dois medicamentos, para o tratamento de apenas 45 pacientes. Estes medicamentos foram fornecidos via mandado judicial, devido à inexistência de alternativa terapêutica no SUS para o tratamento da HFHo, e dessa forma não há qualquer acompanhamento desses pacientes, nem garantia de que o tratamento esteja surtindo o efeito desejado. O evolocumabe é uma alternativa terapêutica ao tratamento com lomitapida e o mipomerseno, e dessa forma tem o potencial de reduzir o impacto da judicialização. Considerando a prevalência mencionada no cenário ajustado de impacto orçamentário, apresentado na presente contribuição, haveria no Brasil 1:300.000 indivíduos portadores de HFHo, que corresponderia a 687 pacientes, caso 100% dos portadores fossem diagnosticados. Neste cenário, se 100% fossem tratados com evolocumabe, vendido ao MS considerando o PMVG, o impacto orçamentário da incorporação seria de R\$ 21 milhões. Todavia, tem-se assumido que a taxa de diagnóstico anual de doenças raras é em torno de 10%. Dessa forma, percebe-se que mesmo nos cenários considerando altas taxas de diagnóstico e uma rápida disseminação do evolocumabe pelo SUS, o número de 687 levaria tempo considerável para ser atingido.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Desta forma, o impacto orçamentário mais realista, a partir deste cenário, será de no máximo 32 milhões acumulados nos 5 anos. Frente aos argumentos acima descritos, é possível inferir que a incorporação do evolocumabe tem o potencial significativo para colaborar em dar previsibilidade orçamentária ao MS e reduzir o impacto orçamentário já causado pela HFHo ao SUS. A economia potencial da incorporação do evolocumabe é em torno de R\$ 18,8 milhões, considerando o desembolso em judicialização reportado em 2016 pelo MS de R\$ 39,8 milhões. Neste cenário, o presente pedido de incorporação tem como objetivo identificar os caminhos mais sustentáveis para que pacientes HFHo não responsivos a tratamentos com os fármacos hoje disponíveis no PCDT1 possam ser tratados. O evolocumabe é uma alternativa viável para o SUS e potencial ferramenta no arsenal terapêutico para completar o PCDT1, aliado à melhor gestão e otimização dos recursos disponíveis. As contribuições serão apresentadas seguindo os itens descritos no Relatório de Recomendação de Janeiro/2018, agrupadas por blocos quanto ao teor dos pontos do relatório (Aspectos Clínicos e Epidemiológicos, da Tecnologia e Econômicos). Esperamos que as nossas sugestões, embasadas no compromisso com os pacientes, a saúde pública e com a transparência nos processos de decisão em saúde, possam contribuir para a tomada de decisão favorável em relação a Incorporação do evolocumabe no SUS e para o contínuo avanço da assistência em saúde no Brasil.</p>	
		<p>2ª - Sim, CONTRIBUIÇÕES RELACIONADAS AOS ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS 1. Doença – aspectos clínicos e epidemiológicos 1.1 Na seção 2.1 – aspectos clínicos da doença, p.4, primeiro parágrafo, é apresentada definição para a hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo). Na seção 4.1. Evidência Clínica – Estudo TESLA, p.9 – segundo parágrafo - é incluindo o comentário “aproximadamente metade da amostra era composta por heterocigotos compostos”. Contribuição: A definição descrita é adequada, todavia incompleta. A hipercolesterolemia familiar (HF) homocigótica é uma doença que cursa com grande variabilidade genotípica. A definição mais recente e aceita atualmente é de que a HF homocigótica autossômica dominante pode ser causada tanto por uma mutação em homocigose quanto por mutações compostas em heterocigose e são caracterizadas por altos níveis de colesterol e depósitos de colesterol na pele, olhos e/ou tendões, conhecidos como xantelasmas.^{2,3} A definição de HFHo contempla portanto uma ampla variabilidade genotípica que considera as seguintes formas: quando os alelos que causam uma mutação estão contidos no mesmo gene (geralmente LDL-R), estes são conhecidos como “homocigóticos verdadeiros”; pacientes que carregam a mesma mutação em cada um dos alelos são conhecidos como “homocigóticos simples” enquanto os que herdaram diferentes mutações dentro do mesmo gene são chamados de “heterocigóticos compostos” e, por fim, muito raramente os portadores de mutação em alelos em dois diferentes loci são conhecidos como “duplos heterocigóticos”.³ Resumindo, a definição de HFHo não inclui apenas pacientes com mutações do tipo LDL-R negativos nos dois alelos, e sim aqueles com uma das formas supracitadas e que apresentam o fenótipo mais grave da doença. Por este motivo, a maior parte dos estudos que envolvem pacientes homocigóticos inclui pacientes com variados genótipos, e não apenas aqueles com mutações no mesmo gene (ou “homocigóticos verdadeiros”).⁴ É importante enfatizar que o que leva ao aparecimento dos eventos cardiovasculares é a exposição precoce a valores muito altos de LDL-C e este é o indicativo para a necessidade de tratamento, e não a presença de defeito genético.⁴ Desta forma, gostaríamos de solicitar que a definição descrita na recomendação da Consulta Pública 01/2018 fosse</p>	<p>Clique aqui</p>

substituída pela definição supracitada. 1.2 Na seção 2.1 – aspectos clínicos da doença, p.4, segundo parágrafo, são apresentados os critérios clínicos para diagnóstico da HFHo. Contribuição: Os critérios descritos estão corretos. Todavia, a recomendação mais aceita e amplamente utilizada para o diagnóstico da HFHo publicada pelo ESC/EAS3 recomenda que sejam considerados critérios clínicos e moleculares, conforme descrito abaixo: Diagnóstico de HFHo3 European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) Diagnóstico específico de HFHo (adultos):

- LDL-C não tratado > 500 mg/dL ou LDL-C tratado > 300 mg/dL juntamente com:
- Xantoma cutâneo ou de tendão antes dos 10 anos de idade ou
- Níveis de LDL-C elevados não tratados consistentes com HFHo em ambos os pais OU
- Confirmação genética de dois alelos mutantes no locus de gene de LDLR, APOB, PCSK9 ou LDLRAP1

Esses níveis de LDL-C são apenas indicativos e níveis menores, especialmente em crianças ou pacientes tratados, não excluem a HFHo. Os critérios diagnósticos propostos para HFHo e aceitos tanto pela European Atherosclerosis Society³ como pela Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵ consideram que o diagnóstico desta condição pode ser feito tanto pelos critérios clínicos quanto pelo critério genético.^{3, 5} Na dificuldade ou na dúvida durante o diagnóstico, devido a uma manifestação clínica menos exuberante, por exemplo, o teste genético pode ser fazer necessário. O teste genético pode ser confirmatório, porém não é excludente da doença. Todas as diretrizes de prática clínica da hipercolesterolemia familiar são unânimes em afirmar que a orientação e otimização terapêutica dos pacientes com HFHo devem ser determinadas pelo fenótipo da doença e não pelo seu genótipo. O teste genético é, portanto, uma ferramenta complementar, não obrigatória, ao diagnóstico clínico^{3, 5}. O uso dos critérios acima permite a verificação da elegibilidade dos pacientes ao tratamento com o evolocumabe também seja revisada pelos membros da Assistência Farmacêutica quando da dispensação do medicamento. Com relação aos critérios de elegibilidade ao tratamento, os pacientes diagnosticados com HFHo de acordo com os critérios supracitados, serão elegíveis para tratamento com evolocumabe apenas se apresentarem valores de LDL-C, no momento da prescrição, superiores a 250 mg/dL. Este limiar foi calculado considerando a meta de 50% de redução a partir de um valor basal de 500 mg/dL, recomendada por diversas diretrizes^{5,7,8}, mesmo em vigência de tratamento otimizado com estatinas e demais tratamentos disponíveis no PCDT.¹ É importante ressaltar que um teste genético negativo não exclui o diagnóstico de HFHo, já que existem casos com fenótipo exuberante típico da HFHo aonde não se encontram mutações nos genes LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, STAP1, ABCG5/G8 e APOE. A necessidade e intensidade do tratamento do paciente depende do fenótipo do mesmo, pois, tanto a alta chance destes pacientes desenvolverem doença cardiovascular nas primeiras décadas de vida, quanto a chance de evoluírem com morte cardiovascular precoce estão ligadas à exposição a níveis muito elevados de LDL-C desde o nascimento e da falta de tratamento adequado para controle do colesterol.⁹ A Amgen alinhada com seus valores de basear-se em ciência, criar valor para pacientes e ser responsável, gostaria de recomendar que para a indicação do evolocumabe fosse adotada a definição embasada em avaliações clínicas, em linha com o que é preconizado pelas diretrizes supracitadas. Reconhecendo o possível valor adicional do diagnóstico genético, a Amgen compromete-se a estabelecer parcerias com programas existentes ou novos para fortalecer a rede de diagnóstico genético do país. Desta forma, gostaríamos de solicitar que definição descrita na recomendação da Consulta Pública nº 01/2018 seja substituída pela definição supracitada que considera os critérios

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>clínicos.1.3 Na seção 2.1 – aspectos clínicos da doença, p.4, terceiro parágrafo, são descritos os dados epidemiológicos apresentando a prevalência da hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) que variaria de 1:1.000.000 a 1:300.000. Contribuição: A prevalência histórica, amplamente difundida na comunidade médica ao redor do mundo, da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo) é estimada em 1:1.000.000, valor este considerado nesta proposta de incorporação, e da Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HFHe) estimada em 1:500.5,11 Contudo em populações específicas como a sul africana, nos franco-canadenses ou libaneses cristãos são reportadas prevalências maiores devido a ocorrência de efeito consanguíneo ou fundador³. Os níveis de LDL-C da população com HFHo partem de valores muito elevados, em geral acima de 500 mg/dL na ausência de tratamento farmacológico, sendo este, um dos critérios clínicos para o diagnóstico da HFHo. Em nosso país não há dados que corroborem a existência de um efeito fundador, nem tampouco dados populacionais amplos de prevalência tanto em HFHe quanto em HFHo. Em países, como a Holanda, onde não há efeito fundador, mas há um estudo de coorte para HF bem estruturado, a prevalência estimada de HFHo é de 1: 371.608.2 Consideramos, portanto, devido à ausência de dados epidemiológicos mais abrangentes e específicos para a população de HFHo em nosso país, a prevalência histórica desta condição, de 1:1.000.000, aceita localmente, inclusive pela Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵ (diretriz de HF 2012 SBC). Estudo espanhol conduzido com 16751 sujeitos observou prevalência de HFHo de 1:450.000.12 Embora este seja um estudo conduzido em população não-brasileira, pode-se inferir que há mais similaridades genéticas, ambientais e dietéticas entre brasileiros e espanhóis que em relação aos holandeses. No que se refere especificamente ao número de pacientes com HFHo no Brasil, embora ainda não tenham sido publicados todos os dados, foram obtidas informações do grupo HIPERCOL Brasil, que é um programa de teste e rastreamento genético da população com HF que atende em nível nacional. Desde sua implementação há seis anos até a presente data, foram fenotipados 4.500 pacientes, 1.600 foram identificados como portadores de HF, e desses, até o momento, apenas 30 pacientes foram confirmados como portadores de HFHo através de critério molecular. É possível perceber que existem dados conflitantes e complementares, de modo que se torna difícil estimar com clareza qual o melhor número de prevalência mais próximo da realidade brasileira. Neste sentido, a utilização do dado clássico de 1:1 milhão tinha como objetivo fornecer uma estimativa realista, devido à ausência na população brasileira de efeitos fundadores, que aumentam a prevalência de doenças genéticas em certas populações. Desta forma, devido à incerteza quanto à prevalência no Brasil, a empresa concorda em estimar cenários alternativos de impacto orçamentário, considerando também o dado destacado pela CONITEC em seu relatório, de 1:300.000 para HFHo.13</p> <p>1.4 Na seção 2.2 – Tratamento recomendado, p.5, primeiro parágrafo, é descrito que o PCDT de 2013 não prevê diferenciação de tratamento por tipo genético, uso de estatinas de alta potência e tratamento para falhas. Contribuição: Como corretamente destacado pelo relatório da CONITEC, atualmente no SUS não há alternativa de tratamento para os pacientes que falham àqueles preconizados pelo PCDT, tais como estatinas, e portanto o mesmo não atende integralmente aos pacientes com HFHo. Esses fatores contribuem com os processos de judicialização em andamento que obrigam os entes da federação a importar e disponibilizar dois medicamentos, a lomitapida e o mipomerseno, que têm reservas significativas quanto à segurança publicadas pelo FDA (black box warning). A lomitapida e o mipomerseno não possuem registros</p>	

sanitário aprovados pela ANVISA, nem mesmo passaram pelo processo de registro de preço na CMED. No entanto, devido à judicialização, ambas as terapias são importadas diretamente pelo MS sem critérios clínicos definidos com respeito a quais pacientes deveriam recebê-las. Destaca-se também que a lomitapida é um dos 10 medicamentos que geram o maior gasto ao SUS devido à judicialização, de acordo com dados publicados pelo próprio MS em apresentações setoriais.14Um levantamento solicitado pela empresa ao próprio Ministério da Saúde, por meio da Lei do Acesso à Informação (protocolos nº 25820.001282/2017-96 e 25820.005178/2017-71), revelou que, apenas em 2016, foram gastos aproximadamente R\$ 39,8 milhões pelo MS com a aquisição destes dois medicamentos, que foram fornecidos via mandado judicial devido à inexistência de alternativa terapêutica no SUS para o tratamento da HFHo. Dessa forma, percebe-se que mesmo nos cenários considerando altas taxas de diagnóstico e uma rápida disseminação do evolocumabe pelo SUS, o impacto orçamentário da incorporação do evolocumabe será de R\$21,0 milhões, no cenário bastante conservador de serem diagnósticos e tratados no primeiro ano 687 pacientes, que corresponderia a 100% de diagnóstico e tratamento de todos os pacientes, conforme metodologia de impacto orçamentário atualizada apresentada na Seção 3.8 deste documento. Vale notar que a incorporação do evolocumabe à RENAME tem o potencial para reduzir o impacto orçamentário já causado pela HFHo ao sistema de saúde como um todo em pelo menos R\$18,8 milhões considerando o desembolso em judicialização (R\$ 39,8 milhões apenas em 2016). Neste cenário, o presente pedido de incorporação tem como objetivo identificar os caminhos mais sustentáveis para que pacientes não responsivos a tratamentos com os fármacos hoje disponíveis no PCDT1 possam ser tratados. O evolocumabe é uma alternativa viável para o SUS e importante aliado no arsenal terapêutico para completar o PCDT1, aliado à melhor gestão e otimização dos recursos disponíveis.1.5 Na seção 2.2 – Tratamento recomendado, p.5, segundo parágrafo, é descrito que o PCDT de 2013 recomenda que pacientes de alto risco sejam acompanhados na atenção especializada. Contribuição:O comentário acima alinha-se com a prática clínica observada nos serviços públicos de saúde no Brasil. Segundo informações de pesquisadores e coordenadores do programa HIPERCOL Brasil, os pacientes com HFHo, alto risco cardiovascular, são geralmente encaminhados para confirmação de diagnóstico e tratamento em Centro de Referência Especializados, denominados no PCDT de Unidades ou Centros de Assistência em Alta Complexidade Cardiovascular1. A exemplo de procedimento já adotado em outras especialidades, devido a maior experiência dos Centros Especializados no diagnóstico e tratamento, na incorporação do evolocumabe, a prescrição e dispensação do produto poderia ser vinculada a estes serviços, garantindo maior precisão na indicação e colaborando para a previsibilidade na gestão do orçamento do SUS. CONSIDERAÇÕES RELACIONADAS AOS ASPECTOS DA TECNOLOGIA2. TECNOLOGIA2.1 Na seção 2. A TECNOLOGIA, p.7 – Limitações de uso - é descrito “o efeito de REPATHA (evolocumabe) na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado” Na seção 4.1, no segundo parágrafo, p.17, foi incluído comentário que “lamentavelmente não há dados comprovante o efeito dessa medicação em desfechos duros”. Contribuição:Como consequência de um tempo de exposição prolongado a níveis extremamente altos de colesterol no sangue, indivíduos com HFHo podem apresentar quadros precoces de doença cardiovascular com alta taxa de eventos e alta mortalidade já nas primeiras décadas de vida. Este melhorou com a introdução das estatinas nos anos 90, porém, na maioria dos casos, como estes pacientes tem níveis basais

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>muito elevados de LDL-C, e respondem ao tratamento padrão de forma menos intensa que os pacientes com dislipidemia não familiar, ainda são necessárias outras opções terapêuticas em associação para redução do LDL-C e consequente redução de taxa de eventos cardiovasculares². Quando estes pacientes não são tratados ou são subtratados o risco de desenvolver doença cardiovascular e eventos antes dos 20 anos é elevado e muitos destes pacientes não sobrevivem além dos 30 anos de idade.³ No estudo Raal, et al. de 2011, este pesquisador mostra que o tratamento com drogas hipolipemiantes que conseguem uma redução média de LDL-C de 26% são capazes de reduzir eventos cardiovasculares e adiar a idade do primeiro evento cardiovascular de 13 para os 28 anos de idade.¹⁶A realização de estudo prospectivo de intervenção randomizada controlada para avaliação do impacto de tratamento hipolipemiantes sobre o desfecho cardiovascular nesta população é totalmente inviável devido à raridade da doença e ao grande número amostral necessário para se observar diferenças em eventos cardiovasculares em um estudo de desfecho. Porém estudos observacionais e metanálises apontam para o impacto do benefício da redução de LDL-C na redução de eventos cardiovasculares, nesta população.^{2,9}Estudo de metanálise recente de populações do Reino Unido e da África do Sul que analisou pacientes submetidos a diferentes esquemas de tratamento para redução de LDL-C, demonstrou que reduções mais expressivas do colesterol total e LDL-C levaram a um aumento do tempo livre de eventos cardiovasculares e redução de mortalidade cardiovascular nesta população.⁹ A redução de desfechos duros cardiovasculares com evolocumabe foi avaliada no estudo FOURIER que contou com 27.564 pacientes, não HFHo, entre eles 692 pacientes brasileiros de alto risco cardiovascular com hipercolesterolemia primária não familiar e história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou doença arterial periférica (DAP). O estudo FOURIER demonstrou benefício da adição de evolocumabe à terapia padrão (estatinas em doses máximas toleradas com ou sem ezetimiba), com redução de eventos cardiovasculares de 20% em todas as populações estudadas em 2,2 anos de tempo médio de acompanhamento.^{173.}ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE^{3.1} Na seção 4.1 Evidência Clínica – Estudo TESLA - Limitações, p. 10, é feito o comentário “O patrocinador esteve envolvido em todas as etapas do estudo.”Os estudos clínicos duplo-cegos, randomizados, intervencionistas, têm sido desenvolvidos principalmente com a indústria farmacêutica como patrocinadores. Para garantir a qualidade e a isenção do patrocinador, os estudos clínicos robustos para desenvolvimento de medicamentos, como, por exemplo, os estudos que compõem o plano de desenvolvimento clínico do evolocumabe trazem em seu delineamento a descrição de comitês independentes e cegos para o monitoramento dos dados clínicos e laboratoriais, e de adjudicação de eventos e de segurança.¹⁸ Os resultados passam ainda por monitoração e auditorias das agências regulatórias e de revistas médicas com revisão por pares.^{3.2} Na seção 4.1. Evidência Clínica – Estudo TESLA - Limitações, p. 10, é incluindo o comentário “Na proposta apresentada à CONITEC se propõe a autoadministração, entretanto no estudo referido a medicação era administrada pela equipe do estudo nas visitas”Contribuição:No cenário de estudos clínicos como estudo TAUSSIG apresentado em nosso pleito, optou-se pela administração assistida no centro de pesquisa para garantir a robustez do estudo e de seus achados e garantir a adesão ao tratamento proposto durante o período do estudo.⁴A aplicação de evolocumabe se faz de forma simples e segura, como autoadministração subcutânea sendo este método de aplicação aprovado e explicado em Bula registrada do medicamento na ANVISA¹⁹ .O produto é</p>	

comercializado em canetas preenchidas muito semelhantes as que são amplamente utilizadas na prática clínica para tratamento de patologias como deficiência de crescimento, diabetes melitus, doenças imunomediadas (ex.: medicamentos biológicos) e obesidade e que são administradas pelo paciente e já disponibilizadas pelo SUS. 3.3 Na seção 4.1. Evidência Clínica – Estudo TESLA - Limitações, p. 10, é incluindo o comentário “Não são apresentados dados quanto a proporção de pacientes de pacientes atingindo 50% de redução de c-LDL.”As estatinas são a primeira linha do tratamento na população portadora de HFHo e apresentam benefício mesmo nos indivíduos que são receptor- negativos, com redução de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas.¹⁶ Porém os dados que temos em literatura referem que o uso isolado das estatinas, mesmo em doses mais elevadas conseguem atingir apenas reduções modestas de LDL-C, em torno de 10% à 25% na maior parte dos pacientes. A adição da ezetimiba pode acrescentar reduções de 10% à 15%²⁰, (figura 4) promovendo, portanto, uma redução total de 30% à 40% dos níveis de LDL-C. É de se esperar que os pacientes com HFHo que entraram nos estudos TAUSSIG e TESLA-B tivessem alcançado reduções médias semelhantes no momento que entraram nestes estudos. Dentro do estudo Tesla-B, que recrutou apenas pacientes homozigóticos, a média de redução adicional com o evolocumabe foi de 30,9%.²¹ Os dados basais do estudo TESLA-B foram obtidos a partir de pacientes que já estavam em tratamento otimizado com estatinas, ezetimiba, ácido nicotínico e/ ou colesteramina, sendo assim não temos os níveis de LDL-C em pacientes virgens de tratamento farmacológico para saber se o tratamento total com a adição do evolocumabe a estes outros agentes mencionados foi capaz de proporcionar reduções iguais ou acima de 50% em todos os pacientes, contudo em alguns pacientes a introdução de evolocumabe foi capaz de atingir reduções de 50% ou mais de LDL-C.^{213.4} Na seção 4.1. Evidência Clínica – Estudo TESLA - Limitações, p. 10, é incluindo o comentário “Nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório” Contribuição: Conforme descrito no item 1.3, a HFHo tem uma prevalência inferior a 1:65.000. Segundo recomendação da CONITEC, doenças que apresentam prevalência inferior a este número são classificadas como doenças raras. Neste contexto, devido à escassez de indivíduos com o agravo, a condução de diversos estudos e mesmo de estudos com número significativo de pacientes torna-se extremamente desafiadora e muitas vezes impossível. O programa clínico de desenvolvimento do evolocumabe é o programa mais extenso de um anticorpo monoclonal para tratamento das hiperlipidemias primárias familiares e não familiares, contemplando mais de 35 mil pacientes envolvidos em estudos para dislipidemia primária não familiar, hipercolesterolemia familiar heterozigótica e homozigótica, intolerantes à estatina e pacientes de alto risco cardiovascular. Dentro deste programa clínico os estudos Tausig e Tesla-B incluíram pacientes com HFHo, sendo o estudo Tesla B, um dos maiores e mais globais estudos randomizados, duplo-cegos já publicados com a população HFHo que demonstrou uma redução mediana de LDL-C de 30,9%.^{4,21} O estudo TAUSSIG que incluiu 106 pacientes homozigóticos e foi realizado em 35 centros de pesquisa distribuídos em 17 países também demonstrou reduções no LDL-C em linha com os dados encontrados no estudo TESLA-B.⁴ Ao serem analisadas as tecnologias recentemente incorporadas pela CONITEC para doenças raras com prevalência similar à da HFHo observou-se que em ambos os pleitos, que resultaram na incorporação de idursulfase²³ e laronidase²⁴ ao SUS também foram incluídos poucos estudos. Desta forma, o número de estudos descrito na presenta solicitação, bem como o número de pacientes poderia ser considerado aceitável

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>e suficiente para sugerir a eficácia e segurança do evolocumabe em pacientes portadores da HFHo.</p> <p>3ª - Sim, 3.5 Na seção 4.2. Avaliação econômica – Quadro 1 – Origem dos dados econômicos, p. 13, é incluindo o comentário “a utilização dos dados de custo do DATASUS provavelmente subestima os custos reais dos pacientes” Contribuição: A pertinência do comentário deve ser reconhecida. Todavia, atualmente estes são os únicos dados nacionalmente disponíveis sobre utilização de recursos em saúde por pacientes adultos no SUS. Dessa forma, acredita-se que a utilização de dados conservadores, que podem subestimar os custos reais dos eventos que seriam evitados, configure um fator favorável à incorporação do medicamento, devido à probabilidade de que se tragam benefícios ainda maiores do que aqueles previstos pelos modelos farmacoeconômicos apresentados. 3.6 Na seção 4.2. Avaliação econômica – Quadro 1 – Razão de custo-efetividade incremental, p. 14, é incluído o comentário “há incerteza nessa estimativa devido a limitada evidencia de efetividade da intervenção” Contribuição: Conforme descrito no item 1.3, por tratar-se de uma doença rara com prevalência inferior a 1:300 mil a 1:1 milhão de pessoas, a condução de maior número de estudos e com populações maiores para HFHo torna-se bastante desafiadora e por vezes impossível. 22 3.7 Na seção 4.2. Avaliação econômica – Quadro 1 – Análise de sensibilidade, p. 14, é incluindo o comentário “As análises apresentadas foram adequadamente executadas. Porém, sem realização da análise de sensibilidade probabilística, fica limitada a avaliação da robustez do modelo e da incerteza sobre a estimativa de RCEI” Contribuição: Conforme descrito nas Diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde, para uma incorporação de tecnologia no SUS é recomendável que, além das análises univariadas, sejam conduzidas análises multivariadas, incluindo vários parâmetros simultaneamente, de forma a avaliar a robustez global dos resultados. Esta análise demonstra a distribuição das simulações nos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade. No momento da validação do modelo apresentado, foi realizada a análise multivariada probabilística, que mostrou que os resultados são robustos para variações simultâneas de todos os parâmetros, conforme as margens estimadas de incerteza. No entanto, não foi apresentada, pois o resultado da análise de custo-efetividade não seria alterado, pois todas as simulações se posicionaram dentro do primeiro quadrante do plano de custo efetividade, dado que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é R\$502.666 por QALY e não há limiar de disposição a pagar claro e estabelecido dentro do contexto de doenças raras. Desta forma consideramos que a análise univariada é suficiente para demonstrar o parâmetro com maior influência no resultado. Cabe lembrar que a análise de RCEI deve ser realizada de forma cautelosa dentro de um contexto de doença rara, onde observamos que muitas agências reguladoras de incorporação de tecnologia consideram outros parâmetros e/ou reajustam seus limiares de RCEI para a incorporação destas drogas. 22</p> <p>4ª - Sim, 3.8 Na seção 4.3. Análise de Impacto Orçamentário – Principais limitações da análise de impacto orçamentário, p. 16 Na seção 4.2. Avaliação econômica – Quadro 1 – População-alvo, p. 13, é incluindo o comentário “há grande incerteza sobre a prevalência da condição no Brasil” Contribuição: “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 3 vezes.” Complementando a avaliação de custo-efetividade, o objetivo do modelo de impacto orçamentário é avaliar as consequências financeiras (impacto</p>	<p>Clique aqui</p>

orçamentário) da adoção e utilização do evolocumabe como um tratamento adicional à estatina de alta intensidade nos pacientes com HFHo a partir da perspectiva do sistema de saúde pública do Brasil, Sistema Único de Saúde (SUS). Da mesma forma da submissão, o impacto orçamentário anual de cada ano do horizonte temporal modelado é derivado como a diferença entre os cenários com evolocumabe versus sem evolocumabe. O impacto orçamentário por população é, então, computado como a diferença nos custos totais sem e com evolocumabe. Finalmente, os custos totais são adicionados até computar o impacto orçamentário geral. O impacto orçamentário da introdução do evolocumabe no tratamento de hipercolesterolemia para a prevenção de eventos cardiovasculares é conduzido a partir de uma perspectiva de cuidados de saúde pública do Brasil, SUS. Custos indiretos não são incluídos. A análise ocorre em um horizonte temporal de cinco anos. O custo do tratamento com evolocumabe considera o PMVG com 18% de ICMS. O aspecto epidemiológico da entrada do modelo foca nas estimativas da quantidade de pacientes tratados durante o ano inteiro. Na submissão original, considerou-se uma prevalência de 1:1 milhão e assumiu-se uma taxa de diagnóstico de 100% e que todos os pacientes diagnosticados atualmente fossem tratados com estatinas de alta intensidade, o que constituiria o limite superior do impacto orçamentário. Como cenário alternativo do impacto orçamentário apresentado na submissão (prevalência de HFHo 1:1 milhão de pessoas), na presente contribuição são considerados outros dois cenários, desta vez utilizando a prevalência de HFHo de 1:300 mil, conforme exposto no primeiro relatório de recomendação da CONITEC, objeto desta consulta pública. Desta forma no primeiro cenário alternativo (Cenário 1) foram consideradas taxas hipotéticas de diagnóstico e tratamento de 100%, enquanto no segundo cenário (Cenário 2) foi considerada uma taxa de diagnóstico mais realista para o contexto de doenças raras.

3.8.1 Impacto orçamentário: Cenário 1 Conforme descrito anteriormente, neste cenário foi considerado a prevalência de HFHo 1:300 mil pessoas com a taxa de diagnóstico e tratamento de 100%, um cenário hipotético e irreal no contexto de doenças raras, apresentado apenas como análise num contexto conservador. A Tabela 3 apresenta a quantidade de pacientes com HFHo hipoteticamente tratados durante o ano inteiro (ajustada pelo crescimento da população de 0,8% por ano que são estimados como recebendo evolocumabe além da terapia com estatina de alta intensidade. Os resultados desse cenário hipotético do impacto orçamentário são fornecidos na Tabela 4. Os resultados do impacto orçamentário sugerem que a introdução do evolocumabe levará a custos de medicamento adicionais, que são parcialmente compensados pelas reduções nos custos associados do manejo de eventos CV, resultando em um impacto orçamentário total estimado de R\$ 106,6 milhões durante os próximos cinco anos. Já que se presume que todos os pacientes elegíveis sejam diagnosticados e imediatamente tratados com evolocumabe, isso constitui o limite superior do impacto orçamentário. Espera-se que economias relacionadas aos eventos CV e procedimentos de R\$962.912 sejam acumuladas. O evolocumabe reduz eventos CV desnecessários e a mortalidade nesses pacientes em risco muito alto, que pode ajudar a diminuir a enorme carga de DCV no sistema de saúde e na sociedade brasileiros. Neste contexto, a incorporação do evolocumabe para pacientes com HFHo no Brasil tem o potencial de gerar R\$ 18,8 milhões em economias já no primeiro ano. Percebe-se também que em nenhum dos anos projetados, o impacto orçamentário alcança os R\$ 39,8 milhões que foram gastos com a judicialização em 2016, mostrando que o benefício potencial da incorporação será sustentado a longo

prazo. Impacto orçamentário: Cenário 2 Conforme descrito anteriormente, no cenário 2 foi utilizada a mesma prevalência de HFHo 1:300 mil pessoas, mas considerando diferentes percentuais de pacientes a serem diagnosticados e tratados. Considerou-se que 10% dos pacientes seriam diagnosticados e tratados no primeiro ano, aumentando em 10 pontos percentuais ao ano. Desta forma, no quinto ano o percentual de pacientes diagnosticados e tratados alcançaria 50%. A taxa inicial de diagnóstico no ano 1, de 10%, está de acordo com dados da Organização mundial de saúde referente a HF, apresentados na I Diretriz Brasileira de HF28. E o racional do incremento de pacientes a serem tratados por ano neste cenário foi baseado no Relatório de Recomendação da CONITEC referente a incorporação de tecnologia de idursufase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II23. Dessa forma, acredita-se que o Cenário 2 é mais realista, pois utiliza os melhores dados disponíveis sobre a doença com relação a taxas atuais de diagnóstico, e reflete uma projeção anteriormente aceita pela CONITEC com relação ao crescimento de diagnóstico e demanda após a incorporação de tecnologias em doenças raras. A Tabela 5 apresenta a quantidade de pacientes com HFHo tratados durante o ano inteiro (ajustada pelo crescimento da população de 0,8% por ano que são estimados como recebendo evolocumabe além da terapia com estatina de alta intensidade. Os resultados do impacto orçamentário neste contexto são fornecidos na Tabela 6. Os resultados do impacto orçamentário sugerem que a introdução do evolocumabe levará a custos de medicamento adicionais, que são parcialmente compensados pelas reduções nos custos associados do manejo de eventos CV, resultando em um impacto orçamentário total estimado de R\$ 32,1 milhões durante os próximos cinco anos. Espera-se que economias relacionadas aos eventos CV e procedimentos de R\$ 290.408 sejam acumuladas. O evolocumabe reduz eventos CV desnecessários e a mortalidade nesses pacientes em risco muito alto, que pode ajudar a diminuir a enorme carga de DCV no sistema de saúde e na sociedade brasileiros. Vale ressaltar que o impacto orçamentário resultante de R\$ 32,1 milhões nos próximos 5 anos é menor do que as despesas atuais do MS com medicamentos não aprovados pela ANVISA para esta indicação, que alcançaram R\$ 39,8 milhões apenas em 2016. Neste contexto, a incorporação do evolocumabe para pacientes com HFHo no Brasil tem o potencial de gerar R\$ 37,7 milhões em economias já no primeiro ano. Consequentemente, as economias de recursos nos primeiros 5 anos seriam ainda mais expressivas, mas impossíveis de se estimar devido à ausência de critérios que permitam a projeção do crescimento desses gastos via ações judiciais.

CONSIDERAÇÕES IMPACTO ORÇAMENTÁRIO Considerando prevalência de 1:300 mil, no Brasil, no cenário considerando a taxa de diagnóstico de 100%, é estimado que 687 indivíduos seriam portadores de HFHo no primeiro ano e elegíveis ao tratamento. Todavia cabe destacar que por ser esta uma doença rara seria razoável considerar uma taxa de diagnóstico significativamente inferior a 100%. No caso de ser tratado com evolocumabe um número superior de pacientes com HFHo ao ano conforme o racional explicitado na tabela 3 (687 pacientes no primeiro ano até 709 pacientes no quinto ano), a Amgen assumirá os custos com medicamento, mantendo seu compromisso com a sustentabilidade do sistema. Dessa forma, garante-se que o impacto orçamentário não será maior do que o previsto, ao mesmo tempo em que se apresenta a oportunidade de redução dos gastos atuais do Ministério da Saúde com o manejo de pacientes com HFHo, conforme comparação na tabela 7:

5ª - Sim, A incorporação de evolocumabe para pacientes com HFHo converge como uma alternativa para

[Clique aqui](#)

solucionar o desafio da gestão de saúde pública e com os objetivos da Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS, conforme publicados no portal da CONITEC (<http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>): OBJETIVOS ESTRATÉGICOS DGITS

- Contribuir para a qualificação das decisões judiciais e para a redução da judicialização do direito à saúde no país;
- Aprimorar o processo brasileiro de ATS em conformidade com o marco legal e o avanço da ciência;
- Ampliar e qualificar a participação social no processo de incorporação tecnológica;
- Dar visibilidade ao processo de gestão e incorporação de tecnologias em saúde e
- Gerir o processo de elaboração e revisão de PCDTs.

4. RECOMENDAÇÕES DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

4.1 Nos segundo e terceiro parágrafos, p.17, é descrito que não haver recomendação por parte de outras agencias em relação a incorporação de evolocumabe para pacientes portadores do HFHo. Contribuição: Com relação ao Capítulo 5 do relatório (Recomendação de incorporação em outros países), gostaríamos que acrescentar informações que julgamos serem relevantes para este processo de avaliação. Primeiramente, é importante lembrar que o evolocumabe possui indicação terapêutica para outros subgrupos de pacientes com dislipidemia, incluindo em Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HFHe) e dislipidemia mista (sem fatores genéticos). Essas outras indicações, de maneira geral, possuem números maiores de pacientes elegíveis ao tratamento, com diferentes níveis de risco cardiovascular, e, portanto, diferentes resultados de benefício absoluto do tratamento com evolocumabe. Na maioria dos países desenvolvidos, as propostas de incorporação de evolocumabe foram feitas considerando também essas outras indicações, afim de garantir acesso ao medicamento a todos os pacientes em alto risco que poderiam se beneficiar do tratamento, e dessa forma, não focaram especificamente na HFHo. No âmbito do Sistema Único de Saúde, considerando as limitações orçamentárias do Sistema e o tamanho da população brasileira, é provável que uma proposta de incorporação de evolocumabe para a forma mais comum da HF, a heterozigótica, resultasse em valores de impacto orçamentário maiores do que os considerados aceitáveis. Por esse motivo, a Amgen no Brasil decidiu priorizar a submissão para os pacientes com a maior necessidade médica não atendida, que são aqueles acometidos pela HFHo, onde acreditamos também que a incorporação trará o maior benefício para o Sistema neste momento. Destacamos abaixo as recomendações de três agências de ATS em diferentes países, que detalham a recomendação de incorporação também para a HFHo, ou em que a Amgen limitou a submissão para esta indicação.

Quebec, Canadá - INESSS - Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Incluir evolocumabe na lista de medicamentos para tratamento da HFHo, após diagnóstico através de fenótipo ou genótipo.

França - HAS - Haute Autorité de Santé. Recomenda a inclusão na lista de produtos reembolsáveis para hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).

Austrália - TGA/PBAC - Therapeutics Goods Administration/ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Aprova evolocumabe para o tratamento de:

- Adultos com HFHe ou doença cardiovascular aterosclerótica clínica (DCVAc).
- Adultos com HFHo

5. RECOMENDAÇÃO CONITEC

Nesta seção a CONITEC sumariza as principais incertezas em relação a viabilidade da Incorporação do evolocumabe para pacientes com HFHo. Contribuição: A Amgen alinhada com sua missão de servir aos pacientes e com o seu compromisso com a sustentabilidade de toda a cadeia de assistência à saúde no SUS, veio pela presente contribuição apresentar dados adicionais e assumir compromissos para minimizar as incertezas em relação a viabilidade da inclusão do evolocumabe na rede

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>pública de assistência aos pacientes com HFHo, conforme descrito abaixo e na Tabela 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimizar incertezas em relação à previsibilidade de gastos via descrição de estimativas atualizadas de prevalência, em conjunto com uma proposta de cobertura por parte da Amgen dos custos com evolocumabe, que considera teto máximo de tratamento adquiridos, caso sejam ultrapassados o número máximo de pacientes estimados na tabela 3 (687 pacientes no primeiro ano). • Reconhecendo o possível valor adicional do diagnóstico genético, a Amgen compromete-se a estabelecer parcerias com programas existentes ou novos para fortalecer a rede de diagnóstico genético do país, minimizando assim as chances de que pacientes não elegíveis por protocolo venham a receber o medicamento. • Apoiar o Ministério da Saúde em ações que visem concentrar o diagnóstico, prescrição e dispensação do evolocumabe em centros de referência de alta complexidade em cardiologia. • Minimizar chances de erro na administração do medicamento e aumentar adesão via oferta de Programa de Suporte ao Paciente. <p>Proposta de Valor para Incorporação do Evolocumabe no SUS:</p> <p>Incerteza: Precisão do diagnóstico de HFHo Proposta: Parceria e apoio a programas de diagnóstico genético Incerteza: Número de pacientes elegíveis para tratamento e impacto orçamentário Proposta: A Amgen assumirá os custos com medicamento para tratamento dos pacientes com HFHo que ultrapassarem o número de 687 no primeiro ano. Incerteza: Adesão ao tratamento e aplicação do produto Proposta: Programa de Suporte ao Paciente Programa de Suporte ao Paciente A Amgen alinhada com nos seus valores de criar valor para pacientes, garantir qualidade e ser responsável, gostaria de adicionar a proposta de Incorporação do evolocumabe um Programa de Suporte ao Paciente e Família. O Programa será ofertado a todos os pacientes diagnosticados com HFHo, sem nenhum custo para o Sistema Único de Saúde e/ou qualquer ente federado, e incluirá:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educação com materiais impressos desenvolvidos em linguagem específica para público leigo e validado com pacientes e direcionado para pacientes e familiares visando prevenção primária e secundária e diagnóstico. • Visita em domicílio por profissional de saúde para orientação sobre aplicação, visando minimizar erros na administração e dar segurança ao paciente e família. • Orientação sobre armazenamento correto do medicamento. • Lembrete de dose por SMS, para aumentar as chances de adesão ao tratamento e controle da doença. • Entrega de caixa descartável para perfuro cortante. • Relatório e monitoramento de adesão dos pacientes inscritos no Programa de Suporte ao Paciente de Evolocumabe do SUS, podendo ser disponibilizado a cada médico ou ao Ministério da Saúde. Os pacientes serão cadastrados no Programa de Suporte pelos Centros de Referência por Profissional de Saúde. <p>6. CONCLUSÃO</p> <p>Esperamos que as nossas sugestões, embasadas no compromisso com os pacientes, a saúde pública e com a transparência nos processos de decisão em saúde, possam contribuir para a tomada de decisão favorável em relação a Incorporação do evolocumabe no SUS e para o contínuo avanço da assistência em saúde no Brasil. Reiteramos o nosso reconhecimento dos esforços do Ministério da Saúde e da CONITEC em implantar no Brasil processos que viabilizem, por meio da análise das melhores evidências clínicas e econômicas, que cada vez mais brasileiros têm acesso a assistência em saúde de qualidade. A Amgen está aberta a discussões que venham viabilizar o acesso dos pacientes que podem se beneficiar do evolocumabe e aumentar as chances de adesão ao tratamento. A incorporação do evolocumabe poderia colaborar para sustentabilidade do SUS, dar previsibilidade na alocação dos recursos e minimizar judicialização por ausência de alternativas terapêuticas para pacientes HFHo. Destacamos que apenas em 2016, o Ministério dispendeu R\$ 39,8 milhões com</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

tratamentos judicializados para tratamentos dos pacientes com HFHo. A incorporação do evolocumabe tem potencial para resultar em economia de R\$ 18,8 milhões para o Ministério da Saúde já no primeiro ano, mesmo em um cenário de serem diagnosticados e tratados 100% dos pacientes, o que não seria factível considerando ser esta uma doença rara para a qual geralmente tem-se taxa diagnóstica anual de aproximadamente 10%. Dessa forma, estima-se que a economia potencial seja ainda maior, considerando os cenários que considerem as taxas de diagnóstico mais realistas. É conhecido que um dos objetivos prioritários de uma política de gestão de incorporação de tecnologias é fornecer acesso às alternativas terapêuticas que maior beneficiem os pacientes, e dessa forma evitando que sejam necessárias medidas informais de acesso, como a via judicial.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/02/2018	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo) é a forma primária de hipercolesterolemia mais grave que existe. Os pacientes apresentam níveis extremamente elevados de Colesterol LDL, com aumento significativo das doenças vasculares, incluindo doença arterial periférica, doença arterial coronariana (incluindo Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio) e doença cerebrovascular (incluindo Ataque Isquêmico Transitório e Acidente Vascular Cerebral). Mais do que isso, a incidência elevada destas doenças compromete significativamente a expectativa de vida desta população, com uma grande proporção de pacientes apresentando doença cardiovascular antes dos 30 anos de idade (referência 1). Parecer da CONITEC sobre a utilização do Evolucumabe em pacientes com HFHo aponta que uma das grandes limitações seria a ausência do sequenciamento genético para a identificação destes pacientes. Qualquer especialista que atende esta população sabe hoje que o sequenciamento genético NÃO é necessário para o diagnóstico desta condição clínica. A I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (Referência 2) deixa isso explícito: “Esta diretriz recomenda a utilização de critérios simples para a suspeita diagnóstica de Hipercolesterolemia Familiar e para a decisão de se iniciar o tratamento” (Página 4). P talvez o documento mais importante neste assunto seja o Guideline publicado pela European Atherosclerosis Society: “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” (Referência 3). Neste documento, as seguintes afirmações podem ser encontradas: “O diagnóstico de HFHo pode ser feito baseado na genética OU EM CRITÉRIOS CLÍNICOS.” “Historicamente, a HFHo tem sido mais comumente diagnosticada com base nas concentrações plasmáticas de Colesterol LDL.” Desta forma, a CONITEC precisa considerar que o sequenciamento genético NÃO é necessário para a identificação destes pacientes. Quanto ao tratamento, não existe um tratamento adequado e efetivo para estes pacientes. Embora as estatinas sejam a base do tratamento, elas não promovem uma redução significativa do Colesterol LDL. Existe hoje uma clara necessidade de se conseguir uma nova medicação para ser adicionada as estatinas e promover uma redução adicional do colesterol LDL nestes pacientes. Embora de custo elevado, o Evolucumabe pode promover uma redução adicional de colesterol, promovendo uma redução da taxa de eventos cardiovasculares nesta população. Finalmente, o número de pacientes hoje com HFHo é extremamente baixo e dificilmente a incorporação deste medicamento impactaria significativamente o orçamento do Sistema único de Saúde. Existe hoje no Brasil alguns endocrinologistas que acompanham e tratam pacientes com HFHo. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) entende que não existem opções suficientes para o tratamento destes pacientes no Sistema Único de Saúde. Diferente de outras doenças, a SBEM entende que a incorporação do Evolucumabe seria uma opção para reduzir a incidência de doenças cardiovasculares nesta pequena população e mais do simplesmente promover a melhora da qualidade de vida, permitira um aumento da expectativa de vida nestes pacientes.</p> <p>2ª - Sim, Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo) é a forma primária de hipercolesterolemia mais grave que existe. Os pacientes apresentam níveis extremamente elevados de Colesterol LDL, com aumento significativo das doenças vasculares, incluindo doença arterial periférica, doença arterial coronariana (incluindo Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio) e doença cerebrovascular (incluindo</p>	<p>Clique aqui</p>

Ataque Isquêmico Transitório e Acidente Vascular Cerebral). Mais do que isso, a incidência elevada destas doenças compromete significativamente a expectativa de vida desta população, com uma grande proporção de pacientes apresentando doença cardiovascular antes dos 30 anos de idade (referência 1).¹ Parecer da CONITEC sobre a utilização do Evolucumabe em pacientes com HFHo aponta que uma das grandes limitações seria a ausência do sequenciamento genético para a identificação destes pacientes. Qualquer especialista que atende esta população sabe hoje que o sequenciamento genético NÃO é necessário para o diagnóstico desta condição clínica. A Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (Referência 2) deixa isso explícito: “Esta diretriz recomenda a utilização de critérios simples para a suspeita diagnóstica de Hipercolesterolemia Familiar e para a decisão de se iniciar o tratamento” (Página 4).² Talvez o documento mais importante neste assunto seja o Guideline publicado pela European Atherosclerosis Society: “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” (Referência 3). Neste documento, as seguintes afirmações podem ser encontradas:³ “O diagnóstico de HFHo pode ser feito baseado na genética OU EM CRITÉRIOS CLÍNICOS.”⁴ “Historicamente, a HFHo tem sido mais comumente diagnosticada com base nas concentrações plasmáticas de Colesterol LDL.”⁵ Desta forma, a CONITEC precisa considerar que o sequenciamento genético NÃO é necessário para a identificação destes pacientes. Quanto ao tratamento, não existe um tratamento adequado e efetivo para estes pacientes. Embora as estatinas sejam a base do tratamento, elas não promovem uma redução significativa do Colesterol LDL. Existe hoje uma clara necessidade de se conseguir uma nova medicação para ser adicionada as estatinas e promover uma redução adicional do colesterol LDL nestes pacientes. Embora de custo elevado, o Evolucumabe pode promover uma redução adicional de colesterol, promovendo uma redução da taxa de eventos cardiovasculares nesta população. Finalmente, o número de pacientes hoje com HFHo é extremamente baixo e dificilmente a incorporação deste medicamento impactaria significativamente o orçamento do Sistema único de Saúde. Existe hoje no Brasil alguns endocrinologistas que acompanham e tratam pacientes com HFHo. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) entende que não existem opções suficientes para o tratamento destes pacientes no Sistema Único de Saúde. Diferente de outras doenças, a SBEM entende que a incorporação do Evolucumabe seria uma opção para reduzir a incidência de doenças cardiovasculares nesta pequena população e mais do simplesmente promover a melhora da qualidade de vida, permitira um aumento da expectativa de vida nestes pacientes.

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não