



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 1395/2020
Parecer complementar ao nº 287/2020

Vitória, 30 de novembro de 2020.

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender à solicitação de informações técnicas complementares do 1º Juizado Especial Cível Criminal e Fazenda Pública de Aracruz – MM. Juíza de Direito Dra. Maristela Fachetti – sobre o medicamento: **Alirocumabe 75 mg (Praluent®)**.

I – RELATÓRIO

1. Informações obtidas a partir do parecer 287/2020:

1.1 De acordo com a inicial e documentos de origem médica juntados aos autos não provenientes do SUS, trata-se de paciente hipertensa, dislipidêmica, apresentando glicemia de jejum alterada, espondilite anquilosante, fibromialgia, necessitando fazer uso de medicamento hipolipemiante, devido a múltiplas comorbidades citadas. Já fez uso dos medicamentos sinvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e ezetimiba, entretanto refere dor muscular com uso de todos eles. Assim, solicita troca para o medicamento Alirocumabe 75 mg (Praluent®).

1.2 Consta prescrição médica do medicamento pleiteado.

1.3 Teor da discussão e conclusão deste Parecer:

1.4 O medicamento **Alirocumabe 75 mg (Praluent®)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Saúde.

1.5 Entretanto, cabe informar que há na rede pública vasto arsenal terapêutico para tratamento da condição que aflige a Requerente, já que de acordo com **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite do Ministério da Saúde** estão padronizados e disponíveis para redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol, na rede municipal de saúde o medicamento **Sinvastatina 10, 20 e 40mg** e na rede estadual de saúde, os medicamentos **Genfibrozila comprimidos de 600 e 900 mg, Ácido nicotínico comprimidos de 250, 500 e 750mg, Bezafibrato comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg, Ciprofibrato comprimidos de 100 mg, Etofibrato cápsula de 500 mg, Fenofibrato cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg**, bem como os medicamentos antilipêmicos **Atorvastatina 10, 20, 40 e 80 mg, Fluvastatina cápsula de 20 e 40 mg, Lovastatina comprimidos de 10, 20 e 40 mg e Pravastatina sódica comprimidos de 10, 20 e 40 mg**, disponibilizados pelas Farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

1.6 Apesar de alguns trabalhos sugerirem terapia hipolipemiante agressiva em pacientes de muito alto risco cardiovascular, as evidências são conflitantes. **Os resultados da terapia agressiva (LDL-C alvo de 70 mg/dL) não demonstraram benefício sobre mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular.** Os estudos apontam para uma redução da incidência de IAM, mas também para uma maior taxa de eventos adversos, com elevação de enzimas hepáticas, miopatia, aumento da incidência de diabetes e abandono de tratamento.

1.7 Em relação ao medicamento **Alirocumabe**, esclarecemos que uma revisão sistemática que incluiu 17 estudos de boa qualidade avaliou que o uso de alirocumabe (75 mg a 150 mg por via subcutânea a cada 2 semanas) apresentou reduções significativamente maiores no colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C; -8% a -67%) em 12 a 24 semanas comparado a placebo ou ezetimibe em (a) pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e (b) pacientes com risco cardiovascular (CV) elevado ou variado, que não alcançaram as metas de LDL-C em terapia com estatina. A maior qualidade de evidência foi para pacientes com alto risco CV. O alirocumabe também resultou em aumentos de colesterol de lipoproteínas de alta



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

densidade (HDL-C) de 6 a 12%. **Estudos são necessários para confirmar os benefícios e segurança dos medicamentos a longo prazo.**

1.8 Em um outro estudo, onde foi realizado um ensaio clínico randomizado que avaliou a segurança e a eficácia do uso do alirocumabe em pacientes com hipercolesterolemia e alto risco cardiovascular, conclui-se que nos pacientes com alto risco cardiovascular em tratamento padrão com estatinas, o uso de alirocumabe associou-se a uma redução significativa dos níveis circulantes de LDL com poucos efeitos adversos e uma menor taxa de eventos cardiovasculares maiores em uma análise post hoc. **Esses resultados criam a perspectiva de que a medicação possa ser utilizada em portadores de dislipidemia em uso de estatina e que não atingiram os níveis adequados de controle lipêmico, no entanto, estudos de grande porte, ainda são necessários para se avaliar os desfechos clínicos com a medicação.**

1.9 Para fins de informação, esclarecemos que “desfechos clínicos são variáveis que são monitorizadas durante um estudo para documentar o impacto que uma dada intervenção ou exposição tem na saúde de uma dada população. Exemplos típicos de desfechos são cura, piora clínica e mortalidade”.

1.10 Assim, apesar de terem sido identificados estudos que avaliaram o uso de alirocumabe em comparação com placebo e ezetimibe no tratamento de diferentes tipos de dislipidemia, **não foram localizados estudos de comparação direta com as estatinas. Da mesma forma, o efeito de alirocumabe sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.**

1.11 No presente caso, consta em laudo médico “paciente hipertensa, dislipidêmica, apresentando glicemia de jejum alterada, espondilite anquilosante, fibromialgia, necessitando fazer uso de medicamento hipolipemiante, devido a múltiplas comorbidades citadas. Já fez uso dos medicamentos sinvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e ezetimiba, entretanto refere dor muscular com uso de todos eles”.

1.12 No entanto, destacamos que na documentação encaminhada a este Núcleo não consta informação pormenorizada sobre o quadro clínico da paciente e acompanhamento realizado, uma vez que não há nos autos informações de forma detalhada acerca dos tratamentos já realizados informando além do nome dos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

fármacos, o período de uso com cada medicamento, ajustes posológicos, bem como associações utilizadas e ainda acerca do manejo clínico realizado por profissional de saúde, frente a eventos indesejáveis. Adicionalmente cumpre informar que não foram apresentados exames laboratoriais que demonstrem a presença da enfermidade ou demonstrem o mau controle dos níveis de colesterol durante o uso das alternativas padronizadas (por exemplo com elevação de CPK, comprovando ser a paciente intolerante ao uso de estatinas), informações estas que poderiam embasar justificativa para a aquisição de medicamentos não padronizados.

1.13 De acordo com ENUNCIADO Nº 12 do Conselho Nacional de Justiça (CNJ), a inefetividade do tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde – SUS, **no caso concreto, deve ser demonstrada por relatório médico que a indique e descreva as normas éticas, sanitárias, farmacológicas (princípio ativo segundo a Denominação Comum Brasileira) e que estabeleça o diagnóstico da doença (Classificação Internacional de Doenças), indicando o tratamento eficaz, periodicidade, medicamentos, doses e fazendo referência ainda sobre a situação do registro ou uso autorizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, fundamentando a necessidade do tratamento com base em medicina de evidências** (STJ – Recurso Especial Resp. nº 1.657.156, Relatoria do Ministro Benedito Gonçalves – 1ª Seção Cível – julgamento repetitivo dia 25.04.2018 – Tema 106). (Redação dada pela III Jornada de Direito da Saúde – 18.03.2019).

1.14 Frente aos fatos acima expostos, considerando que a classe das estatinas é a terapia de primeira escolha na prevenção primária e secundária diretamente relacionada à redução do risco cardiovascular; considerando que o efeito de Alirocumabe sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado, ou seja, **estudos de grande porte ainda são necessários para se avaliar os desfechos clínicos com o uso desse medicamento**; considerando a escassez de evidências sobre a segurança e eficácia do medicamento Alirocumab (Praluent®); entende-se que apesar de possuir indicação para a condição clínica da Requerente, com base nas evidências científicas disponíveis na atualidade não é possível afirmar que o medicamento pleiteado deva ser considerado como única alternativa terapêutica, ou seja, **não ficou demonstrada impossibilidade da**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Requerente em se beneficiar com as inúmeras alternativas terapêuticas padronizadas, as quais devem, sempre que possível, ser a opção terapêutica inicial.

2. Informações obtidas a partir da nova documentação:

2.1 Foi juntado aos autos às fls. 41, laudo médico particular informando que a paciente iniciou acompanhamento no ambulatório em março de 2017. Relatava história de dislipidemia de longa data, já tendo feito uso de Sinvastatina e Atorvastatina com outros médicos. Por último havia feito uso de Rosuvastatina 10 mg mas como apresentava dores e alterações laboratoriais deseja ter outra alternativa de tratamento - Exames: * **agosto/16:** com Rosuvastatina: ck; 396 tgo: 28 tgp: 30 hdl; 32 Idl: 114 22/03/17; Sem rosuvastatina gLl: 110 HDL: 30 LDL; 160 CT; 249 Creat: 1,25 PCR: 2; * 05/04/17: Sem Rosuvastatina: GLi: 104 gLl pós dextrosol; 190 TGO: 29 TGP: 44 CK: 194. Iniciado uso de Vytorin 10/20 (Sinvastatina + Ezetimiba) - medicamento hipolipemiante e também uso de Pioglitazona 15 mg -hipoglicemiante mas que também pode contribuir pra melhora do colesterol. Também iniciado Omega 3. Durante todo uso houve melhora dos níveis de LDL mas CK sempre alterada e paciente sempre se queixando de dor. * **05/06/17:** A1c; 6% GME. 125 Gli 105 gLl pp: 104 hdl: 36 Idl: 71 CT; 136 TG: 141 TGO: 34 TGP; 49 CK: 260. * **12/08/17:** PCR: 1,9 Bbt: 0,52 Bd: 0,1 Bi: 0,42 Creat: 1,19 CK: 459 Gli: 111 HDL: 38 LDL: 71, TG: 145, TGO: 36 TGP: 47 CT: 139. * **13/11/17:** A1c: 6,3 Gli: 104 Gli PP: 109 HDL: 36 LDL 74 CT: 138, Ferritina: 254 CK: 265 PCR: 0,9 TG; 141 TGO: 27 TGP: 32 Creat 1,2. * **18/04/18:** A1c; 6%.GME; 125 Gli: 109 Gli PP: 87 HDL: 28 LDL: 69 CT; 128 TG; 153 ac úrico; 5,4 TGO: 26 Creat; 1,2 CK: 242 Em abril de 2018 aumentado Pioglitazona para 30 mg. ***10/08/18:** A1c; 6,4% GME; 136 Gli: 108 gLl PP: 104 HDL: 44 LDL: 75 CT; 140 TG; 105 TGO: 23 TGP: 21 Creat; 1,3 CK; 167 PCR; 1,2. Em julho de 2019 apresentou alterações de transaminases hepáticas * **30/07/19** TGO: 51 TGP: 106 - foi então trocado Vytorin por Livalo 4 mg com melhora dos exames hepáticos. ***15/08/19** HDL: 36 LDL: 118 CT; 197 TG; 218 TGO: 22 TGP: 30 FA 54 gGT; 99 Ureia; 42 Creat 1,1CK; 154 Mas paciente sentiu muita



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

dor. Livalo foi diminuído pra 2 mg e associado Ezetimiba 10 mg. Em novembro de 2019 exames com CK muito elevada e paciente com muita dor. * **08/11/19** Gli: 108 hdl: 30 ldl: 115 ct; 195 tg; 249 tgo: 31 tgp: 34 fa; 48 gGT: 49 Creat: 1,4 Ferritina: 302 CK: 307. * **07/12/19** tg; 164cREAT; 1,2 ck; 418 Foi suspenso Livalo mas colesterol voltou a subir * **25/01/2020** A1c; 5% Gli: 108 hdl: 21 ldl: 185 ct; 262 tg; 279 tgo: 261 tgp 25 Ureia; 49 Creat 1,3 ac. urico; 4,8 ck: 271 Após esse exame sugerido uso de Praluent.

2.2 às fls. 42, consta laudo médico emitido pela mesma profissional informando: Paciente com dislipidemia mista. Também apresenta espondilite anquilosante + fibromialgia **SENTE MUITAS DORES NO CORPO** – usa Tramadol/Desvenlafaxina/Pregabalina/Adalimumabe. Devido essas dores tem limitação para o uso de estatinas já foi tentado usar vários tipos (Sinvastatina/Rosuvastatina Pitavastatina/Ezetimiba) - porém as dores impedem que se faça ajuste de dose. Portanto, recomendo troca para Praluent a fim de tratar dislipidemia mista.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Diante dos novos laudos médicos juntados aos autos nesta ocasião às fls. 41 e 42, algumas considerações precisam ser feitas por esse Núcleo:
2. Conforme já elucidado no Parecer Técnico anterior, o tratamento da dislipidemia consiste em medidas medicamentosas e não medicamentosas. Dentre as medidas medicamentosas estão padronizados e disponíveis na rede pública de saúde os medicamentos da classe das Estatinas: **sinvastatina e atorvastatina**, bem como os medicamentos da classe dos fibratos: **fenofibrato e ciprofibrato**.
3. Em relação ao medicamento alirocumabe, esclarecemos que uma revisão sistemática que incluiu 17 estudos de boa qualidade avaliou que o uso de alirocumabe (75 mg a 150 mg por via subcutânea a cada 2 semanas) apresentou reduções significativamente



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- maiores no colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C; -8% a -67%) em 12 a 24 semanas comparado a placebo ou ezetimibe em (a) pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e (b) pacientes com risco cardiovascular (CV) elevado ou variado, que não alcançaram as metas de LDL-C em terapia com estatina. A maior qualidade de evidência foi para pacientes com alto risco CV. O aliocumabe também resultou em aumentos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) de 6 a 12%. Estudos são necessários para confirmar os benefícios e segurança dos medicamentos a longo prazo.
4. Em um outro estudo, onde foi realizado um ensaio clínico randomizado que avaliou a segurança e a eficácia do uso do aliocumabe em pacientes com hipercolesterolemia e alto risco cardiovascular, concluiu-se que nos pacientes com alto risco cardiovascular em tratamento padrão com estatinas, o uso de aliocumabe associou-se a uma redução significativa dos níveis circulantes de LDL com poucos efeitos adversos e uma menor taxa de eventos cardiovasculares maiores em uma análise post hoc. Esses resultados criam a perspectiva de que a medicação possa ser utilizada em portadores de dislipidemia em uso de estatina e que não atingiram os níveis adequados de controle lipêmico, no entanto, estudos de grande porte, ainda são necessários para se avaliar os desfechos clínicos com a medicação.
 5. Assim, apesar de terem sido identificados estudos que avaliaram o uso de aliocumabe em comparação com placebo e ezetimibe no tratamento de diferentes tipos de dislipidemia, não foram localizados estudos de comparação direta com as estatinas. Da mesma forma, o efeito de aliocumabe sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.
 6. De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite de janeiro de 2019, a conclusão a respeito do evolocumabe e do aliocumabe, é de que estes medicamentos apresentam um efeito redutor de LDL que parece ser significativo. Um único estudo avaliou desfechos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

cl clinicamente relevantes demonstrando benefícios para cada medicamento. Estes, entretanto, tratam-se de medicamentos muito novos – registrados no Brasil em 2016 – o que faz com que a segurança em médio e longo prazos ainda não esteja completamente estabelecida, particularmente para uso em saúde pública. Sugere-se, desta forma, que se aguarde maior tempo de experiência de uso desses medicamentos antes que sejam avaliados para incorporação no SUS.

7. O medicamento é registrado na ANVISA, EMA e FDA. Nas agências canadense e britânica de tecnologias em saúde, alirocumabe apresenta indicações de uso para subgrupos específicos e condicionado a redução de preço por não ser considerado custo-efetivo. O preço mensal estimado do tratamento com alirocumabe 75 mg seringa preenchida de 1,0 mL é em média R\$ 1.511,78 e o alirocumabe 150 mg seringa preenchida de 1,0 mL é em média R\$ 1.580,86, sendo considerado de custo muito elevado.
8. Considerando particularmente o caso em tela, onde foi relatada uma intolerância aos medicamentos da classe das estatinas, devido a fortes dores, esclarecemos que em pacientes de alto risco, onde há uma necessidade de reduções maiores de LDL pode-se escolher uma estatina alternativa, uma vez que alguns pacientes podem tolerar seletivamente uma ou outra droga da classe.
9. Frente aos fatos acima expostos, considerando que a classe das estatinas é a terapia de primeira escolha na prevenção primária e secundária diretamente relacionada à redução do risco cardiovascular; considerando que o efeito de Alirocumabe sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado, ou seja, estudos de grande porte ainda são necessários para se avaliar os desfechos clínicos com o uso desse medicamento; considerando a escassez de evidências sobre a segurança e eficácia do medicamento Alirocumabe (Praluent®); considerando ser o custo mensal do tratamento muito elevado, entende-se que apesar de possuir indicação para a condição clínica da Requerente, com base nas evidências científicas disponíveis na atualidade



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

não é possível afirmar que o medicamento pleiteado deva ser considerado como única alternativa terapêutica, sendo a responsabilidade pela indicação de uso de inteira responsabilidade do médico prescriptor. **Desta feita sugerimos a realização de perícia médica para elucidação dos fatos expostos.**





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. – (**Cadernos de Atenção Básica**, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd16.pdf>. Acesso em 30 nov. 20

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

DUCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J.. Medicina **Ambulatorial: condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Art-med, 2004.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, 543p.

PRALUENT. Bula EMEA. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_pt.pdf. Acesso em: 30 nov. 20

ODYSSEY LONG TERM: alirocumabe versus placebo em pacientes com alto risco cardiovascular. Disponível em: http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/dislipidemia/int_artigo21.asp?cod=682. Acesso em 30 nov. 20

STOEKENBROEK, ROBERT.M.; et al. PCSK9 inhibition: the way forward in the treatment of dyslipidemia. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4601145/>. Acesso em: 30 nov. 20



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

MONTANO-SOSA, M et al . Inibição de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. *Med. interna Méx.*, Ciudad de México , v. 33, n. 2, p. 226-237, abr. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200226&lng=es&nrm=iso>. Acesso 30 nov. 20

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes de Doença Coronariana Crônica. **Angina estável. Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. **83**, Supl **2**, **Setembro 2004. Disponível em:** <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v83s2/21516.pdf>>. Acesso em 30 nov. 20

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde/ DISLIPIDEMIA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf>. Acesso em 30 nov. 20

ARAUJO, Renata G.; CASELLA FILHO, Antonio; CHAGAS, Antonio Carlos P.. Ezetimiba: farmacocinética e terapêutica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 85, supl. 5, p. 20-24, Oct. 2005. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005002400006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 30 nov. 20

CORREIA, Luis C. L.. Ezetimibe: Significado Clínico e Científico do Estudo IMPROVE-IT. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 106, n. 3 p. 247-249, Mar 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000300247&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 30 nov. 20

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/pdf/PUB_1502399090.pdf. Acesso em: 30 nov. 20