

---

## Nota Técnica – 45/2021

Data: 18/06/2021

Tecnologia em Avaliação: Evolocumabe para prevenção secundária de eventos cardiovasculares

### Sumário

1. Demanda.....	1
2. Contexto .....	1
3. Pergunta estruturada .....	2
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	2
5. Regulação sanitária .....	2
6. Evidência encaminhadas.....	2
7. Evidência encontradas .....	2
8. CONCLUSÃO.....	5
9. Referências .....	6

### 1. Demanda

Avaliação da eficácia e segurança do medicamento evolocumabe para prevenção secundária de eventos cardiovasculares

### 2. Contexto

Trata-se de paciente com diagnóstico de coronariopatia e história de 3 infartos prévios (sem revascularização). Em tratamento medicamentoso da dislipidemia com estatina (atorvastatina dose máxima de 80 mg) e ezetimiba, como parte da prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Porém paciente mantém níveis elevados de colesterol (LDL = 120 mg/dl). Neste cenário a equipe médica assistente indicou o uso do evolocumabe.

### 3. Pergunta estruturada

**Paciente** – paciente com dislipidemia e moderado a alto risco cardiovascular;

**Intervenção** – evolocumabe + terapia otimizada com estatina e ezetimiba;

**Comparador** – terapia otimizada com estatina e ezetimiba;

**Outcome** (desfecho) – ganho de sobrevida global, doenças cardiovasculares, infarto, acidente vascular cerebral (AVC) e efeitos colaterais.

**Pergunta descritiva:** O tratamento com evolocumabe associado com estatina e ezetimiba é mais seguro e efetivo no tratamento da dislipidemia em paciente com moderado a alto risco cardiovascular quando comparado com estatina e ezetimiba?

### 4. Descrição da tecnologia solicitada

O evolocumabe é um agente antihiperlipemiante que explora um mecanismo de ação diferente das demais disponíveis para controle da hiperlipidemia. Atua inibindo a ligação entre a molécula PCSK9 e o receptor hepático de c-LDL, dessa forma aumentando o clearance deste último pelo fígado<sup>1</sup>.

Tem indicação aprovada na Anvisa para Hipercolesterolemia (familiar ou não) e dislipidemia mista. Em associação a outros antihiperlipemiantes ou para pacientes com intolerância a estatinas<sup>1</sup>.

### 5. Regulação sanitária

O medicamento tem registro na ANVISA: 1024400070033 – válido até 04/2026.

### 6. Evidência encaminhadas

O demandante não apresentou artigos científicos para embasar a indicação de uso de medicamento:

### 7. Evidência encontradas

- Foi feita revisão da literatura a partir da base de dados PUBMED com objetivo de encontrar revisões sistemáticas sobre a pergunta PICO, utilizando a seguinte estratégia de busca:

- ("PCSK9 inhibitors"[All Fields] OR "evolocumab"[All Fields]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR "Cardiovascular Disease"[All Fields] OR "disease cardiovascular"[All Fields] OR "diseases cardiovascular"[All Fields]) AND ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Review"[All Fields])

A busca resultou em 36 revisões, nas quais a partir da avaliação do resumo e do título foi encontrada uma única revisão que respondia a pergunta PICO (vide abaixo). Outras 9 revisões utilizaram como grupo comparador estudos que usavam placebo ou outros tratamentos de forma conjunta, não fazendo comparações diretas entre pacientes tratados com inibidores da PCSK9 contra pacientes tratados com estatina e ezetimiba.

- **Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 20;10(10):CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub3. PMID: 33078867; PMCID: PMC8094613<sup>2</sup>.**

**Resumo do estudo:** revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) de pacientes adultos com ou sem história de doença cardiovascular comparando inibidores de PCSK9 (alirocumabe ou evolocumabe) com placebo ou tratamentos ativos (como estatinas, ezetimiba ou uma combinação destes). Os desfechos principais foram mortalidade por todas as causas, doença cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Foi observado nos ECRs que comparavam evolocumabe com placebo: redução absoluta de risco (RAR) de -2% para doença cardiovascular (OR 0,84, IC 95% 0,78 a 0,91; 3 estudos, 29.432 participantes; evidência de alta certeza); para mortalidade, RAR foi inferior a 1% (OR 1,04, IC 95% 0,91-1,19; 3 estudos, 29.432 participantes; evidência de alta certeza); para infarto do miocárdio, RAR foi -1% (OR 0,72, IC 95% 0,64 a 0,82; 3 estudos, 29.432 participantes; evidência de alta certeza); e para qualquer AVC, o RAR foi inferior a -1% (OR 0,79, IC 95% 0,65 a 0,94; 2 estudos, 28.531 participantes; evidência de alta certeza). A maioria dos pacientes dos estudos que comparavam evolocumabe com placebo utilizaram estatina e não utilizaram ezetimiba. No estudo que tinha mais peso na metanálise (95,6% de peso)<sup>3</sup>, a estatina foi utilizada em dose altas em 69% dos pacientes e em doses moderadas em 30% dos pacientes de ambos grupos. A ezetimiba foi utilizada em aproximadamente 5% dos pacientes de ambos grupos. A duração média do acompanhamento foi de 26 meses. Já nos ECRs que comparavam evolocumabe com tratamento ativo foi observado: para qualquer evento cardiovascular, o RAR foi inferior a -1% (OR 0,66, IC 95% 0,14 a 3,04; 1 estudo, 218 participantes; evidência de certeza muito baixa); para todas as causas de mortalidade, o RAR foi inferior a 1% (OR 0,43, IC 95% 0,14-1,30; 3 estudos, 5223 participantes; evidência de certeza muito baixa); e para infarto do miocárdio, RAR foi inferior a 1% (OR 0,66, IC 95% 0,23-1,85; 3 estudos, 5003 participantes; evidência de certeza muito baixa). Não havia dados suficientes sobre qualquer acidente vascular cerebral. O tratamento ativo nos estudos da metanálise foram ezetimiba e estatina em várias proporções.

**Avaliação da qualidade do estudo pelo método GRADE<sup>4</sup>:**

Os desfechos avaliados foram mortalidade por todas as causas, doença cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A qualidade da revisão sistemática para os desfechos doença cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral foi considerada alta e foi considerada média para o desfecho mortalidade nos ECRs que comparavam evolocumabe com placebo. A qualidade da revisão sistemática para os desfechos mortalidade por todas as causas, doença cardiovascular e infarto do miocárdio foi considerada muito baixa nos ECRs que comparavam evolocumabe com estatina e ezetimiba. Não foi possível avaliar o desfecho acidente vascular cerebral porque não havia dados suficientes.

Risco de viés = sem risco nos ECRs comparando evolocumabe com placebo; risco de viés (rebaixado 1 nível) nos ECRs que comparavam evolocumabe com estatina e ezetimiba;

Inconsistência = sem risco nos ECRs comparando evolocumabe com placebo e nos ECRs que comparavam evolocumabe com estatina e ezetimiba;

Dados diretos = pequeno risco nos ECRs comparando evolocumabe com placebo porque a maioria dos pacientes dos estudos não utilizaram ezetimiba (o paciente da demanda utilizava); sem risco nos ECRs que comparavam evolocumabe com estatina e ezetimiba;

Imprecisão = risco para o desfecho mortalidade nos ECRs comparando evolocumabe com placebo (rebaixado 1 nível) porque o intervalo de confiança cruza a linha de não efeito, sem risco para os demais desfechos nos ECRs comparando evolocumabe com placebo; risco pelo tamanho da amostra da maioria dos estudos; risco de viés (rebaixado 2 níveis) pelo baixo número de eventos e porque o intervalo de confiança cruza a linha de não efeito.

Viés de publicação = sem risco nos ECRs comparando evolocumabe com placebo e nos ECRs que comparavam evolocumabe com estatina e ezetimiba;

- Foi feita revisão da literatura a partir da base de dados PUBMED com objetivo de encontrar ensaios clínicos randomizados sobre a pergunta PICO, utilizando a seguinte estratégia de busca:

- ("PCSK9 inhibitors"[All Fields] OR "evolocumab"[All Fields]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR "Cardiovascular Disease"[All Fields] OR "disease cardiovascular"[All Fields] OR "diseases cardiovascular"[All Fields]) AND ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial")

O período da busca foi entre dezembro de 2019 e junho de 2021, com o objetivo de encontrar ECR publicados após o período de busca da revisão sistemática analisada acima. Não foram encontrados estudos que respondiam a pergunta PICO.

- Também foi feita pesquisa de relatório de recomendação ou diretrizes da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde) sobre o assunto.

Foi encontrado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde) publicada em janeiro de 2019<sup>5</sup>. A conclusão sobre o uso evolocumabe e do alirocumabe foi:

“Considerando a revisão da literatura acima a respeito do evolocumabe e do alirocumabe, concluímos que estes medicamentos apresentam um efeito redutor de LDL que parece ser significativo. Um único estudo avaliou desfechos 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.”

Também foi encontrado parecer da CONITEC sobre o uso do evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homocigótica publicado em 2018<sup>1</sup>. A CONITEC deliberou a não incorporação do evolocumabe para tratamento de hipercolesterolemia familiar homocigótica, no SUS.

## 8. CONCLUSÃO

- **Há evidência de alta qualidade pela metodologia GRADE<sup>4</sup> que o evolocumabe em associação com estatina quando comparado com placebo em associação com estatina para tratamento da dislipidemia em paciente com moderado a alto risco cardiovascular resulta em redução modesta do risco de doença cardiovascular (redução absoluta de risco de 2%), redução modesta de infarto do miocárdio (redução absoluta de risco de 1%) e redução modesta de acidente vascular cerebral (redução absoluta de risco de menos de 1%).**
  - *Isso significa que seria necessário tratar: 50 pacientes com o evolocumabe ao invés do placebo para que ocorresse um evento a menos de doença cardiovascular (número necessário para tratar ou NNT = 50), 100 pacientes com o evolocumabe ao invés do placebo para que ocorresse um evento a menos de infarto do miocárdio (NNT = 100), e mais de 100 pacientes com o evolocumabe ao invés do placebo para que ocorresse um evento a menos de acidente vascular cerebral ( NNT = >100).*
  - *Os valores de NNT de 50 a maior do que 100 indicam a baixa eficácia da intervenção de forma individual (ou seja, para um paciente específico). Intervenções com esses valores de NNT necessitam ser aplicadas em muitos pacientes para que possa ser observado algum benefício (vide parágrafo acima). Com isso intervenções com preço e NNT alto podem ser inviáveis para a saúde pública.*

- Há evidência de boa qualidade que o evolocumabe em associação com estatina quando comparado com placebo em associação com estatina para tratamento da dislipidemia em paciente com moderado a alto risco cardiovascular **NÃO** resulta em redução de mortalidade.
- A confiança na evidência encontrada para o paciente da demanda pode ser enfraquecida (de alta para moderada pelo metdologia GRADE<sup>4</sup>) porque a maioria dos pacientes dos estudos da metanálise não utilizaram ezetimiba, enquanto o paciente da demanda utilizava. No estudo que tinha mais peso na metanálise (95,6% de peso), a ezetimiba foi utilizada em aproximadamente 5% dos pacientes de ambos grupos<sup>3</sup>.  
*Com isso não temos evidência direta que a adição de evolocumabe ao esquema de estatina em dose alta e ezetimiba para tratamento de dislipidemia em pacientes com moderado a alto risco cardiovascular resulta em melhora de desfechos com significância clínica para o paciente.*
- Conforme relatado no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite” da CONITEC, a segurança em médio e longo prazos do evolocumabe ainda não está completamente estabelecida, particularmente para uso em saúde pública.

## 9. Referências

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. *Evolocumabe Para Tratamento de Pacientes Com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.*; 2018.
2. Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(12). doi:10.1002/14651858.CD011748.pub3
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
4. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite.*; 2019.