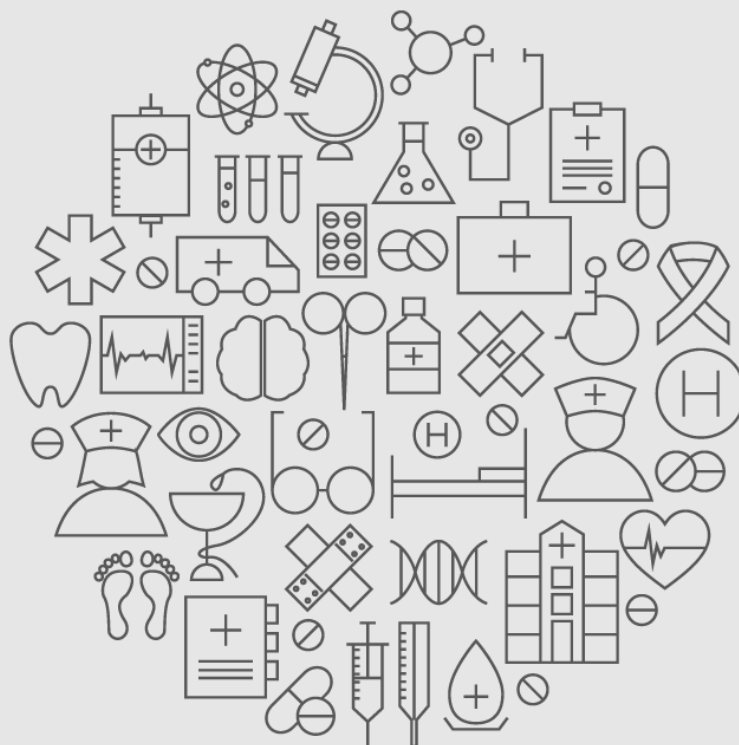


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Inclisirana para hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Inclisirana para hipercolesterolemia primária ou
dislipidemia mista

Rio de Janeiro - RJ

Agosto/2025

SUMÁRIO

1. IDENTIFICAÇÃO	8
2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO.....	8
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	18
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	19
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	19
5.2. Tratamento recomendado	20
6. TECNOLOGIA	21
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	21
6.2. Descrição	21
6.3. Ficha técnica.....	22
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	24
7.1. Pergunta estruturada	24
7.2. Critérios de elegibilidade	26
7.3. Busca por evidências	28
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	30
7.5. Resultados	11
7.5.1 Características dos estudos incluídos	11
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	13
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	21
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	28
7.6 Discussão e conclusões	33
7.7 Elementos pós-texto	37

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	38
8.1 Métodos	39
8.2 Resultados	44
8.3 Discussão e conclusões	47
8.4 Elementos pós-texto	49
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	49
9.1 Métodos	50
9.2 Resultados	58
9.3 Discussão e conclusões	61
9.4 Elementos pós-texto	62
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	63
10.2 Considerações sobre a implementação	67
10.3. Conclusões	67
12. REFERÊNCIAS.....	69

ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS APRESENTADO PELO PROPONENTE.	32
FIGURA 2. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICAS E METANÁLISES APRESENTADO PELO PROPONENTE.....	6
FIGURA 3. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS, VERSÃO DOS PARECERISTAS.	7
FIGURA 4. RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS APRESENTADO PELO PROPONENTE.....	26
FIGURA 5. RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE DO PARECERISTAS.....	27

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. IDENTIFICAÇÃO DA(S) PROPOSTA(S) DE ATUALIZAÇÃO DO ROL ANALISADA(S) NO PRESENTE DOCUMENTO.	8
QUADRO 2. RESUMO EXECUTIVE.	8
QUADRO 3. PARTICIPAÇÃO SOCIAL E RECOMENDAÇÕES PRELIMINAR E FINAL.....	16
QUADRO 4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL (250 PALAVRAS).	18
QUADRO 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	22
QUADRO 6. PERGUNTA ESTRUTURADA (PICOS) (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).....	25
QUADRO 7. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS)	26
QUADRO 8. ESTRATÉGIAS DE BUSCA EM BASES ELETRÔNICAS (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).....	28
QUADRO 9. FONTES DE BUSCAS ADICIONAIS (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).....	30
QUADRO 10. CARACTERÍSTICAS DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS)	30
QUADRO 11. ESTUDOS EXCLUÍDOS E RAZÕES PARA EXCLUSÃO (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS)	8
QUADRO 12. ESTUDOS EM ANDAMENTO (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).....	10
QUADRO 13. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS APRESENTADA PELO PROPONENTE.	6
QUADRO 14. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS.	7
QUADRO 15. RESULTADOS, POR DESFECHO, DOS ESTUDOS INCLUÍDOS APRESENTADOS PELO PROPONENTE.	13
QUADRO 16. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS, CONSIDERANDO DESFECHOS DE EFICÁCIA. .	14
QUADRO 17. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE DOS PARECERISTAS, CONSIDERANDO DESFECHOS DE SEGURANÇA.	15
QUADRO 18. CARACTERÍSTICAS DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.	21
QUADRO 19. RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS APRESENTADO PELO PROPONENTE.	21
QUADRO 20. RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE DO PARECERISTAS.....	23
QUADRO 21. AVALIAÇÃO DA CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS (ABORDAGEM GRADE) APRESENTADA PELO PROponente.....	28

QUADRO 22. AVALIAÇÃO DA CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS (ABORDAGEM GRADE) APRESENTADA NA ANÁLISE DO PARECERISTAS.....	30
QUADRO 23. COMPONENTES DA DISCUSSÃO E DAS CONCLUSÕES.	33
QUADRO 24. COMPONENTES DOS ELEMENTOS PÓS-TEXTO.....	37
QUADRO 25. PARÂMETROS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	39
QUADRO 26. PRINCIPAIS RESULTADOS APRESENTADOS PELO PROPONENTE.	44
QUADRO 27. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADA PELO PROPONENTE.	46
QUADRO 28. COMPONENTES DA DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	47
QUADRO 29. ELEMENTOS PÓS-TEXTO.	49
QUADRO 30. PRINCIPAIS PARÂMETROS DA AIO (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).	50
QUADRO 31. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).....	56
QUADRO 32. PROGRESSÃO ESTIMADA DE PARTICIPAÇÃO NO MERCADO APRESENTADA PELO PROPONENTE E PARECERISTA.	57
QUADRO 33. RESUMO DOS RESULTADOS DA AIO.....	58
QUADRO 34. PARÂMETROS DE CUSTO E FONTES DE DADOS (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).	59
QUADRO 35. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).	60
QUADRO 36. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL (VERSÃO DO PROPONENTE E DOS PARECERISTAS).....	60
QUADRO 37. COMPONENTES DA DISCUSSÃO E DAS CONCLUSÕES.	61
QUADRO 38. ELEMENTOS PÓS-TEXTO.	62
QUADRO 39. AVALIAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	63

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do medicamento Inclisirana, para hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, visando avaliar a sua incorporação no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2025.2.000270	UAT-171	Novartis Biociências S.A.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA
Inclisirana (Sybrava [®])
INDICAÇÃO
Tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes adultos com doença aterosclerótica e com histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana > 70%, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba, e que persistem com LDL-C > ou = 100 mg/dL.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia primária é caracterizada por níveis elevados de colesterol LDL devido a causas genéticas ou desconhecidas, sendo um fator de risco importante para doenças cardiovasculares. Já a dislipidemia mista envolve colesterol LDL e triglicerídeos altos, com HDL baixo, sendo comum em pessoas com síndrome metabólica, diabetes tipo 2 ou obesidade.

Ambas as condições são altamente prevalentes no Brasil e afetam significativamente a saúde pública. A hipercolesterolemia familiar atinge entre 1 em 104 e 1 em 263 adultos, com maior incidência entre mulheres, adultos de meia-idade e pessoas negras ou pardas. A dislipidemia está presente em até 71,1% dos adultos com fatores de risco cardiovascular.

Essas dislipidemias aumentam a morbidade, mortalidade e o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), como infarto e AVC, além de impactarem negativamente a qualidade de vida e gerarem altos custos econômicos.

O tratamento da Hipercolesterolemia Primária e Dislipidemia Mista inclui estatinas, terapia combinada com inclisirana e novos agentes, além da modificação do estilo de vida por meio de mudança de dieta e aumento de atividade física.

PERGUNTA ESTRUTURADA

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>P (População): Pacientes adultos com doença aterosclerótica estabelecida com histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização ou estenose coronariana > 70% e hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba e que apresentem LDL-c \geq 100 mg/dL.</p> <p>I (Intervenção): Inclisirana 284mg SC nos dias 1, 90, 270, e 450.</p> <p>C (Comparadores): Terapia Padrão (estatinas em dose máxima tolerada associadas ou não ao ezetimiba).</p> <p>D (Desfechos): Estratégia de busca 1: redução no colesterol LDL (LDL-C), eventos cardiovasculares</p>	<p>P (População): Adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, com: histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana > 70%; e hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista, com LDL-C \geq 100 mg/dL persistente apesar do uso de estatinas em dose máxima tolerada associada ou não ao ezetimiba.</p> <p>I (Intervenção): Inclisirana administrado por via subcutânea + Terapia padrão</p> <p>C (Comparadores): Placebo + tratamento padrão (estatinas em dose máxima tolerada com ou sem ezetimiba).</p> <p>OU</p>

<p>maiores (IAM fatal ou não fatal; AVC fatal ou não fatal), eventos adversos</p> <p>Estratégia de busca 2: redução no colesterol LDL (LDL-C), eventos cardiovasculares maiores (IAM fatal ou não fatal; AVC fatal ou não fatal)</p> <p>S (Desenhos de estudos): Estratégia de busca 1: Estudos randomizados controlados; Estudos comparativos não randomizados</p> <p>Estratégia de busca 2: Revisões sistemáticas da literatura; Metanálises de comparação direta ou indireta; Análises agrupadas de estudos randomizados</p>	<p>Tratamento padrão (estatinas em dose máxima tolerada com ou sem ezetimiba).</p> <p>D (Desfechos):</p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos cardiovasculares maiores evitados (MACE: infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC)); - Qualidade de vida; - Eventos adversos graves. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução do LDL-C (nível sérico em mg/dL ou % de redução); - Quaisquer eventos adversos. <p>S (Desenhos de estudos): Ensaios clínicos randomizados (RCTs) e revisões sistemáticas/metanálises.</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>Inclisirana foi avaliada em uma série de estudos clínicos que demonstraram sua eficácia e segurança na redução do colesterol LDL-C, especialmente em pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular. Entre os estudos, destacam-se os pivotais: ORION-10 e ORION-11 e o estudo de extensão, considerado o estudo de maior tempo de acompanhamento, o ORION-8. O estudo ORION-10 foi conduzido nos Estados Unidos e incluiu 1.561 pacientes com DCVA estabelecida, que apresentavam níveis elevados de LDL-C (≥ 70 mg/dL) apesar do uso de estatinas na dose máxima tolerada. Os pacientes receberam inclisirana 284 mg por via subcutânea</p>	<p>O proponente não realizou a sumarização dos achados das evidências, apenas trouxe os resultados sem mencionar ao final a avaliação da certeza da evidência.</p> <p>Os pareceristas incluíram três estudos principais em sua análise: Ray et al. 2020 (ORION-10 e ORION-11) – algumas preocupações, Wright et al. 2024 (ORION-8) – alto risco de viés, e Koren et al. 2024 (VICTORION-INITIATE) – alto risco de viés, todos avaliando a eficácia e segurança da inclisirana em pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia</p>

<p>no dia 1, no dia 90 e, posteriormente, a cada 6 meses. O tratamento resultou em uma redução média de 52,3% do LDL-C em comparação ao placebo após 510 dias, com uma redução absoluta de aproximadamente 54 mg/dL. O perfil de segurança foi favorável, com eventos adversos similares entre os grupos, sendo as reações no local da injeção ligeiramente mais comuns com inclisirana (2,6% versus 0,9%), mas geralmente leves. Já o estudo ORION-11 apresentou um desenho semelhante e foi realizado na Europa e na África do Sul, incluindo 1.617 pacientes com DCVA estabelecida ou com risco equivalente (como diabetes tipo 2 ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica). Esses pacientes também tinham níveis elevados de LDL-C, apesar da terapia padrão. O uso de inclisirana levou a uma redução média de 49,9% no LDL-C, com queda absoluta de aproximadamente 52 mg/dL em relação ao placebo. Novamente, o perfil de segurança foi comparável ao grupo controle, com eventos adversos em 83% dos pacientes tratados com inclisirana e 82% no grupo placebo. As reações no local da aplicação ocorreram em 4,7% dos pacientes tratados com inclisirana, sendo em sua maioria leves e transitórias. O ORION-8 foi um estudo de extensão aberto de longo prazo, que incluiu pacientes que haviam completado os</p>	<p>mista com doença cardiovascular arteriosclerótica estabelecida ou alto risco.</p> <p><u>Redução de LDL-colesterol:</u></p> <p>Para o desfecho de alteração percentual no LDL-colesterol, a meta-análise dos estudos mostrou uma diferença média de -51,23% (IC 95%: -55,13% a -47,33%) favorecendo a inclisirana em comparação ao placebo, com certeza da evidência classificada como MODERADA. No estudo ORION-10, a inclisirana reduziu o LDL-C em 51,3% versus aumento de 1,0% no grupo placebo (diferença: -52,3%, $p < 0,001$), enquanto no ORION-11 a redução foi de 45,8% versus aumento de 4,0% no placebo (diferença: -49,9%, $p < 0,001$). No estudo VICTORION-INITIATE, o grupo "inclisirana primeiro"¹ apresentou redução de 60,0% versus 7,0% no grupo de cuidados usuais (diferença: -53,0%, $p < 0,001$). O estudo ORION-8 demonstrou que 78,4% dos pacientes atingiram as metas pré-especificadas de LDL-C ao final do seguimento.</p> <p><u>Eventos cardiovasculares maiores (MACE):</u></p> <p>A meta-análise para incidência de MACE (infarto, AVC, morte cardiovascular) mostrou um risco relativo de 0,99 (IC 95%: 0,85-1,16), indicando ausência de diferença</p>
---	---

¹ A estratégia de "inclisirana primeiro" é caracterizada pela implementação precoce e direta do inclisirana como segunda linha de tratamento quando as estatinas em dose máxima não atingem as metas de LDL-C. Diferentemente do modelo tradicional de intensificação escalonada (estatinas → ezetimibe → inibidores de PCSK9), esta metodologia propõe a adição imediata do inclisirana sem necessariamente passar por etapas intermediárias (ezetimibe).

<p>estudos anteriores (ORION-9, 10 e 11, além do ORION 3, que incluiu o ORION 1), com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia sustentada de inclisirana ao longo de 6 anos. Os resultados demonstraram que inclisirana manteve a eficácia na redução do LDL-C com aplicações a cada 6 meses e apresentou um perfil de segurança consistente, sem surgimento de novos efeitos adversos relevantes. Não foram observadas toxicidades hepáticas, renais ou musculares associadas ao uso contínuo do medicamento.</p>	<p>estatisticamente significativa entre inclisirana e placebo, com certeza da evidência BAIXA. No ORION-10, a incidência foi de 7,4% no grupo inclisirana versus 7,8% no placebo (HR: 0,95; IC 95%: 0,66-1,36; p=0,78), enquanto no ORION-11 foi de 7,4% versus 7,3% (HR: 1,02; IC 95%: 0,71-1,45; p=0,93). No estudo ORION-8, a análise exploratória mostrou um HR de 0,85 (IC 95%: 0,71-1,03; p=0,091), sugerindo benefício numérico, porém não estatisticamente significativo.</p> <p><u>Segurança:</u></p> <p>Não foi possível realizar meta-análise para desfechos de segurança, pois apenas dois estudos (ORION-10 e ORION-11) avaliaram eventos adversos graves (EA graves) de forma comparável, ambos provenientes da mesma publicação, o que limita a variabilidade e independência dos dados. Nos estudos ORION-10 e ORION-11, a incidência de eventos adversos graves foi similar entre os grupos (22,4% para inclisirana vs 26,3% para placebo e 22,3% para inclisirana vs 22,5% para placebo, respectivamente), sugerindo perfil de segurança semelhante, com certeza da evidência MODERADA. A principal diferença foi a maior incidência de reações no local da injeção com inclisirana (2,6-4,7% para inclisirana vs 0,5-0,9% para placebo). No estudo ORION-8, com seguimento de longo prazo (média de 3,7 anos), 30,2% dos pacientes apresentaram eventos adversos sérios, 5,0%</p>
--	--

	<p>eventos fatais e 2,4% descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.</p> <p><u>Qualidade de vida:</u></p> <p>Nenhum dos estudos incluídos avaliou este desfecho.</p> <p>Os resultados demonstram que a inclisirana é eficaz na redução do LDL-colesterol, com perfil de segurança comparável ao placebo, porém sem evidência suficiente para redução de eventos cardiovasculares maiores.</p>
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade com modelo de Markov sob a perspectiva da saúde suplementar em um horizonte temporal Life-time, considerando pacientes com idade média de 66 anos e um horizonte temporal de 40 anos no modelo.</p> <p>A análise comparou o medicamento Sybrava® (inclisirana 284 mg/1,5mL) com o tratamento padrão, representado pelas estatinas em dose toleradas em associação ou não com ezetimiba, que é de uso domiciliar e não elegível ao rol de procedimentos e eventos da ANS.</p> <p>O estudo de custo-utilidade demonstrou que Sybrava® (inclisirana) apresenta uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$262.336 por AVAQ.</p> <p>Algumas limitações devem ser consideradas na análise: o estudo que avaliou a eficácia (ORION-10) não acompanhou os pacientes por tempo suficiente para correlacionar diretamente a redução do LDL-C com a redução dos desfechos clínicos, portanto, uma abordagem indireta com ajustes foi usada, algo que envolve considerável incerteza; a população utilizada obtida em estudo internacional sem análises de subgrupos de pacientes; e, as estimativas de custos provenientes de diversas fontes secundárias, algumas antigas.</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>Por meio de uma abordagem epidemiológica, o PROPONENTE estimou uma população média de 8.838 pacientes elegíveis ao tratamento por ano.</p>	<p>Os pareceristas recalcularam o impacto orçamentário na planilha padrão da ANS. Estimou-se uma população de cerca de 110 mil</p>

<p>O impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi de R\$ R\$ 158.442.487 (média anual de R\$ 31.688.497) e R\$ R\$ 400.583.216 (média anual de R\$ R\$ 80.116.643) nos cenários com difusão lenta e rápida, respectivamente.</p>	<p>pacientes elegíveis ao tratamento por ano no caso base, dado obtido de um estudo realizado pelo proponente. Custos relacionados a eventos cardiovasculares não foram considerados dado que a evidência sobre a eficácia do inclisirana na redução do risco destes eventos ainda está sob investigação.</p> <p>No cenário 1 (<i>market share</i> inclisirana de 5%, 10%, 15%, 20% e 25%), o impacto orçamentário incremental médio anual foi de R\$ 413.069.043,93). No cenário 2 (<i>market share</i> inclisirana de 20%, 30%, 40%, 50% e 60%) o impacto orçamentário incremental médio anual foi de R\$ 1.119.283.860,96.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>No Canadá, Inglaterra, Austrália, Escócia, França, Itália e Portugal, sua utilização foi aprovada ou recomendada como terapia complementar — geralmente associada a estatinas e/ou ezetimiba —, considerando evidências de benefício clínico relevante e possibilidade de reembolso pelo sistema de saúde. Em contrapartida, na Alemanha, o IQWiG não recomendou a indicação, cabendo a decisão final ao Comitê Conjunto Federal.</p>	<p>No Canadá (CADTH), o reembolso é recomendado para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica, sem hipercolesterolemia familiar, que estejam em tratamento com a maior dose tolerada de estatina, com ou sem outras terapias. Na Inglaterra (NICE), a recomendação é restrita a adultos com histórico de eventos cardiovasculares e níveis de colesterol LDL persistentemente elevados ($\geq 2,6$ mmol/L), mesmo após tratamento máximo com estatinas ou outras terapias hipolipemiantes.</p> <p>Na Escócia (SMC), o uso é aprovado de forma restrita para pacientes com risco cardiovascular elevado, incluindo aqueles com múltiplos vasos afetados ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica,</p>

	<p>com níveis de LDL entre 3,5 e 5,0 mmol/L. A França (HAS) recomenda o reembolso apenas para prevenção primária em adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, como adjuvante à dieta, especialmente em casos de intolerância ou contraindicação ao uso de estatinas.</p> <p>Por outro lado, a Alemanha (IQWiG) não recomenda o uso da inclisirana, alegando ausência de evidências de benefício adicional em comparação com outras terapias. Na Itália (AIFA), médicos podem prescrever com reembolso os inibidores de PCSK9, incluindo a inclisirana, para pacientes até 80 anos com LDL pouco responsivo ou intolerante à combinação estatina + ezetimiba, com metas específicas de redução de LDL conforme a função renal.</p> <p>Na Austrália (PBS), o <i>site</i> estava fora do ar até 08/08/2025, e em Portugal (INFARMED) não foi encontrada informação disponível sobre a recomendação da inclisirana.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>O parecer técnico-científico sobre a inclisirana (Sybrava®) evidencia sua eficácia no tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar ou não) e dislipidemia mista, especialmente em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e histórico de eventos como infarto, revascularização ou estenose >70%. Estudos clínicos como ORION-10 e ORION-11 demonstraram redução média de LDL-C superior a 50%, com segurança comparável ao placebo. A</p>	<p>A análise crítica das evidências disponíveis sobre a inclisirana demonstra lacunas metodológicas. Embora os estudos demonstrem uma redução do LDL-colesterol (diferença média de -51,23%, IC 95%: -55,13% a -47,33%), este benefício bioquímico não se traduziu em melhoria estatisticamente significativa nos desfechos clinicamente relevantes, como demonstrado pela ausência de redução nos eventos cardiovasculares</p>

<p>posologia diferenciada — apenas duas aplicações anuais — favorece a adesão e reduz a necessidade de monitoramento. Houve também melhora em diversos marcadores lipídicos adicionais. A avaliação econômica apontou ganho em qualidade de vida, mesmo com custo incremental. A análise de impacto orçamentário, baseada em dados reais, mostrou que a incorporação da inclisirana representa um investimento com importantes benefícios clínicos, especialmente na redução de eventos cardiovasculares maiores, incluindo mortes.</p>	<p>maiores (RR 0,99, IC 95%: 0,85-1,16). A certeza da evidência, que variou de baixa a moderada, demonstra as limitações metodológicas dos estudos incluídos, com dois deles com alto risco de viés. A ausência de avaliação da qualidade de vida e a dependência de desfechos substitutos, ignorando a complexidade multifatorial da doença aterosclerótica, é um ponto a ser considerado. Esta dissociação entre marcadores bioquímicos e benefícios clínicos tangíveis, somada à insuficiência de poder estatístico nas análises de MACE, compromete a confiabilidade das evidências para tomada de decisão. Recomenda-se, portanto, cautela na interpretação destes resultados e a condução de estudos adicionais, com poder estatístico adequado para desfechos clinicamente relevantes e avaliação abrangente de desfechos centrados no paciente.</p>
---	---

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>PREENCHIMENTO APÓS ETAPA DE PARTICIPAÇÃO SOCIAL DIRIGIDA (RT-Cosaúde)</p>

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
PREENCHIMENTO APÓS DELIBERAÇÃO DA DICOL QUANTO À RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR
CONSULTA PÚBLICA
PREENCHIMENTO APÓS ETAPA DE PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA (CP)
AUDIÊNCIA PÚBLICA
PREENCHIMENTO APÓS ETAPA DE PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA (AP)
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
PREENCHIMENTO APÓS ETAPA DE PARTICIPAÇÃO SOCIAL DIRIGIDA (RT-Cosaúde)
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

PREENCHIMENTO APÓS DELIBERAÇÃO DA DICOL QUANTO À RECOMENDAÇÃO FINAL

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Por que este relatório foi feito?

Este relatório buscou avaliar se o medicamento inclisirana é realmente eficaz e seguro para tratar pessoas com colesterol alto (hipercolesterolemia primária) ou com alterações nos níveis de gordura no sangue (dislipidemia mista), quando usado junto com os tratamentos já utilizados.

O que é hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista e como elas são tratadas?

Essas condições significam que a pessoa tem altos níveis de colesterol ou outras gorduras no sangue, o que aumenta o risco de problemas no coração, como infarto e derrame.

- **Hipercolesterolemia primária** geralmente tem origem genética e causa principalmente aumento do colesterol LDL (“colesterol ruim”).
- **Dislipidemia mista** envolve tanto colesterol alto quanto triglicerídeos altos.

O tratamento começa com mudanças no estilo de vida, como alimentação saudável, exercícios e parar de fumar. A base do tratamento é o uso dos medicamentos chamados estatinas. Quando só as estatinas não são suficientes, outros medicamentos podem ser usados, como os inibidores da PCSK9 (incluindo a inclisirana).

Como este relatório foi feito?

Foram pesquisados estudos científicos que analisaram o uso da inclisirana em pessoas com essas condições, resumindo os principais resultados encontrados.

Quais foram os principais resultados encontrados?

- **Eficácia:** A inclisirana mostrou que reduz bastante o colesterol LDL, cerca de 50% em relação ao início do tratamento.
- **Eventos cardíacos:** Apesar da redução do colesterol, os estudos não mostraram diminuição significativa de infartos, derrames ou mortes durante o tempo analisado.

- **Segurança:** A inclisirana foi considerada segura, com poucos efeitos colaterais. Os principais foram reações leves no local da aplicação (vermelhidão ou inchaço).
- **Qualidade de vida:** Nenhum estudo avaliou se o medicamento melhora a qualidade de vida dos pacientes.
- **Custo:** O tratamento com inclisirana é bem mais caro que os atuais. Se for incluído no sistema de saúde suplementar, pode gerar gastos de centenas de milhões a mais por ano, dependendo de quantas pessoas fizerem uso. Estima-se que cerca de 118 mil pessoas poderiam ser elegíveis para esse tratamento.

Por fim, estimou-se que cerca de 110 mil pessoas ao ano se beneficiariam com a inclusão do tratamento e com isso foram desenhados dois cenários, um com menos pacientes tratados, que aumentaria em R\$ 444 milhões em média os gastos anuais da saúde suplementar e outro com mais pacientes, com um acréscimo de R\$ 1,12 bilhão em média, ao ano.

Quais são as limitações dos estudos?

- A confiança nos resultados é considerada baixa, pois os estudos acompanharam os pacientes por pouco tempo e não mostraram redução de problemas cardíacos importantes.
- A maioria dos estudos usou dados internacionais, que podem não refletir a realidade do Brasil.
- O principal benefício observado foi a redução do colesterol, sem comprovação de melhora em desfechos mais importantes, como prevenir infartos ou aumentar a expectativa de vida.

Considerações finais

A inclisirana é eficaz para baixar o colesterol, mas ainda não há evidências suficientes de que isso traga benefícios concretos para os pacientes, como menos infartos ou maior sobrevida. O custo do tratamento é elevado e pode impactar fortemente os gastos do sistema de saúde. Por isso, é importante avaliar com cuidado se vale a pena incorporar esse medicamento, considerando os benefícios, riscos e custos.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A hipercolesterolemia primária refere-se a níveis persistentemente elevados de colesterol, especialmente o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), principalmente devido a fatores genéticos ou causas idiopáticas (desconhecidas), em vez de fatores secundários como diabetes

ou hipotireoidismo. É a forma mais comum de dislipidemia e um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (1,2,3).

A Dislipidemia Mista é uma condição caracterizada pela presença simultânea de colesterol elevado (geralmente LDL-C) e triglicerídeos elevados, frequentemente com níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). A dislipidemia mista é frequentemente observada em pacientes com síndrome metabólica, diabetes tipo 2 ou obesidade, e aumenta significativamente o risco cardiovascular (1,2,4).

Dados epidemiológicos mostram que tanto a hipercolesterolemia primária quanto a dislipidemia mista são altamente prevalentes no Brasil, afetando adultos e adolescentes, com implicações significativas para a saúde pública. A hipercolesterolemia familiar (HF) afeta cerca de 1 em 104 a 1 em 263 adultos no Brasil, com maior prevalência entre mulheres, adultos de meia-idade e populações negra e parda (5). Enquanto a dislipidemia está presente em até 71,1% dos adultos com fatores de risco cardiovascular, em um estudo realizado em São Paulo (6).

A hipercolesterolemia primária e a dislipidemia mista aumentam significativamente a morbidade e a mortalidade, reduzem a qualidade de vida e representam um alto ônus econômico devido à sua forte ligação com doenças cardiovasculares. Ambas as condições são importantes fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), incluindo infarto e acidente vascular cerebral (AVC) (7,8,9).

O desenvolvimento de DCVA leva a doenças crônicas, incapacidade e redução da qualidade de vida devido a hospitalizações recorrentes, limitações físicas e impacto psicológico (9, 10, 11).

O impacto econômico é elevado, impulsionado principalmente pelos custos do tratamento da DCVA e suas complicações (9). Terapias mais recentes (por exemplo, inibidores de PCSK9) são eficazes, mas aumentam os custos diretos do tratamento; no entanto, podem ser custo-efetivas ao reduzir eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco (12,13).

5.2. Tratamento recomendado

O tratamento da hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista inclui estatinas, terapia combinada e novos agentes, além da modificação do estilo de vida por meio de mudança de dieta e aumento de atividade física.

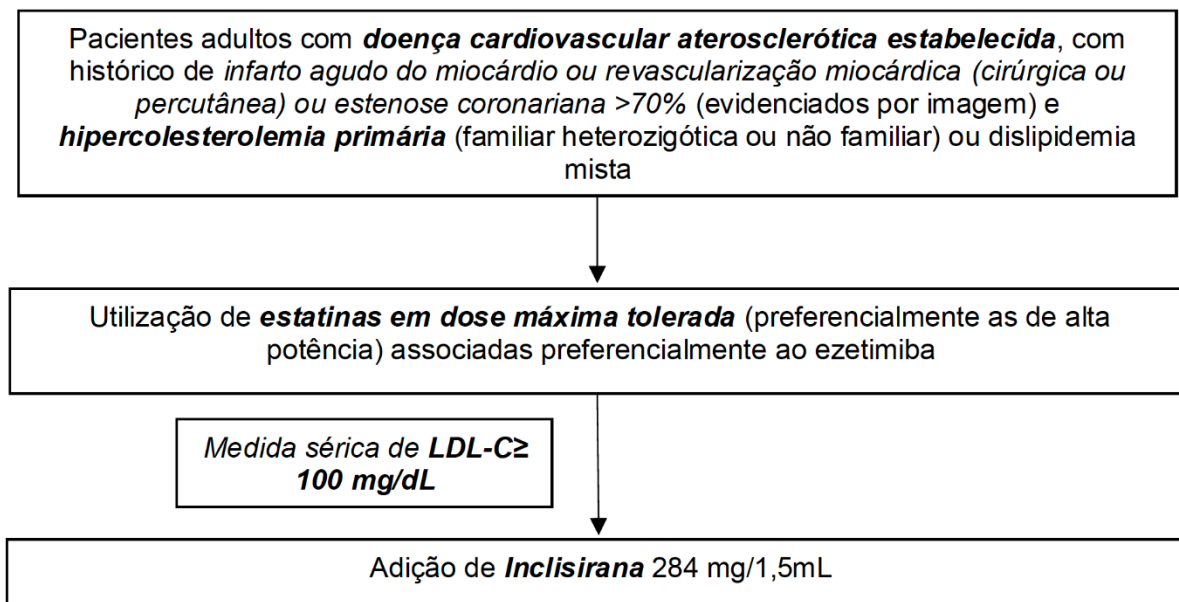
As estatinas são o tratamento farmacológico de primeira linha tanto para a hipercolesterolemia primária quanto para a dislipidemia mista, reduzindo eficazmente o colesterol LDL e o risco cardiovascular (14,15). Já o Ezetimiba é frequentemente adicionado se as estatinas isoladamente não atingirem as metas de LDL-C ou se as estatinas não forem toleradas (14, 15).

O medicamento inclisirana é usado como adjuvante à dieta e à terapia com estatinas com tolerância máxima (com ou sem outros medicamentos hipolipemiantes) em pacientes que não atingem o LDL-C objetivos, ou como monoterapia em pessoas intolerantes a estatinas ou com contraindicações às estatinas (16,17).

Já os fibratos e niacina são usados especialmente na dislipidemia mista para reduzir os triglicerídeos e aumentar o colesterol HDL, embora seu uso seja mais seletivo devido aos efeitos colaterais e aos dados limitados de desfechos (15,18).

6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado



Fonte: Extraído do relatório do PROPONENTE página 1 (20252000270_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde)

6.2. Descrição

Inclisirana é um ácido ribonucleico de pequena interferência (siRNA), de fita dupla, que reduz os níveis de colesterol, conjugado na cadeia “sense” com um terminal de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que facilita a sua entrada nos hepatócitos. Nos hepatócitos, o inclisirana utiliza o mecanismo de RNA de interferência e induz a clivagem catalítica do RNA mensageiro da próteína convertase subtilisina quexina tipo 9. Isto aumenta a reciclagem e expressão dos receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, o que faz aumentar a captação e diminuir os níveis séricos de LDL.

A administração é subcutânea, devendo ser utilizada na dose de 284 mg/1,5mL (única apresentação) administrada no início do tratamento, novamente após 90 dias da primeira dose (também denominada de dose de carregamento) e, posteriormente, a cada 6 meses.

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Inclisirana Sódica
3	Nome comercial	Sybrava®
4	Fabricante	CORDEN PHARMA S.P.A.
5	Detentor do registro	Novartis Biociências SA
6	Apresentação	Solução injetável subcutânea de 200 mg/mL, em seringa preenchida, com vidro transparente, contendo 1,5 mL
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p>É indicado para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento à dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes que não atingem os valores recomendados de LDL com a dose máxima tolerada de estatina, ou • isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes intolerantes a estatinas, ou nos quais as estatinas estejam contraindicadas

8	Indicação proposta pelo proponente	Tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes adultos com doença aterosclerótica e histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana >70%, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba e que persistem com LDL-C \geq 100 mg/dL
9	Posologia e forma de administração	A dose recomendada de Sybrava® é de 284 mg, administrada como uma única injeção subcutânea: no início do tratamento, novamente após 3 meses e depois a cada 6 meses.
10	Patente / registro na ANVISA	Não foi encontrada informação sobre patentes. Registro na ANVISA: 100681184
11	Requisitos obrigatórios	Não há requisitos obrigatórios.
12	Contraindicações	Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula. [Fonte: Bula]
13	Precauções	Este medicamento pertence à categoria B de risco na gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. [Fonte: Bula]
14	Eventos adversos	Reações adversas no local da injeção: Foram observadas em 8,2% dos pacientes tratados com Sybrava®, contra 1,8% no grupo placebo. Os casos foram leves ou moderados, transitórios e sem sequelas. Os efeitos mais comuns incluíram reação (3,1%), dor (2,2%), eritema (1,6%) e erupção cutânea (0,7%) no local da aplicação. A taxa de descontinuação por esse motivo foi baixa (0,2%). Imunogenicidade: Durante os estudos, 4,9% dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-inclisirana. No entanto, essa resposta imune não afetou a eficácia, segurança ou ação do medicamento.

		[Fonte: Bula]
--	--	---------------

Fonte: Bula do SYBRAVA®. Novartis Biociências S.A. SYBRAVA (inclisirana): [bula profissional]. São Paulo: Novartis Biociências; 2024.

Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=1006811840012>

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Nenhum comentário adicional.

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

- () Revisão sistemática.
- (X) Parecer técnico-científico (PTC).
- () Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Foi elaborado pelo proponente um parecer técnico-científico com o objetivo de identificar ensaios clínicos controlados, estudos comparativos não randomizados, revisões sistemáticas da literatura, metanálises de comparação direta ou indireta e análises agrupadas de estudos randomizados referentes à pergunta de pesquisa apresentada a seguir.

7.1. Pergunta estruturada

O uso de Inclisirana administrado por via subcutânea mais terapia padrão apresenta eficácia e segurança no tratamento de pacientes adultos com doença cardiovascular aterosclerótica

estabelecida; e hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, com LDL-C \geq 100 mg/dL persistente apesar do uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba, comparado ao Placebo + tratamento padrão (estatinas em dose máxima tolerada com ou sem ezetimiba)?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes adultos com doença aterosclerótica estabelecida com histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização ou estenose coronariana > 70% e hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba e que apresentem LDL-c \geq 100 mg/dL.	Adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, com: histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana > 70%; e hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista, com LDL-C \geq 100 mg/dL persistente apesar do uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba.
Intervenção (tecnologia)	Inclisirana 284mg SC nos dias 1, 90, 270, e 450.	Inclisirana administrado por via subcutânea + terapia padrão
Comparador	Terapia Padrão (estatinas em dose máxima tolerada associadas ou não ao ezetimiba).	Placebo + terapia padrão (estatinas em dose máxima tolerada com ou sem ezetimiba). OU Terapia padrão (estatinas em dose máxima tolerada com ou sem ezetimiba).
Desfechos (outcomes)	Estratégia de busca 1: redução no colesterol LDL (LDL-C), eventos cardiovasculares maiores (IAM fatal ou não fatal; AVC fatal ou não fatal), eventos adversos Estratégia de busca 2: redução no colesterol LDL (LDL-C), eventos	Primários: - Eventos cardiovasculares maiores evitados [MACE: infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC)]; - Qualidade de vida; - Eventos adversos graves. Secundários:

	cardiovasculares maiores (IAM fatal ou não fatal; AVC fatal ou não fatal)	- Redução do LDL-C (nível sérico em mg/dL ou % de redução); - Quaisquer eventos adversos.
Tipo de estudo	Estratégia de busca 1: Estudos randomizados controlados; Estudos comparativos não randomizados Estratégia de busca 2: Revisões sistemáticas da literatura; Metanálises de comparação direta ou indireta; Análises agrupadas de estudos randomizados	Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas/metanálises.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO
<p>O PROPONENTE apresenta duas estratégias de busca, denominadas 1 e 2, baseadas nos tipos de estudo, porém, mantém os desfechos iguais para as duas.</p> <p>O PARECERISTA recomenda que os desfechos sejam classificados como primários e secundários, mantendo uma única estratégia de busca que contemple os diversos tipos de estudo. Foi adicionado como desfecho estudos que reportem qualidade de vida, eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos.</p>

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	<ul style="list-style-type: none"> Critérios de elegibilidade da estratégia de busca 1: estudos clínicos comparativos, com coleta de dados primários, randomizados ou não randomizados, que tenham avaliado a eficácia ou a segurança de inclisirana em relação ao tratamento padrão com 	Idem.

	<p>estatinas em dose máxima tolerada, associadas ou não ao ezetimiba, para os desfechos redução do LDL-C, eventos cardiovasculares maiores ou eventos adversos em indivíduos com DCVA estabelecida com histórico de IAM, revascularização ou estenose coronariana > 70%. Estudos com população mista (doença cardiovascular prévia e hipercolesterolemia familiar) foram incluídos se pelo menos 80% dos pacientes fossem da população de prevenção secundária de eventos cardiovasculares.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critérios de elegibilidade da estratégia de busca 2: revisões sistemáticas da literatura, com ou sem a realização de metanálises ou metanálises de grupos de estudos pivotais (mesmo sem revisão sistemática subjacente), que tenham avaliado a eficácia de inclisirana em relação a qualquer comparador para os desfechos redução do LDL-C, eventos cardiovasculares maiores em indivíduos com DCVA estabelecida. Estudos com população mista (doença cardiovascular prévia e hipercolesterolemia familiar) foram incluídos se pelo menos 80% dos pacientes fossem da população de prevenção secundária de eventos cardiovasculares. 	
Exclusão (PICOS)	Não informado	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes menores de 18 anos. • Estudos que avaliam desfechos não relacionados a Inclisirana ou que utilizaram instrumentos de medição diferentes dos considerados nos critérios de inclusão. • Estudos de caso ou série de casos; • Artigos de opinião e/ou comentários; • Protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados; • Resumos de congressos e/ou conferências.

Outros critérios	Não há outros critérios.	Idem.
-------------------------	--------------------------	-------

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE (via PubMed)	Proponente	
	<p>Busca 1</p> <p>Inclisiran OR aln 60212 OR aln60212 OR aln pcssc OR Inclisiran sodium OR kxj 839 OR kxj839 OR leqvio</p>	Até 30/10/2024
	<p>Busca 2</p> <p>#1 'Inclisiran'/exp #2 'systematic review' OR 'meta analysis' #1 AND #2 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p>	<p>Busca 1 352 resultados</p> <p>Busca 2 109 resultados</p>
	Parecerista	
	("ALN-PCS"[Supplementary Concept] OR "ALN-PCSc"[All Fields] OR "ALN-PCS"[Supplementary Concept] OR "ALN-PCS"[All Fields] OR "inclisiran"[All Fields] OR "ALN-PCS"[Supplementary Concept] OR "ALN-PCS"[All Fields] OR "inclisiran"[All Fields] OR "leqvio"[All Fields]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	30/06/2025 81 resultados
Embase	Proponente	
	Busca 1	Até 30/10/2024 Busca 1 886 resultados

	Inclisiran/exp OR inclisirana.mp. OR aln 60212.mp. OR aln60212.mp. OR aln pcssc.mp. OR Inclisiran sodium.mp. OR kyx 839.mp. OR kyx839.mp. OR leqvio.mp.	Busca 2 109 resultados
	Busca 2 #1 'Inclisiran'/exp #2 'systematic review' OR 'meta analysis' #1 AND #2 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)	
	Parecerista	
	'inclisiran':ti,ab,kw AND [embase]/lim AND ('review'/it OR 'clinical trial'/it)	30/06/2025 248 resultados
Cochrane Library	Proponente	
	Busca 1 #1: MeSH descriptor: [RNA, Small Interfering] explode all trees #2: Inclisiran OR aln 60212 OR aln60212 OR aln pcssc OR Inclisiran sodium OR kyx 839 OR kyx839 OR leqvio #3: #1 OR #2 Busca 2 ("ALN-PCSSc" OR "inclisirana" OR "leqvio") + filtro da base de dados para revisões sistemáticas	Até 30/10/2024 Busca 1 194 resultados Busca 2 0 resultados
	Parecerista	
	Inclisiran OR ALN-PCS OR leqvio OR Inclisiran Sodium OR KJX839 OR KJX 839 OR ALN60212 OR ALN 60212	30/06/2025 151 resultados
	Proponente	
Lilacs	Busca 1 Inclisiran OR inclisirana	Até 30/10/2024 2 resultados
	Parecerista	
	Inclisiran OR inclisirana	30/06/2025 3 resultados

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca para RS

O PROPONENTE realizou buscas nas bases de dados MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*) até 30 de outubro de 2024.

O PARECERISTA montou novas estratégias e realizou novas buscas, nas mesmas bases de dados, em 30 de junho de 2025.

Todos os resultados recuperados foram avaliados pelo PARECERISTA.

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
1	Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências dos estudos elegíveis.	Busca manual de artigos relevantes e <i>Clinical trials</i>

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

Sem comentários adicionais.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

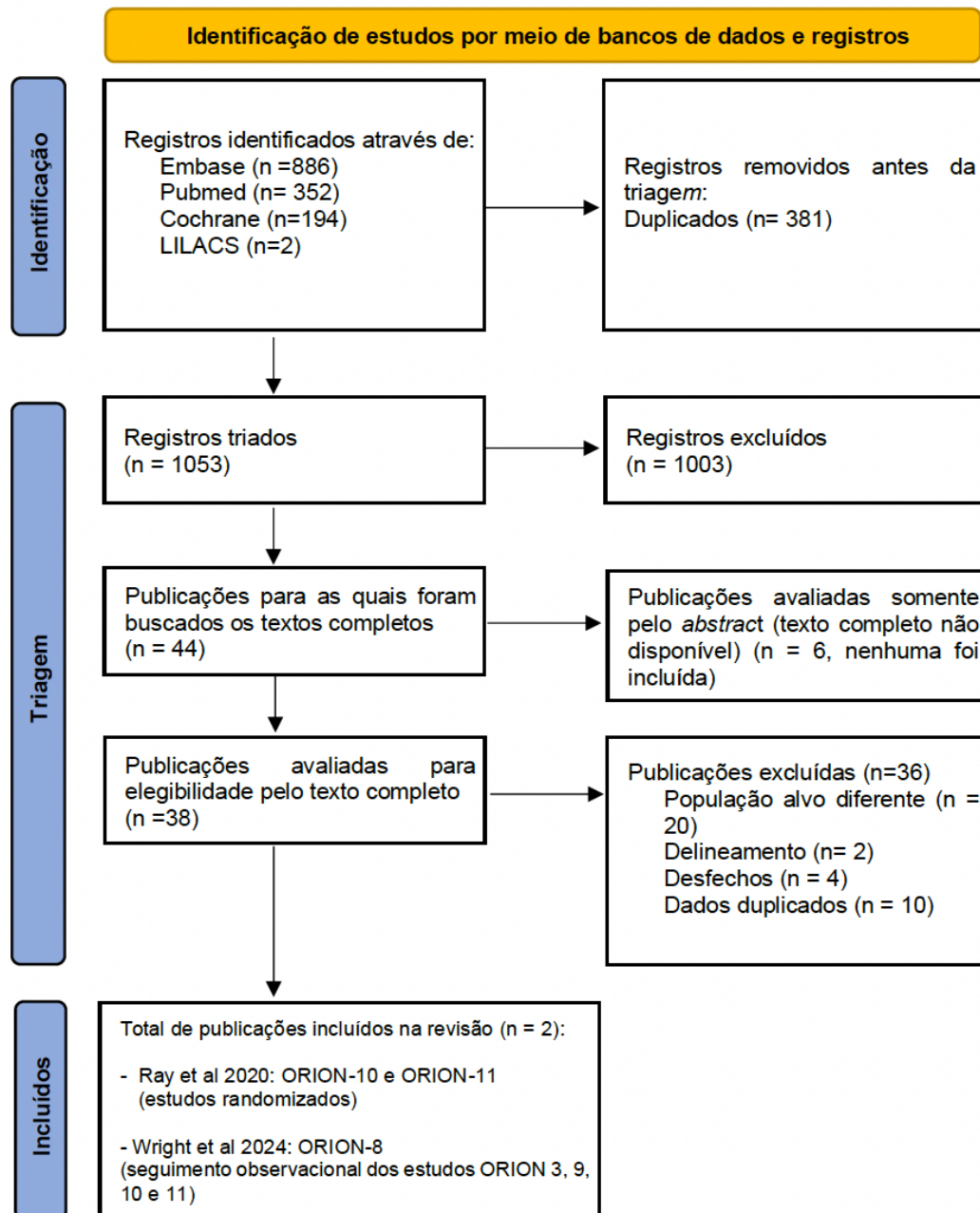
Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Mendeley® e Rayyan®	Adequado	Rayyan®

Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Não informado	Recomenda-se utilizar uma planilha para extração dos dados	<i>Microsoft Office Excel®</i>
Revisores envolvidos	Não informado	Recomenda-se que a extração seja realizada por dois revisores independentes	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Não informado	Recomenda-se que a extração seja realizada por dois revisores independentes e em caso de divergências os dois cheguem a um consenso ou a decisão final seja tomada por um terceiro revisor	Consenso entre os dois revisores ou terceiro revisor

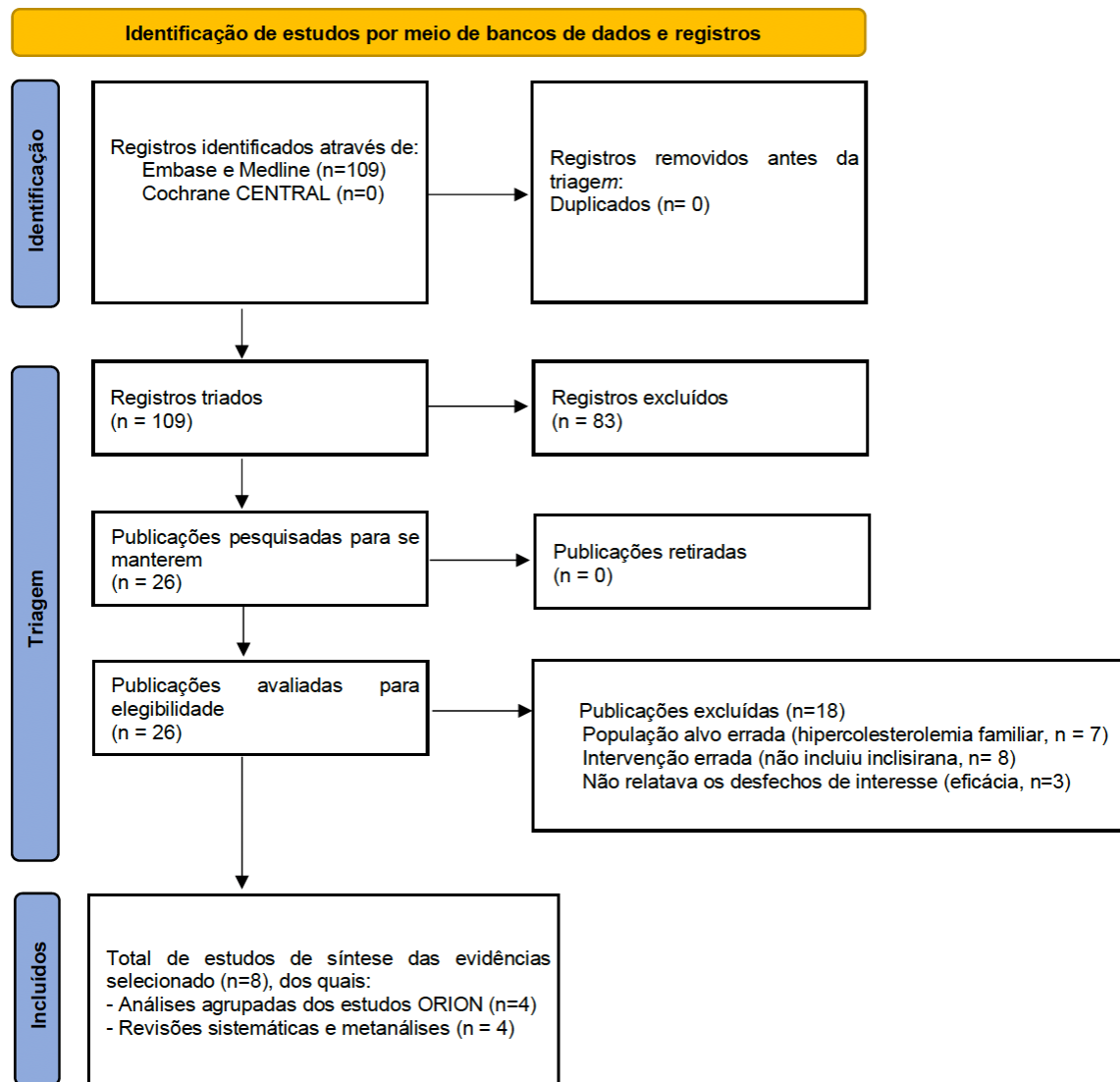
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
O PROPONENTE não mencionou como foi realizado o processo de extração de dados nem os revisores envolvidos no processo.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos clínicos apresentado pelo PROPONENTE.



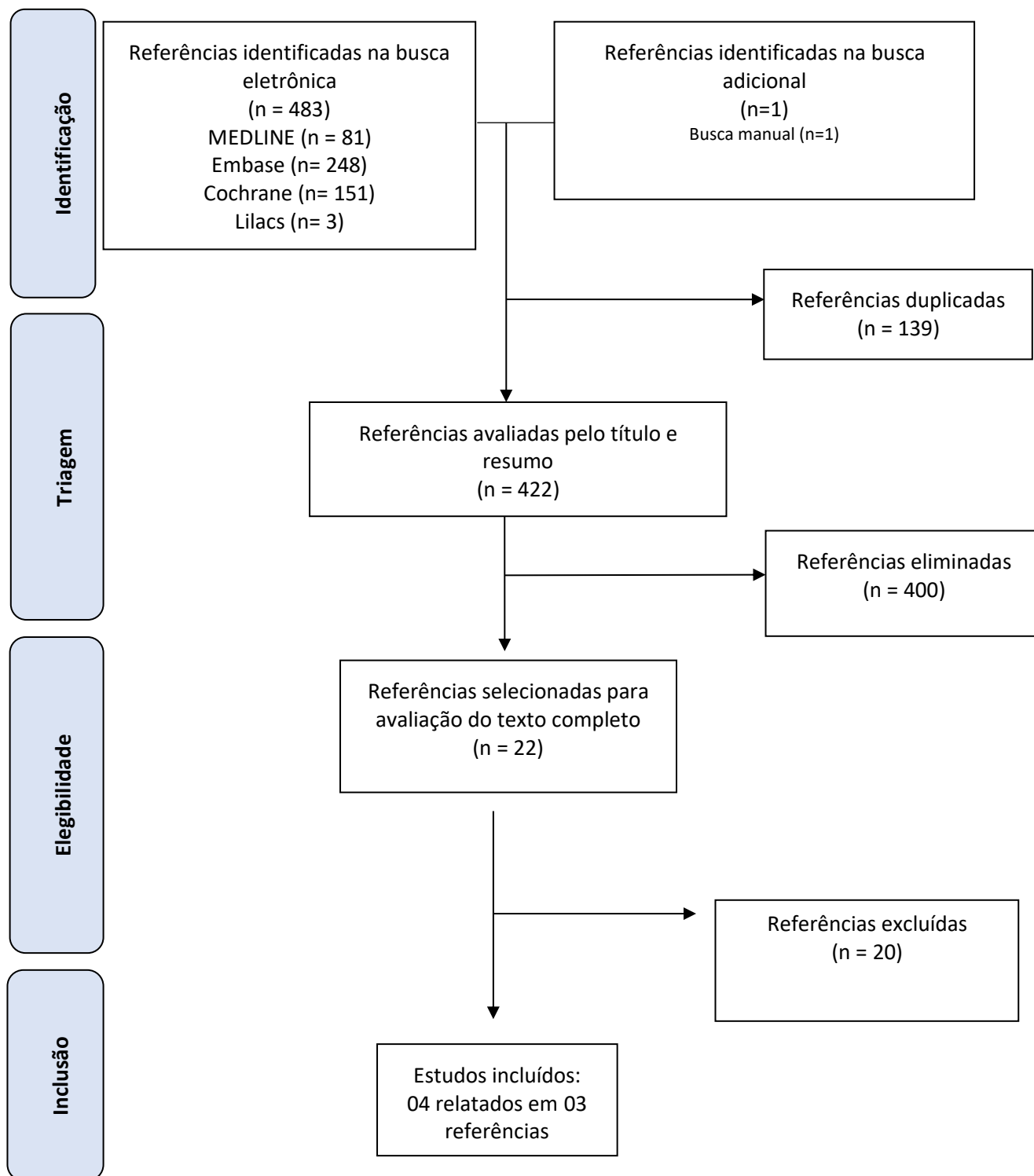
Fonte: Extraído do relatório do PROPONENTE página 99 (20252000270_PTC - Revisão Sistemática)

Figura 2. Fluxograma da seleção de revisões sistemáticas e metanálises apresentado pelo PROPONENTE.



Fonte: Extraído do relatório do PROPONENTE página 100 (20252000270_PTC - Revisão Sistemática)

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Fonte: Elaboração própria.

Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE incluiu duas publicações relacionadas à estratégia de busca 1: Ray et al. 2020 (ORION-10 e ORION-11) e Wright et al. 2024 (ORION-8 - seguimento dos estudos ORION 3, 9, 10 e 11). Esses estudos também foram incluídos pelos PARECERISTAS.

Em relação à estratégia de busca 2, o PROPONENTE incluiu oito publicações: quatro análises agrupadas dos estudos ORION (Wright et al. 2021 - análise agrupada dos estudos ORION 9, 10 e 11; Landmesser et al. 2023 – análise agrupada dos estudos ORION 10 e 11; Ray et al. 2023 - análise agrupada dos estudos ORION 9, 10 e 11; Wright et al. 2023 - análise agrupada dos estudos ORION 1, 3, 5, 8, 9, 10 e 11), e quatro revisões sistemáticas e metanálises (Burnett et al. 2023, Imran et al. 2023, Mirghani et al. 2024 e Chen et al. 2024).

As revisões sistemáticas incluídas pelo PROPONENTE não foram incluídas pelos PARECERISTAS devido ao fato de compararem de maneira geral os inibidores de PCSK9.

Em contrapartida, os PARECERISTAS incluíram um estudo adicional não recuperado pelo PROPONENTE (Koren et al. 2024).

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
Khan et al. 2022	Intervenção errada: nenhum estudo incluído avaliou especificamente Inclisirana
Navarese et al. 2018	Intervenção errada: nenhum estudo incluído avaliou especificamente Inclisirana
Dutta et al. 2023	População-alvo de eficácia errada: resultados incluem pacientes com hipercolesterolemia familiar
McDonagh et al. 2016	Intervenção errada: nenhum estudo incluído avaliou especificamente inclisirana
Bodapati et al. 2023	Intervenção errada: nenhum estudo incluído avaliou especificamente Inclisirana
Justino et al. 2024	Intervenção errada: nenhum estudo incluído avaliou especificamente Inclisirana
Moustafa et al. 2024	Intervenção errada: nenhum estudo incluído avaliou especificamente inclisirana
Luo et al. 2023	População-alvo de eficácia errada: resultados incluem pacientes com hipercolesterolemia familiar

Singareddy et al. 2024	População-alvo de eficácia errada: resultados incluem pacientes com hipercolesterolemia familiar
Rajendran et al. 2024	População-alvo de eficácia errada: resultados incluem pacientes com hipercolesterolemia familiar
Cicero et al. 2022	População-alvo de eficácia errada: resultados incluem pacientes com hipercolesterolemia familiar
Zhang et al. 2024	População-alvo de eficácia errada: resultados incluem pacientes com hipercolesterolemia familiar
Iannuzzo et al. 2024	Intervenção errada: nenhum estudo incluído avaliou especificamente inclisirana
Movahedan et al. 2024	Intervenção errada, população-alvo errada
Toth et al. 2022	População-alvo de eficácia errada: resultados incluem pacientes com hipercolesterolemia familiar
Li et al. 2024	Desfecho errado: não relata eficácia
Zhou et al. 2023	Desfecho errado: não relata eficácia
Jawwad et al. 2023	População-alvo errada: inclui >20% de pacientes com hipercolesterolemia familiar Desfecho errado: não relata eficácia
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Cheng et al. 2025	Não menciona que os pacientes apresentam DC estabelecida, apenas cita que são adultos com hipercolesterolemia.
Basit et al. 2025	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Maliha et al. 2025	Sem acesso
Maliha et al. 2025	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Landmesser et al. 2025	Adiciona rosuvastatina ao inclisirana e ao placebo como tratamento
Khalil et al. 2025	Não menciona que os pacientes apresentam DC estabelecida, apenas cita que são adultos com hipercolesterolemia.
Chen et al. 2024	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo (ECR - Fitzgerald)
Mirghani et al. 2024	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo (ECR - Wright et al., 2021)
Singareddy et al. 2024	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Jawwad et al. 2024	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Dutta et al. 2024	Sem acesso
Huo et al. 2024	População asiática de alto risco para aterosclerose

Luo et al. 2023	Apenas 25% da população incluída no estudo apresentava histórico de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Não traz os resultados por análise de subgrupo
Ray et al. 2023	O comparador do estudo era evolocumabe
Li et al. 2023	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Luo et al. 2023	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Cicero et al. 2022	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Khan et al. 2020	Mistura pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo
Cordero et al. 2020	Mistura resultado de diversos medicamentos para dislipidemias (Alirocumabe e Evolocumabe)
Raal et al. 2024 (ORION-5)	População: Incluiu pacientes com hipercolesterolemia homozigótica.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Nenhum comentário adicional.

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não apresentado	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
NCT06386419 (Braço único)	<p>P: Participantes indianos do sexo masculino e feminino com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico de hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Em combinação com uma estatina ou estatina com outros LLTs em pacientes incapazes de atingir as metas de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina, ou - Isoladamente ou em combinação com outros LLTs em pacientes intolerantes a estatinas ou para os quais a estatina é contraindicada. <p>Os participantes em LLTs devem estar em uma dose estável por ≥ 30 dias antes da primeira administração da dose do tratamento do estudo.</p>

	I: 284 mg de inclisiran administrado como uma dose subcutânea única C: nenhum O: Primário: Incidência e tipo de eventos adversos emergentes do tratamento Secundários: Alteração média do LDL-C desde o início até o Dia 300 Proporção de participantes com redução $\geq 50\%$ do LDL-C no Dia 300 Proporção de participantes que atingiram as metas lipídicas globais para seu nível de risco de doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DCVA) Alteração percentual no colesterol total, HDL-C, não HDL-C, VLDL-C e triglicerídeos
--	---

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
Nenhum comentário adicional.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

Estratégia de busca 1: O PROPONENTE não apresentou quadro da característica dos estudos incluídos. Apenas descreveu as características e os resultados de forma narrativa no seu documento nas páginas 101 a 112.

Estratégia de busca 2:

Apresentado abaixo o quadro com as características dos estudos incluídos.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Autor, Ano, Delineamento	Objetivo	Nº de Estudos / Nº de Participantes	Principais Resultados de Eficácia	Principais Resultados de Segurança
Wright <i>et al.</i> , 2021, análise agrupada dos estudos ORION 9, 10 e 11 ¹⁶⁵	Analisar eficácia e segurança de inclisirana em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH), DCVA ou equivalentes de risco DCVA em 3 estudos fase III.	3 estudos / 3.660 participantes	Redução do LDL-C em 50,7% aos 510 dias (IC 95%: 48,4%-52,9%). Efeitos consistentes independentemente do uso de estatinas. Cerca de 68% dos pacientes alcançaram LDL-C <70 mg/dL.	Eventos adversos no local da injeção em 5,0% (vs. 0,7% no placebo), todos leves a moderados. Função hepática, renal e hematológica comparáveis ao placebo. Bronquite leve/moderada mais frequente com inclisirana (4,3% vs. 2,7%).
Landmesser <i>et al.</i> , 2023, análise agrupada dos estudos ORION 10 e 11 ¹⁶⁶	Avaliar eficácia e segurança da inclisirana em pacientes com ou sem infarto prévio do miocárdio.	2 estudos / 2.636 participantes	Redução do LDL-C entre 50,4% e 52,6% dependendo do histórico de IAM. Reduções consistentes em pacientes com IAM recente, remoto ou sem IAM.	Eventos adversos no local da injeção mais frequentes com inclisirana, todos leves a moderados. Nenhum aumento de eventos adversos graves.
Ray <i>et al.</i> , 2023, análise agrupada dos estudos ORION 9, 10 e 11 ¹⁶⁷	Avaliar o impacto da inclisirana sobre MACE em pacientes com DCVA ou risco equivalente.	3 estudos / 3.655 participantes	Inclisirana reduziu o risco de MACE em 26% (OR 0,74; IC95%: 0,58–0,94). Reduções não significativas em IAM (OR 0,80) e AVC (OR 0,86).	Perfil de segurança semelhante entre os grupos. Eventos adversos majoritariamente leves, sem aumento de risco cardiovascular observado.
Wright <i>et al.</i> , 2023, análise agrupada dos estudos ORION 1, 3, 5, 8, 9 10 e 11 ¹⁴¹	Avaliar segurança de longo prazo da inclisirana em 7 estudos clínicos, incluindo extensão aberta.	7 estudos / 3.576 (inclisirana), 1.968 (placebo)	Reduções sustentadas de LDL-C (~50%) ao longo de até 6 anos (dados longitudinais de estudos abertos).	Taxas semelhantes de eventos adversos graves e descontinuação. Anticorpos anti-fármaco foram raros (4,6%) e geralmente transitórios.
Burnett <i>et al.</i> , 2023, revisão sistemática e metanálise em rede ¹⁶⁸	Avaliar eficácia relativa de inclisirana, evolocumabe, alirocumabe, ácido bempedóico e ezetimiba em pacientes com hipercolesterolemia e/ou risco cardiovascular aumentado.	23 estudos / Não especificado	Inclisirana, evolocumabe e alirocumabe mostraram eficácia superior em redução de LDL-C vs. placebo, ácido bempedóico e ezetimiba (redução de ~50-65% em média).	Evidência de heterogeneidade estatística. Não houve destaque para eventos adversos específicos nas comparações das terapias analisadas.
Imran <i>et al.</i> , 2023, revisão sistemática e metanálise ¹⁶⁹	Avaliar o impacto de inibidores de PCSK9 (evolocumabe, alirocumabe) e terapia siRNA	54 estudos / 87.669 participantes	Reduções de LDL-C: evolocumabe (-61,09%), alirocumabe (-46,35%), inclisirana 284 mg (-54,83%)	Dados imaturos para comparação entre as moléculas no quesito redução de MACE

uada.
s mais
vasculares
am mais
6.504;
houve
eral, risco
vasculares.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	Publicação (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Principais critérios de inclusão e exclusão	Financiamento
ECR ORION 10 e 11	Ray et al. 2020	ORION-10: Estados Unidos ORION-11: Europa (vários países) e África do Sul	ECR	ORION-10: 1561 pacientes randomizados (781 inclisiran, 780 placebo) ORION-11: 1617 pacientes randomizados (810 inclisiran, 807 placebo) Total: 3.178	Inclisiran 284 mg, administrado por injeção subcutânea no dia 1, dia 90 e a cada 6 meses (dias 270 e 450), totalizando quatro doses ao longo de 540 dias adicionado ao tratamento padrão (*)	Placebo (injeção subcutânea com as mesmas datas e volumes que o grupo inclisiran) adicionado ao tratamento padrão (*)	<u>Desfechos Primários:</u> - Alteração percentual do LDL colesterol do <i>baseline</i> ao dia 510; - Alteração percentual ajustada pelo tempo do LDL colesterol do <i>baseline</i> após o dia 90 até o dia 540; <u>Desfechos Secundários:</u> - Alteração absoluta do LDL colesterol; - Alteração de PCSK9, colesterol total, apolipoproteína B, não-HDL colesterol; - Eventos cardiovasculares exploratórios (compósito de morte cardíaca, infarto, AVC); <u>Time Point de Avaliação:</u> - Dia 510 para desfechos principais	Critérios de inclusão: - Adultos com doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) (ORION-10 e ORION-11); - Ou risco equivalente: diabetes tipo 2, hipercolesterolemia familiar, ou risco $\geq 20\%$ em 10 anos (ORION-11); - LDL colesterol elevado apesar de uso máximo tolerado de estatinas (≥ 70 mg/dL para ASCVD; ≥ 100 mg/dL para risco equivalente); - Uso estável de terapia hipolipemiante por pelo menos 30 dias antes da triagem; Critérios de exclusão: - Tratamento com anticorpos monoclonais	Financiado pela The Medicines Company

							- Dia 540 (final do estudo) para desfechos de segurança	anti-PCSK9 nos 90 dias anteriores; - Incapacidade de receber estatinas sem eventos adversos inaceitáveis, exceto com documentação adequada.	
ORION-8	Wright et al. 2024	Multicêntrico, realizado em 268 centros clínicos	Extensão aberta, multicêntrica, de longo prazo, dos estudos de fase 2 e 3 de inclisiran	3.274 pacientes adultos, sendo a maioria com doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) ou risco equivalente.	Administração subcutânea de 300 mg de inclisiran, duas vezes ao ano (após doses iniciais no início e no terceiro mês), por até 6,8 anos.	Não houve grupo comparador ativo nesta extensão aberta.	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de pacientes que atingiram metas pré-especificadas de LDL-C (< 1,8 mmol/L para ASCVD; < 2,6 mmol/L para risco equivalente). - Avaliação de segurança e tolerabilidade a longo prazo do inclisiran. <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mudança percentual e absoluta do LDL-C e outros lipídios desde o início até o final do estudo. <p><u>Time point de avaliação:</u></p> <p>Dia 990 (última dose) e visita final no Dia 1080 ou ≥90 dias após a última dose</p>	<p><u>Inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos (≥18 anos) que completaram um dos estudos (ORION-3, ORION-9, ORION-10 ou ORION-11). - Diagnóstico de ASCVD, risco equivalente ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com LDL-C elevado. - Manutenção da terapia hipolipemiante oral de base durante o estudo. <p><u>Exclusão:</u></p> <p>não incluídos no texto principal do artigo.</p>	Patrocinado pela Novartis Pharma AG, Basel, Suíça

Victorion- Initiative (NCT 04929249)	Koren et al. 2024	Estados Unidos - Multicêntrico,	Total de participantes randomizados: 450 pacientes Grupo “Inclisiran first”: 225 Grupo cuidado usual: 225	Inclisiran 284 mg administrado por via subcutânea nos dias 0, 90 e 270, associado ao cuidado usual (manejo lipídico à critério do médico assistente)	Cuidado usual isolado: tratamento lipídico conforme decisão do médico, podendo incluir estatinas, ezetimiba, bempedoico ou inibidores de PCSK9, mas sem fornecimento de inclisiran pelo estudo	<p><u>Desfechos primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mudança percentual do LDL-C do <i>baseline</i> até o dia 330; - Taxa de descontinuação de estatinas até o dia 330; <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mudança absoluta e percentual do LDL-C em cada visita pós-<i>baseline</i>; - Proporção de pacientes atingindo metas de LDL-C (<70 mg/dL, <55 mg/dL, ≥50% de redução) no dia 330; - Mudança em outros parâmetros lipídicos (colesterol total, ApoB, Lp(a), HDL-C, triglicerídeos); - Segurança (eventos adversos, eventos adversos graves, reações no local da injeção); - Adesão medicamentosa 	<p>Principais Critérios de Inclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos (≥18 anos) com história de ASCVD (doença coronariana, cerebrovascular ou arterial periférica); - LDL-C ≥ 70 mg/dL ou colesterol não-HDL ≥ 100 mg/dL; - Triglicerídeos em jejum < 500 mg/dL; - Em uso de estatina na dose máxima tolerada ou com intolerância documentada a estatinas (efeitos colaterais em ≥2 estatinas, incluindo uma na menor dose padrão); <p>Principais Critérios de Exclusão</p> <ul style="list-style-type: none"> - Planos imediatos de modificar a terapia hipolipemiente; - Falta de consentimento informado; - Outras condições clínicas não 	Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, EUA
---	-------------------------	--	--	---	---	--	--	---

								especificadas que impediriam a participação, conforme decisão do investigador	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; () Tratamento padrão: Uso de estatinas na dose máxima tolerada (a maioria dos pacientes estava em estatinas de alta intensidade).*

*Alguns pacientes também utilizavam ezetimiba, isoladamente ou em combinação com estatinas (uso baixo: cerca de 10% no ORION-10 e 7% no ORION-11). Todos os
pacientes deveriam estar em doses estáveis de terapias hipolipemiantes por pelo menos 30 dias antes da triagem*

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos pelo PROPONENTE foram os seguintes: quatro análises agrupadas dos estudos ORION (Wright et al., 2021 – análise agrupada dos estudos ORION 9, 10 e 11; Landmesser et al., 2023 – análise agrupada dos estudos ORION 10 e 11; Ray et al., 2023 – análise agrupada dos estudos ORION 9, 10 e 11; Wright et al., 2023 – análise agrupada dos estudos ORION 1, 3, 5, 8, 9, 10 e 11), e quatro revisões sistemáticas e metanálises (Burnett et al., 2023; Imran et al., 2023; Mirghani et al., 2024; Chen et al., 2024). Os estudos incluídos pelos PARECERISTAS são descritos abaixo. Apenas dois dos estudos incluídos pelo PROPONENTE também foram incluídos pelos PARECERISTAS. As revisões que comparavam de maneira geral os inibidores de PCSK9 (Burnett, 2023 e Imran, 2023) foram excluídas pelos PARECERISTAS na fase de leitura de título e resumo, não sendo apresentadas no Quadro 11 – Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas). As demais não foram incluídas pois misturavam pacientes com DCVA estabelecida e não estabelecida sem análise de subgrupo (Mirghani et al., 2024 e Chen et al., 2024), conforme descrito no Quadro 11.

Os estudos serão descritos brevemente a seguir:

Ray et al. 2020

Trata-se de dois ensaios clínicos randomizados de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo (ORION-10 e ORION-11), que avaliaram a eficácia e a segurança do inclisirana. O ORION-10 (n=1.561) foi conduzido nos EUA em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), enquanto o ORION-11 (n=1.617) ocorreu na Europa e África do Sul, incluindo pacientes com ASCVD ou equivalentes de risco. Os participantes apresentavam níveis elevados de LDL-colesterol (≥ 70 mg/dL para ASCVD, ≥ 100 mg/dL para equivalentes de risco) apesar do uso de estatinas na dose máxima tolerada. O regime posológico consistiu em injeções subcutâneas de 284 mg de inclisirana ou placebo nos dias 1, 90 e posteriormente a cada 6 meses, durante 540 dias. Os desfechos primários foram a alteração percentual do LDL-colesterol do início ao dia 510 e a alteração percentual ajustada pelo tempo do LDL-colesterol após o dia 90 até o dia 540.

A população basal dos estudos ORION-10 e ORION-11 era composta predominantemente por homens (aproximadamente 70% em ambos os estudos), com idade média de $66,4 \pm 8,9$ e $64,8 \pm 8,3$ anos, respectivamente. No ORION-10, todos os participantes apresentavam doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), enquanto no ORION-11, 87,5% tinham ASCVD e 12,5% eram equivalentes

de risco (diabetes tipo 2, hipercolesterolemia familiar ou risco cardiovascular $\geq 20\%$ em 10 anos). 91,4% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial, 47,5% eram portadores de diabetes mellitus tipo 2 e 15,7% eram tabagistas ativos. A presença de hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi identificada em 1,0% da amostra. O uso de estatinas foi elevado, com 89,8% dos pacientes em tratamento e 67,2% utilizando estatinas de alta intensidade. A utilização de ezetimiba foi observada em 10,2% dos indivíduos, evidenciando um perfil clínico de alto risco cardiovascular e múltiplos fatores de risco associados. No estudo ORION-11, a prevalência de hipertensão foi de 79,0%, enquanto diabetes mellitus tipo 2 esteve presente em 36,5% dos pacientes. O tabagismo foi reportado por 19,8% dos indivíduos e a hipercolesterolemia familiar heterozigótica por 1,7%. O uso de estatinas foi de 94,6% dos pacientes, dos quais 79,0% faziam uso de estatinas de alta intensidade. A ezetimiba foi utilizada por 6,3% dos participantes. O nível médio basal de LDL-colesterol era de $104,7 \pm 38,3$ mg/dL no ORION-10 e $105,5 \pm 39,1$ mg/dL no ORION-11. Tanto o inclisirana quanto o placebo foram administrados como terapia adicional ao tratamento padrão, que consistia principalmente em estatinas (89,2% no ORION-10 e 94,7% no ORION-11), com a maioria dos pacientes recebendo estatinas de alta intensidade (68,0% e 78,6%, respectivamente). O uso de ezetimiba como monoterapia ou em combinação com estatinas era baixo (9,9% no ORION-10 e 7,1% no ORION-11). Todos os participantes estavam em doses estáveis de terapias hipolipemiantes por pelo menos 30 dias antes da triagem, sem alterações planejadas durante o estudo.

Koren et al. 2024

O estudo VICTORION-INITIATE foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico, de grupos paralelos, aberto, fase 3b, que avaliou a eficácia da estratégia "inclisirana primeiro" *versus* cuidados usuais em 450 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) nos Estados Unidos. A população na *baseline* apresentava idade mediana de 67 anos, sendo 30,9% mulheres, 12,4% negros e 15,3% hispânicos/latinos, com LDL-C médio de 97,4 mg/dL. A maioria dos pacientes (91,8%) tinha histórico de doença coronariana, 90% utilizavam estatinas no início do estudo (principalmente monoterapia com estatinas - 88,9%) e aproximadamente 25,8% relataram intolerância prévia a estatinas. A estratégia de "inclisirana primeiro" é caracterizada pela implementação precoce e direta do inclisirana como segunda linha de tratamento quando as estatinas em dose máxima não atingem as metas de LDL-C. Diferentemente do modelo tradicional de intensificação escalonada (estatinas \rightarrow ezetimibe \rightarrow inibidores de PCSK9), esta metodologia propõe a adição imediata do inclisirana sem necessariamente passar por etapas intermediárias (ezetimibe). No estudo VICTORION-INITIATE, pacientes foram randomizados em dois grupos: o grupo experimental recebeu inclisirana sódico 300 mg por via subcutânea nos dias 0, 90 e 270, mantendo

os cuidados usuais e permitindo terapias hipolipemiantes adicionais (exceto anticorpos anti-PCSK9), enquanto o grupo controle seguiu o manejo lipídico tradicional, sob critério do médico assistente.

Wright et al. 2024

O estudo ORION-8 é um estudo de longo prazo de avaliação da eficácia e segurança do inclisirana, com um seguimento de extensão aberta de ensaios clínicos de fase 2 e 3 anteriores (ORION-3, ORION-9, ORION-10 e ORION-11). Este estudo multicêntrico incluiu 3.274 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), equivalentes de risco de DCVA ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica, que receberam inclisirana duas vezes ao ano (após doses iniciais e de 3 meses) até o dia 990, com visita final no dia 1080. Com uma exposição cumulativa média de 3,7 anos ao inclisirana (máximo de 6,8 anos), totalizando mais de 12.000 pacientes-anos.

A população do estudo ORION-8 apresentava idade média de $64,9 \pm 9,9$ anos, com predominância masculina (67,7%) e caucasiana (92,9%). A maioria dos participantes (82,7%, $n=2709$) tinha doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estabelecida, enquanto 17,3% ($n=565$) apresentavam condições equivalentes de risco de DCVA. O LDL-C médio basal era de $2,9 \pm 1,2$ mmol/L, sendo mais elevado no grupo com equivalente de risco de DCVA ($3,8 \pm 1,4$ mmol/L) comparado ao grupo com DCVA estabelecida ($2,7 \pm 1,0$ mmol/L). O inclisirana foi administrado como terapia adicional ao tratamento hipolipemiante padrão otimizado, com 93,2% dos pacientes utilizando pelo menos um medicamento hipolipemiante na linha de base. Este tratamento padrão consistia predominantemente de estatinas (88,6% dos pacientes), sendo que 68,5% recebiam estatinas de alta intensidade, e 16,6% utilizavam ezetimiba concomitantemente. Adicionalmente, 33,7% dos participantes apresentavam diabetes. O desenho do estudo manteve estável a terapia hipolipemiante de base durante o seguimento, permitindo avaliar o efeito adicional do inclisirana.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE não apresentou um quadro ou tabela com os resultados sumarizados, mas descreveu de forma narrativa no seu documento nas páginas 101 a 118

Quadro 15. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Não apresentou quadro.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudo (Autor, ano)	Incidência de MACE (eventos cardiovasculares maiores)	Qualidade de vida	Alteração Percentual no LDL-colesterol
Ray et al. 2020	<p>ORION-10:</p> <p>Placebo: 7,8% (61 pacientes)</p> <p>Inclisirana: 7,4% (58 pacientes)</p> <p>Razão de risco (HR): 0,95 (IC 95%: 0,66 a 1,36)</p> <p>Sem diferença estatisticamente significativa (p=0,78)</p> <p>ORION-11:</p> <p>Placebo: 7,3% (59 pacientes)</p> <p>Inclisiran: 7,4% (60 pacientes)</p> <p>Razão de risco (HR): 1,02 (IC 95%: 0,71 a 1,45)</p> <p>Sem diferença estatisticamente significativa (p=0,93)</p>	x	<p>Dia 510</p> <p>ORION-10:</p> <p>Placebo: +1,0%</p> <p>Inclisiran: -51,3%</p> <p>Diferença entre grupos: -52,3% (IC 95%: -55,7 a -48,8; p<0,001)</p> <p>ORION-11:</p> <p>Placebo: +4,0%</p> <p>Inclisiran: -45,8%</p> <p>Diferença entre grupos: -49,9% (IC 95%: -53,1 a -46,6; p<0,001)</p>
Koren et al. 2024	<p>Grupo "inclisirana primeiro": 2,7% dos pacientes (6 pacientes, 11 eventos)</p> <p>Grupo cuidados usuais: 2,2% dos pacientes (5 pacientes, 5 eventos)</p>	x	<p>Dia 330:</p> <p>Grupo "inclisirana primeiro": redução de 60,0% (IC 97,5%: -64,7% a -55,2%)</p> <p>Grupo cuidados usuais: redução de 7,0% (IC 97,5%: -12,0% a -1,9%)</p> <p>Diferença entre grupos: -53,0 pontos percentuais (IC 97,5%: -60,0% a -46,0%; p<0,001)</p>
Wright et al. 2024	Pacientes inicialmente randomizados para inclisirana nos estudos originais:	x	População geral: 78,4% (IC 95%: 76,8-80,0) dos 2731 pacientes atingiram as metas pré-especificadas de LDL-C ao final do estudo

	<p>217 (14,4%) de 1512 pacientes apresentaram eventos relacionados à segurança do tipo MACE</p> <p>Pacientes inicialmente randomizados para placebo nos estudos originais:</p> <p>241 (16,3%) de 1478 pacientes apresentaram eventos relacionados à segurança do tipo MACE</p> <p><i>Hazard ratio:</i> 0,85 (IC 95%: 0,71-1,03; p=0,091), sugerindo benefício numérico, porém não estatisticamente significativo, para exposição mais longa ao inclisirana</p>		<p>Pacientes com DCVA: 79,4% (IC 95%: 77,7-81,1) dos 2205 pacientes atingiram LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL)</p> <p>Pacientes com risco equivalente de DCVA: 74,3% (IC 95%: 70,4-78,0) dos 526 pacientes atingiram LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL)</p>
--	---	--	--

[IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; OR: Odds Ratio; RR Risco Relativo];

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Qualquer evento adverso
Ray et al. 2020	<p>ORION-10:</p> <p>Placebo: 26,3% (205 pacientes)</p> <p>Inclisirana: 22,4% (175 pacientes)</p> <p>Sem diferença estatisticamente significativa (RR=0,9 IC95% [0,7-1,0])</p> <p>ORION-11:</p> <p>Placebo: 22,5% (181 pacientes)</p> <p>Inclisirana: 22,3% (181 pacientes)</p> <p>Sem diferença estatisticamente significativa (RR=1,0 IC95% [0,8-1,2])</p>	<p>ORION-10:</p> <p>Placebo: 74,8% (582 pacientes)</p> <p>Inclisirana: 73,5% (574 pacientes)</p> <p>Sem diferença estatisticamente significativa (RR=1,0 IC95% [0,9-1,0])</p> <p>ORION-11:</p> <p>Placebo: 81,5% (655 pacientes)</p> <p>Inclisirana: 82,7% (671 pacientes)</p> <p>Sem diferença estatisticamente significativa (RR= 1,0 IC95% [0,9-1,1])</p>
Koren et al. 2024	<p>TEAEs graves:</p> <p>Grupo "inclisirana primeiro": 11,5% dos pacientes</p> <p>Grupo cuidados usuais: 13,4% dos pacientes</p>	<p>TEAEs relacionados ao tratamento:</p> <p>Grupo "inclisirana primeiro": 14,5% dos pacientes</p> <p>Grupo cuidados usuais: 0,5% dos pacientes</p>
Wright et al. 2024	<p>30,2% (n=989) tiveram eventos adversos sérios emergentes do tratamento (TESAEs)</p>	<p>TEAEs no local da injeção: 5,9% (todos leves/moderados)</p>

	5,0% (n=165) apresentaram TEAEs fatais	
	2,4% (n=80) tiveram TEAEs que levaram à descontinuação do medicamento do estudo	

[IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; OR: Odds Ratio; RR Risco Relativo; TEAEs: Eventos adversos emergentes do tratamento].

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
<p>Os resultados, por desfecho, dos estudos incluídos pelo PARECERISTA serão detalhados a seguir:</p> <p>Incidência de MACE (eventos cardiovasculares maiores):</p> <p><u>Ray et al. (2020):</u> Em análise combinada dos estudos ORION-10 e ORION-11, a incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) foi semelhante entre os grupos de tratamento, ocorrendo em 7,4% (118 pacientes) no grupo inclisirana <i>versus</i> 7,5% (120 pacientes) no grupo placebo, com razão de risco de 0,99 (IC 95%: 0,77-1,28; p=0,94). A avaliação dos componentes individuais de MACE também não revelou diferenças significativas entre os grupos: morte cardiovascular (0,9% vs 0,9%), parada cardíaca não fatal (0,1% vs 0,2%), infarto do miocárdio não fatal (2,5% vs 3,2%), acidente vascular cerebral (0,9% vs 1,0%) e revascularização coronária (5,1% vs 5,2%) para inclisiran <i>versus</i> placebo, respectivamente. Cabe ressaltar que estes resultados devem ser interpretados com cautela, considerando o caráter exploratório desta análise, a ausência de adjudicação independente dos eventos e o fato de que os estudos não foram dimensionados para detectar diferenças em desfechos cardiovasculares. Neste contexto, o estudo ORION-4, atualmente em andamento, foi especificamente desenhado para avaliar o impacto do inclisirana em eventos cardiovasculares maiores a longo prazo.</p> <p><u>Wright et al. (2024):</u> A análise exploratória de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) identificou que 217 (14,4%) dos 1512 pacientes inicialmente randomizados para inclisirana nos estudos originais apresentaram eventos relacionados à segurança do tipo MACE, comparados a 241 (16,3%) dos 1478 pacientes inicialmente randomizados para placebo. O <i>hazard ratio</i> calculado foi de 0,85 (IC 95%: 0,71-1,03; p=0,091), não atingindo significância estatística convencional. A análise foi exploratória e o estudo não foi desenhado ou dimensionado para avaliar desfechos cardiovasculares como objetivo primário.</p> <p><u>Koren et al. 2024:</u> Em relação aos desfechos exploratórios, eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) ocorreram em 11 pacientes durante o estudo, com taxas numericamente similares entre o grupo "inclisirana primeiro" (2,7%, 6 pacientes, 11 eventos) e o grupo de cuidados usuais (2,2%, 5</p>

pacientes, 5 eventos). A distribuição dos componentes específicos incluiu morte cardiovascular (0,9% vs 0,0%), infarto do miocárdio não fatal (1,8% vs 1,8%), parada cardíaca ressuscitada (0,4% vs 0,0%) e AVC isquêmico não fatal (0,9% vs 0,4%). O número limitado de eventos impede conclusões definitivas sobre o efeito do inclisirana nos desfechos cardiovasculares, sendo necessários estudos adicionais com maior poder estatístico e seguimento mais prolongado para avaliar adequadamente este aspecto.

Os pareceristas realizaram meta-análise do desfecho acima para que os resultados fossem sumarizados e interpretados melhor.

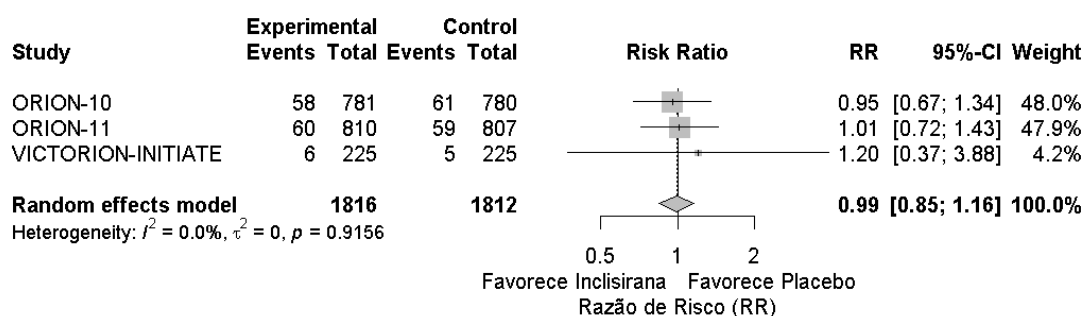


Figura 4. Meta-análise da incidência de MACE (eventos cardiovasculares maiores) de inclisiran *versus* placebo

O resultado principal indica que o uso de inclisirana não reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em comparação ao placebo. O RR de 0,99 sugere que o risco de ocorrência de MACE é praticamente igual nos dois grupos. O intervalo de confiança inclui o valor 1, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa.

Alteração Percentual no LDL-colesterol

Ray et al. 2020: Nos estudos ORION-10 e ORION-11, o inclisirana demonstrou reduções robustas e estatisticamente significativas nos níveis de LDL-colesterol em comparação ao placebo. No dia 510, o inclisirana reduziu o LDL-colesterol em 51,3% no ORION-10 e 45,8% no ORION-11, enquanto o grupo placebo apresentou aumentos de 1,0% e 4,0%, respectivamente, resultando em diferenças entre grupos de -52,3% (IC 95%: -55,7 a -48,8; $p < 0,001$) e -49,9% (IC 95%: -53,1 a -46,6; $p < 0,001$). A análise da alteração percentual ajustada pelo tempo após o dia 90 até o dia 540 revelou resultados consistentes,

com diferenças entre grupos de -53,8% (IC 95%: -56,2 a -51,3; $p<0,001$) no ORION-10 e -49,2% (IC 95%: -51,6 a -46,8; $p<0,001$) no ORION-11. Em termos absolutos, o inclisirana promoveu reduções de 56,2 mg/dL (-1,45 mmol/L) e 50,9 mg/dL (-1,32 mmol/L) no dia 510 nos estudos ORION-10 e ORION-11, respectivamente, em contraste com as alterações mínimas observadas nos grupos placebo (-2,1 mg/dL e +1,0 mg/dL), resultando em diferenças entre grupos de -54,1 mg/dL (IC 95%: -57,4 a -50,9; $p<0,001$) e -51,9 mg/dL (IC 95%: -55,0 a -48,8; $p<0,001$). A análise da alteração absoluta ajustada pelo tempo após o dia 90 até o dia 540 corroborou esses achados, com diferenças entre grupos de -53,3 mg/dL (IC 95%: -55,8 a -50,8; $p<0,001$) no ORION-10 e -49,9 mg/dL (IC 95%: -52,6 a -47,2; $p<0,001$) no ORION-11.

Wright et al. (2024): No estudo ORION-8, observou-se que 78,4% (IC 95%: 76,8-80,0) dos 2731 pacientes avaliáveis atingiram as metas lipídicas pré-especificadas ao final do seguimento. A análise de subgrupos demonstrou que 79,4% (IC 95%: 77,7-81,1) dos 2205 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estabelecida alcançaram LDL-C $<1,8$ mmol/L (<70 mg/dL), enquanto 74,3% (IC 95%: 70,4-78,0) dos 526 pacientes com risco equivalente de DCVA atingiram LDL-C $<2,6$ mmol/L (<100 mg/dL). Durante todas as visitas do ORION-8, mais de 70% dos pacientes mantiveram-se dentro das metas lipídicas, o que indica persistência do efeito do inclisirana administrado semestralmente após as doses inicial e de 3 meses.

Koren et al. 2024: Quanto ao desfecho primário de alteração percentual no LDL-C do *baseline* ao dia 330, a estratégia "inclisirana primeiro" demonstrou superioridade em comparação aos cuidados usuais. Os pacientes que receberam inclisirana apresentaram uma redução média de 60,0% (IC 97,5%: -64,7% a -55,2%) nos níveis de LDL-C, enquanto o grupo de cuidados usuais obteve uma redução de 7,0% (IC 97,5%: -12,0% a -1,9%), resultando em uma diferença entre grupos de -53,0 pontos percentuais (IC 97,5%: -60,0% a -46,0%; $p<0,001$).

Em termos de alteração absoluta no LDL-C do *baseline* ao dia 330, o grupo "inclisirana primeiro" alcançou uma redução média de 58,0 mg/dL (IC 95%: -61,6 a -54,4 mg/dL), comparado a 10,5 mg/dL (IC 95%: -14,3 a -6,6 mg/dL) observada no grupo de cuidados usuais, com uma diferença entre grupos de -47,6 mg/dL (IC 95%: -52,8 a -42,3 mg/dL; $p<0,001$).

A proporção de pacientes que atingiram as metas de LDL-C no dia 330 foi superior no grupo "inclisirana primeiro" em todos os parâmetros avaliados. Uma redução $\geq 50\%$ do LDL-C em relação ao *baseline* foi alcançada por 69,8% dos pacientes no grupo "inclisirana primeiro" versus apenas 5,3% no grupo de cuidados usuais ($p<0,001$). Similarmente, a meta de LDL-C <70 mg/dL foi atingida por 81,8% dos pacientes tratados com inclisirana comparada a 22,2% no grupo de cuidados usuais ($p<0,001$), enquanto

a meta mais rigorosa de LDL-C <55 mg/dL foi alcançada por 71,6% versus 8,9%, respectivamente ($p < 0,001$).

Os pareceristas realizaram meta-análise do desfecho acima para que os resultados fossem sumarizados e interpretados melhor.

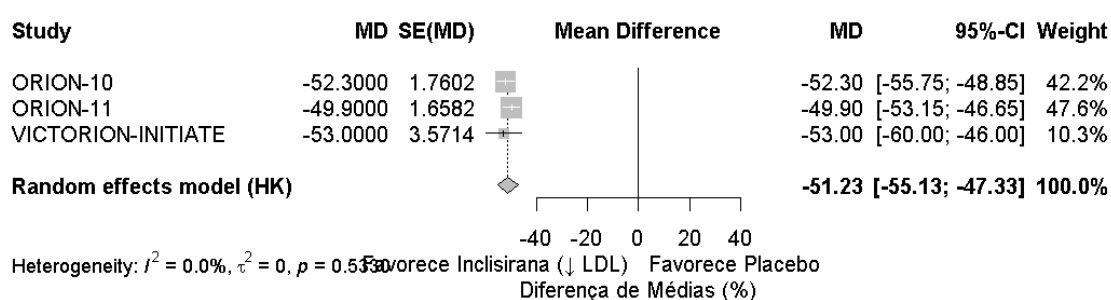


Figura 5. Meta-análise da Alteração Percentual no LDL-colesterol de inclisirana versus placebo

A meta-análise dos estudos ORION-10, ORION-11, e VICTORION-INITIATE avaliou o efeito da inclisirana na alteração percentual dos níveis de LDL-colesterol em comparação ao placebo. O modelo de efeito randômico estimou uma diferença média (MD) de **-51,23%** (IC 95%: -55,13% a -47,33%) na redução do LDL, favorecendo o uso da inclisirana. Os estudos ORION-10 e ORION-11 contribuíram com maior peso para a análise, apresentando reduções consistentes e expressivas de LDL. O resultado combinado demonstra que a inclisirana promove uma redução nos níveis de LDL-colesterol quando comparada ao placebo.

Segurança:

Ray et al. (2020): Os estudos ORION-10 e ORION-11 demonstraram perfil de segurança consistente, com eventos adversos gerais ocorrendo em 74,8% e 73,5% no ORION-10, e 81,5% e 82,7% no ORION-11 para placebo e inclisirana, respectivamente, sem diferenças estatisticamente significativas. Observou-se maior incidência de eventos adversos no local da injeção com inclisirana, alcançando 2,6% no ORION-10 e 4,7% no ORION-11, em comparação com 0,9% e 0,5% nos grupos placebo, representando diferença estatisticamente significativa. A análise dos eventos adversos graves demonstrou incidência global

semelhante entre os grupos (22,4% para inclisirana vs 26,3% para placebo no ORION-10 e 22,3% para inclisirana vs 22,5% para o placebo no ORION-11), sem diferenças significativas em categorias específicas, incluindo distúrbios cardíacos, infecções, neoplasias, sistema nervoso, eventos hepáticos, renais e musculoesqueléticos. Adicionalmente, não se observaram diferenças significativas em mortalidade (1,9% para placebo vs 1,7% para inclisirana no ORION-11 e 1,4% para o placebo vs 1,5% para o inclisirana no ORION-10) ou taxas de descontinuação por eventos adversos (2,4% para inclisirana vs 2,2% para placebo no ORION-10 e 2,8% para inclisirana vs 2,2% para placebo no ORION-11), sugerindo que o inclisirana apresenta perfil de segurança comparável ao placebo durante o período de 18 meses de acompanhamento.

Koren et al. 2024: Quanto ao perfil de segurança, eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foram relatados em 62,8% dos pacientes no grupo "inclisirana primeiro" e 53,7% no grupo de cuidados usuais. A incidência de TEAEs graves foi comparável entre os grupos (11,5% para "inclisirana primeiro" vs 13,4% para placebo, respectivamente). TEAEs relacionados ao tratamento foram mais frequentes no grupo "inclisirana primeiro" (14,5% vs 0,5%), predominantemente devido a reações no local da injeção, que ocorreram em 10,3% dos pacientes recebendo inclisirana e em nenhum paciente do grupo de cuidados usuais. TEAEs levando à retirada do tratamento ocorreram em 2,6% dos pacientes no grupo "inclisirana primeiro" e em nenhum paciente no grupo de cuidados usuais.

Wright et al. (2024): Em relação aos dados de segurança, registrou-se que 77,8% (n=2548) dos pacientes apresentaram eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) e 30,2% (n=989) desenvolveram eventos adversos sérios emergentes do tratamento (TESAEs). TEAEs fatais foram registrados em 5,0% (n=165) dos participantes, enquanto 2,4% (n=80) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. A exposição cumulativa média ao inclisirana foi de 3,7 anos, com máximo de 6,8 anos, totalizando mais de 12.000 pacientes-anos de exposição.

Apenas dois estudos (ORION-10 e ORION-11) que avaliam eventos adversos graves (EA graves) de forma comparável, ambos provenientes da mesma publicação, o que limita a variabilidade e independência dos dados. Desta forma, não foi possível realizar meta-análise para este desfecho, sendo este apresentado apenas de forma narrativa.

Qualidade de vida: Nenhum estudo avaliou este desfecho.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	RoB-2.0 e AMSTAR-II	Adequado	ROB-2.0
Revisores envolvidos	Não informado	Inadequado	Um revisor
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O proponente utilizou a RoB-2.0 e AMSTAR-II para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados e as revisões sistemáticas incluídas; além disso, não mencionou a quantidade de revisores envolvidos na avaliação. Os pareceristas utilizaram a ferramenta (RoB-2.0).

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés das publicações incluídas na revisão sistemática

Domínios Avaliados	Estudos avaliados		
	ORION 10	ORION 11	ORION 8
D1- Viés devido ao processo de randomização (<i>Bias arising from the randomization process</i>)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
D2 -Viés devido a desvios das intervenções pretendidas (<i>Bias due to deviations from intended interventions</i>)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
D3-Viés devido ao desaparecimento de dados do desfecho (<i>Bias due to missing outcomes data</i>)	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações
D4- Viés de mensuração do desfecho (<i>Bias in measurement of the outcome</i>)	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações
D5 – Viés na seleção do resultado relatado (<i>Bias in selection of the outcome</i>)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Avaliação global do Risco de Viés (<i>Overall risk of bias judgment</i>)	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações

Fonte: elaboração própria

Quadro 6. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas e metanálises incluídas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

CrITÉRIOS AMSTAR 2	Burnett <i>et al</i> , 2023	Imram <i>et al</i> , 2023	Mirghani <i>et al</i> , 2024	Chen <i>et al</i> , 2024
1. Questões de pesquisa e critérios de inclusão incluem PICO	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Métodos estabelecidos antes da revisão, com justificativa de desvios?	Não	Não	Sim	Não
3. Seleção de desenhos de estudo justificada?	Sim	Não	Sim	Não
4. Estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica	Sim	Não	Sim	Parcialmente
5. Seleção dos estudos em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Não
6. Extração de dados em duplicata?	Não	Não	Sim	Não
7. Lista de estudos excluídos com justificativa apresentada?	Não	Não	Não	Não
8. Estudos incluídos descritos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim
9. Risco de viés avaliado com técnica satisfatória?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
10. Fontes de financiamento dos estudos relatadas?	Parcialmente	Parcialmente	Não	Não
11. Métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	Sim	Sim	Sim	Parcialmente
12. Impacto do risco de viés na metanálise avaliado?	Não	Sim	Não	Não
13. Risco de viés considerado na interpretação/discussão dos resultados?	Sim	Não	Sim	Não
14. Heterogeneidade explicada/discutida?	Sim	Parcialmente	Sim	Parcialmente
15. Investigação de viés de publicação realizada?	Não	Não	Sim	Não
16. Conflito de interesses relatado e gerenciado?	Sim	Sim	Sim	Sim
** Pontuação Atribuída**	10	7,5	12,5	5

Legenda:** Embora o instrumento AMSTAR 2 não preveja qualquer sistema de pontuação, para fim de síntese da informação, atribuiu-se um ponto para cada resposta "sim", meio ponto para cada resposta "parcialmente" e zero ponto para cada resposta "não", resultando em uma pontuação máxima total de 16. **Fonte:** elaboração própria

Quadro 20. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo	ORION-10	ORION-11	ORION-8	VICTORIAN_INITIATIVE
Viés no processo de randomização	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: utilizaram randomização computadorizada com estratificação por país e história de doença cardiovascular aterosclerótica. A alocação foi realizada na proporção 1:1 para inclisiran ou placebo. O método de ocultação de alocação foi adequado, utilizando um sistema interativo de resposta na web (IWRS). As características basais dos grupos de tratamento estavam bem balanceadas em ambos os estudos, sem diferenças significativas entre os grupos de inclisiran e placebo em variáveis demográficas, fatores de risco cardiovascular e medicações concomitantes.</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: utilizaram randomização computadorizada com estratificação por país e história de doença cardiovascular aterosclerótica. A alocação foi realizada na proporção 1:1 para inclisiran ou placebo. O método de ocultação de alocação foi adequado, utilizando um sistema interativo de resposta na web (IWRS). As características basais dos grupos de tratamento estavam bem balanceadas em ambos os estudos, sem diferenças significativas entre os grupos de inclisiran e placebo em variáveis demográficas, fatores de risco cardiovascular e medicações concomitantes.</i></p>	<p>Algumas preocupações</p> <p><i>Justificativa: O estudo ORION-8 é um ensaio clínico de extensão aberto, que incluiu pacientes que completaram os estudos ORION-9, ORION-10 e ORION-11. Embora a randomização original tenha ocorrido nos estudos predecessores, no ORION-8 todos os participantes receberam inclisiran. O desenho de extensão aberta sem grupo controle randomizado contemporâneo limita a avaliação completa deste domínio. Não há informações detalhadas sobre como foi realizada a transição dos pacientes do grupo placebo para o tratamento ativo, o que pode introduzir algum viés de seleção na população que continuou no estudo de extensão.</i></p>	<p>Baixo Risco</p> <p><i>Justificativa: Randomização 1:1 claramente descrita Estudo multicêntrico Características basais bem equilibradas entre os grupos Não há indicações de manipulação no processo de aleatorização</i></p>
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: O estudo foi duplo-cego, com pacientes, investigadores e equipe do estudo cegos para a alocação do tratamento. O placebo foi administrado de forma idêntica ao inclisiran (mesma seringa, volume e aparência). O protocolo especificou que os participantes deveriam manter terapia hipolipemiante estável durante todo o estudo.</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: O estudo foi duplo-cego, com pacientes, investigadores e equipe do estudo cego para a alocação do tratamento. O placebo foi administrado de forma idêntica ao inclisiran (mesma seringa, volume e aparência). O protocolo especificou que os participantes deveriam manter terapia hipolipemiante estável durante todo o estudo. A adesão ao tratamento foi alta em ambos os grupos, com mais de 90% dos participantes recebendo todas as doses programadas.</i></p>	<p>Alto risco de viés</p> <p><i>Justificativa: O ORION-8 é um estudo aberto onde todos os participantes e investigadores estavam cientes do tratamento recebido. Não houve mascaramento da intervenção, o que pode influenciar o comportamento dos participantes e a conduta dos investigadores. Além disso, o estudo não manteve um grupo controle com placebo durante o período de extensão, impossibilitando a comparação cega entre intervenções. Os pacientes que anteriormente recebiam placebo nos estudos originais passaram a receber tratamento ativo, o que pode introduzir viés na avaliação do efeito da intervenção,</i></p>	<p>Algumas Preocupações</p> <p><i>Justificativa: Estudo aberto (open-label), o que pode introduzir potencial viés Permitida flexibilidade no tratamento pelo médico assistente Análise por intenção de tratar foi realizada Taxas de descontinuação de estatinas similares entre grupos.</i></p>

























	<p><i>A adesão ao tratamento foi alta em ambos os grupos, com mais de 90% dos participantes recebendo todas as doses programadas.</i></p> <p><i>As análises foram realizadas conforme o princípio de intenção de tratar (ITT), incluindo todos os pacientes randomizados.</i></p>	<p><i>As análises foram realizadas conforme o princípio de intenção de tratar (ITT), incluindo todos os pacientes randomizados.</i></p>	<p><i>especialmente para desfechos subjetivos ou que podem ser influenciados pelo conhecimento do tratamento.</i></p>	
<p>Viés devido aos dados incompletos dos desfechos</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>As taxas de descontinuação foram baixas e semelhantes entre os grupos: 7,0% vs 6,7% no ORION-10 para placebo e inclisiran, respectivamente.</i></p> <p><i>Os motivos para descontinuação foram relatados e semelhantes entre os grupos. Para o desfecho primário (LDL-C no dia 510), os dados estavam disponíveis para mais de 90% dos participantes randomizados.</i></p> <p><i>Os autores utilizaram métodos estatísticos apropriados para lidar com dados faltantes (imputação múltipla).</i></p> <p><i>Foi realizada análise de sensibilidade para avaliar o impacto dos dados faltantes nos resultados.</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>As taxas de descontinuação foram baixas e semelhantes entre os grupos: 5,2% vs 5,0% no ORION-11 para placebo e inclisiran, respectivamente.</i></p> <p><i>Os motivos para descontinuação foram relatados e semelhantes entre os grupos. Para o desfecho primário (LDL-C no dia 510), os dados estavam disponíveis para mais de 90% dos participantes randomizados.</i></p> <p><i>Os autores utilizaram métodos estatísticos apropriados para lidar com dados faltantes (imputação múltipla).</i></p> <p><i>Foi realizada análise de sensibilidade para avaliar o impacto dos dados faltantes nos resultados.</i></p>	<p>Algumas preocupações</p> <p><i>Justificativa: O artigo relata que dos 3.655 pacientes elegíveis dos estudos originais, 3.274 (89,6%) foram incluídos no ORION-8, indicando uma perda de aproximadamente 10,4% antes do início do estudo de extensão. Durante o seguimento, 2.731 pacientes foram avaliáveis para o desfecho primário de eficácia, representando 83,4% dos incluídos. Embora o estudo apresente análises para lidar com dados ausentes, não há informações detalhadas sobre as razões específicas para todas as perdas e se estas poderiam estar relacionadas ao tratamento ou aos desfechos. A ausência de um grupo controle contemporâneo também dificulta a avaliação comparativa das perdas entre os grupos de tratamento.</i></p>	<p>Baixo Risco</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>Baixa taxa de perda de seguimento;</i></p> <p><i>Análise por intenção de tratar;</i></p> <p><i>Coletas de dados padronizadas nos dias 0, 90, 180, 270 e 330;</i></p> <p><i>Resultados completos para desfechos primários e secundários;</i></p>
<p>Viés na mensuração do desfecho</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: Os desfechos primários e secundários foram baseados em medidas laboratoriais objetivas (níveis de LDL-C e outros lipídios).</i></p> <p><i>As amostras foram analisadas em laboratórios centrais, garantindo padronização das medidas.</i></p> <p><i>O cegamento foi mantido durante a coleta e análise dos dados de desfecho.</i></p> <p><i>Os métodos de medição foram os mesmos para ambos os grupos de tratamento.</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: Os desfechos primários e secundários foram baseados em medidas laboratoriais objetivas (níveis de LDL-C e outros lipídios).</i></p> <p><i>As amostras foram analisadas em laboratórios centrais, garantindo padronização das medidas.</i></p> <p><i>O cegamento foi mantido durante a coleta e análise dos dados de desfecho.</i></p> <p><i>Os métodos de medição foram os mesmos para ambos os grupos de tratamento.</i></p>	<p>Algumas preocupações</p> <p><i>Justificativa: Os desfechos primários incluíram medidas objetivas como níveis de LDL-C, que são menos suscetíveis a viés de mensuração. No entanto, o desenho aberto do estudo pode ter influenciado a avaliação de eventos adversos e outros desfechos clínicos. Não há menção clara sobre o cegamento dos avaliadores de desfechos, especialmente para eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), que foram analisados como desfecho exploratório. A ausência de um comitê independente de adjudicação de eventos claramente descrito aumenta a</i></p>	<p>Baixo Risco</p> <p><i>Justificativa: Desfechos objetivos (níveis de LDL-C)</i></p> <p><i>Medições laboratoriais padronizadas</i></p> <p><i>Resultados mensurados de forma consistente em ambos os grupos</i></p> <p><i>Uso de métodos laboratoriais validados</i></p>

	<p><i>Os eventos adversos foram coletados sistematicamente usando definições padronizadas.</i></p> <p><i>Embora os eventos cardiovasculares não tenham sido adjudicados por um comitê independente, isso não afeta os desfechos primários e secundários relacionados aos lipídios.</i></p>	<p><i>Os eventos adversos foram coletados sistematicamente usando definições padronizadas.</i></p> <p><i>Embora os eventos cardiovasculares não tenham sido adjudicados por um comitê independente, isso não afeta os desfechos primários e secundários relacionados aos lipídios.</i></p>	<p><i>preocupação com potencial viés na classificação de eventos adversos.</i></p>	
Viés na seleção dos resultados relatados	<p>Algumas preocupações</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>Os protocolos dos estudos foram publicados previamente e os desfechos primários e secundários foram claramente pré-especificados.</i></p> <p><i>Os resultados para todos os desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado.</i></p> <p><i>Entretanto, os autores realizaram análises exploratórias de eventos cardiovasculares que não foram adjudicadas por um comitê independente.</i></p> <p><i>Não há evidência clara de relato seletivo baseado na magnitude ou direção dos resultados.</i></p>	<p>Algumas preocupações</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>Os protocolos dos estudos foram publicados previamente e os desfechos primários e secundários foram claramente pré-especificados.</i></p> <p><i>Os resultados para todos os desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado.</i></p> <p><i>Entretanto, os autores realizaram análises exploratórias de eventos cardiovasculares que não foram adjudicadas por um comitê independente.</i></p> <p><i>Não há evidência clara de relato seletivo baseado na magnitude ou direção dos resultados.</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: O estudo parece ter relatado todos os desfechos pré-especificados conforme planejado no protocolo. Os desfechos primários e secundários foram claramente definidos e reportados de maneira completa. As análises exploratórias também foram adequadamente identificadas como tal. Não há evidência de seleção seletiva de resultados baseada na magnitude ou direção dos achados. Os métodos estatísticos foram apropriadamente descritos e aplicados conforme planejado.</i></p>	<p>Algumas preocupações</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>Registro prévio do estudo (NCT04929249)</i></p> <p><i>Desfechos primários e secundários claramente pré-especificados</i></p> <p><i>Resultados completos relatados, incluindo dados de segurança</i></p> <p><i>Transparência na apresentação de todos os resultados relevantes. Entretanto, os autores realizaram análises exploratórias de eventos cardiovasculares que não foram adjudicadas por um comitê independente.</i></p>

Figura 6. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

O PROPONENTE apresentou apenas um quadro com a análise do risco de viés. Não apresentou nenhuma figura representando a análise.

Figura 7. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	ORION-10						
	ORION-11						
	ORION-8						
	VICTORIAN_INITIATIVE						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.


D2: Bias due to deviations from intended intervention.


D3: Bias due to missing outcome data.


D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

 High

 Some concerns

 Low

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Na avaliação do proponente (Quadro 19), os estudos ORION-10, ORION-11 e ORION-8 foram classificados com "algumas preocupações" na avaliação global, apresentando perfil de risco semelhante entre os domínios. Contudo, na avaliação dos pareceristas (ROB2), os estudos ORION-8 e VICTORIAN_INITIATIVE foram classificados com "alto risco de viés" no julgamento global, enquanto ORION-10 e ORION-11 foram avaliados com "algumas preocupações". As divergências ocorreram na avaliação do ORION-8, onde o parecerista identificou "alto risco" no domínio D2 (desvios da intervenção pretendida), enquanto o proponente classificou como "baixo risco".

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 10. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para comparação de inclisirana e placebo.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Inclisirana	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Mudança % de LDL-C do baseline ao dia 510											
2	ECR	Sem risco grave	Alguma inconsistência	Sem evidência indireta	Sem imprecisão grave	nenhuma	1493	1482	-50,7% no dia 510 (-48,4%; -52,9%).	-54,15 (-61,05; -47,25)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos sérios											
2	ECR	Sem risco grave	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão grave	nenhuma	1494	1477	RR 0,9 (0,7–1,0) no estudo ORION 10 RR 1,0 (0,8–1,2) no estudo ORION 11	Incidência de eventos adversos sérios semelhante ou inferior ao placebo: 175/781 (22,4%) vs 205/778 (26,3%) no ORION-10 e 181/811 (22,3%) vs 181/804 (22,5%) no ORION-11.	⊕⊕⊕⊕ Alta

Morte por qualquer causa

2	ECR	Sem risco grave	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão grave	nenhuma	1494	1477	0,99 (0,57;1,71)	Mortalidade por qualquer causa foi semelhante entre grupos: 12/781 (1,5%) vs 11/778 (1,4%) no ORION-10 e 14/811 (1,7%) vs 15/804 (1,9%) no ORION-11.	⊕⊕⊕⊕ Alta
---	-----	-----------------	--------------------------	------------------------	----------------------	---------	------	------	------------------	--	--------------

Reações no local da injeção

2	ECR	Sem risco grave	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão grave	nenhuma	1494	1477	RR 4,68 (1,64;13,37)	Reações no local da injeção foram mais frequentes com incisão: 2,6% vs 0,9% (ORION-10) e 4,7% vs 0,5% (ORION-11).	⊕⊕⊕⊕ Alta
---	-----	-----------------	--------------------------	------------------------	----------------------	---------	------	------	----------------------	---	--------------

Fonte: elaboração própria

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Incidência de MACE

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	RR 0,99 [0,85; 1,16]	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------------	------------------------------	---------

Eventos adversos graves

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	ORION-10: 22,4% para inclisiran vs 26,3% para placebo ORION 11: 22,3% para inclisiran vs 22,5% para o placebo	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	CRÍTICO

Alteração Percentual no LDL-colesterol

3	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	DM -51,23% [-55,13; -47,33].	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------	-------------------------------	------------

CI: Confidence interval

Explicações

a. Conforme observado na figura ROB2.png, os estudos ORION-10 e ORION-11 (que representam 95,9% do peso na meta-análise de MACE) apresentam baixo risco de viés nos domínios D1-D4 (randomização, desvios da intervenção, dados de desfecho ausentes e medição do desfecho). No entanto, ambos apresentam "algumas preocupações" (sinal amarelo) no domínio D5 (viés na seleção do resultado relatado) e na avaliação geral. O estudo VICTORIAN-INITIATE (4,2% do peso) apresenta algumas preocupações no domínio D2 (desvios da intervenção pretendida) e D5 (viés na seleção do resultado relatado), com alto risco de viés na avaliação geral. Considerando que a maior parte do peso da meta-análise vem de estudos com algumas preocupações, rebaixo em um nível (-1) a certeza da evidência neste domínio.

b. O intervalo de confiança de 95% para o efeito combinado é amplo: RR 0,99 [0,85; 1,16]. Este intervalo de confiança inclui tanto a possibilidade de benefício (redução de risco) quanto de dano (aumento de risco). O intervalo de confiança cruza a linha de não efeito (RR = 1). O número total de eventos é relativamente pequeno (124 eventos no grupo experimental e 125 no grupo controle), o que contribui para a imprecisão da estimativa. O tamanho da amostra não atinge o "tamanho ótimo de informação" necessário para detectar diferenças clinicamente significativa, rebaixo em um nível (-1) a certeza da evidência neste domínio.

c. De acordo com a figura ROB2.png, os estudos ORION-10 e ORION-11 (que representam 99,7% do peso na meta-análise) apresentam baixo risco de viés nos domínios D1-D4 (randomização, desvios da intervenção, dados de desfecho ausentes e medição do desfecho). Ambos apresentam "algumas preocupações" (sinal amarelo) no domínio D5 (viés na seleção do resultado relatado) e na avaliação geral. A avaliação de eventos adversos pode ser influenciada por como os eventos são coletados, categorizados e relatados, o que está relacionado ao domínio D5. Considerando que a maior parte do peso da meta-análise vem de estudos com algumas preocupações no domínio D5, rebaixo em um nível (-1) a certeza da evidência.

d. De acordo com a figura ROB2.png, os estudos ORION-10 e ORION-11 (que representam 89,7% do peso na meta-análise) apresentam baixo risco de viés nos domínios D1-D4 (randomização, desvios da intervenção, dados de desfecho ausentes e medição do desfecho). Ambos apresentam "algumas preocupações" (sinal amarelo) no domínio D5 (viés na seleção do resultado relatado) e na avaliação geral. O estudo VICTORIAN-INITIATIVE (10,3% do peso) apresenta alto risco de viés na avaliação geral, com algumas preocupações no domínio D2 (desvios da intervenção pretendida) e D5 (seleção do resultado relatado). Considerando que a maior parte do peso da meta-análise vem de estudos com algumas preocupações e que há um estudo com alto risco de viés que contribui com 10,3% do peso, rebaixo em um nível (-1) a certeza da evidência.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE avaliou todos os desfechos como alta certeza no sistema GRADE. A análise GRADE dos desfechos avaliados pelos PARECERISTAS para inclisirana comparada a cuidados usuais em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) apresenta um perfil de evidência com algumas limitações. Para o desfecho crítico MACE (RR 0,99 [0,85; 1,16]), a certeza da evidência foi classificada como BAIXA, devido a preocupações com risco de viés (principalmente relacionado à seleção dos resultados relatados) e imprecisão (intervalos de confiança que cruzam a linha de não efeito). Para o desfecho importante de alteração percentual no LDL-colesterol (DM -51,23% [-55,13; -47,33]) e para o desfecho eventos adversos graves, a certeza da evidência foi classificada como MODERADA, com rebaixamentos por risco de viés. Apesar da grande magnitude de efeito na redução do LDL-colesterol, este fator não foi considerado para aumentar o nível de certeza, seguindo a orientação de que aumentos de nível são geralmente aplicáveis apenas a estudos observacionais. Esta análise indica que, embora o inclisirana demonstre eficácia na redução do LDL-colesterol, a evidência sobre seus benefícios clínicos importantes (MACE) ainda apresenta limitações importantes que reduzem a confiança nas estimativas de efeito.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	Inclisirana foi avaliada em uma série de estudos clínicos que demonstraram sua eficácia e segurança na redução do colesterol LDL-C, especialmente em pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular. Entre os estudos, destacam-se os pivotais: ORION-10 e ORION-11 e o estudo de extensão, considerado o estudo de maior tempo de acompanhamento, o ORION-8. O estudo ORION-10 foi conduzido	O proponente não realizou a sumarização dos achados das evidências, apenas trouxe os resultados sem mencionar ao final a avaliação da certeza da evidência. Os pareceristas incluíram três estudos principais em sua análise: Ray et al. 2020 (ORION-10 e ORION-11) – algumas preocupações, Wright et al. 2024 (ORION-8) – alto risco de viés, e Koren et al. 2024 (VICTORION-INITIATE) – alto risco de viés, todos avaliando a eficácia e segurança do

	<p>nos Estados Unidos e incluiu 1.561 pacientes com DCVA estabelecida, que apresentavam níveis elevados de LDL-C (≥ 70 mg/dL) apesar do uso de estatinas na dose máxima tolerada. Os pacientes receberam inclisirana 284 mg por via subcutânea no dia 1, no dia 90 e, posteriormente, a cada 6 meses. O tratamento resultou em uma redução média de 52,3% do LDL-C em comparação ao placebo após 510 dias, com uma redução absoluta de aproximadamente 54 mg/dL. O perfil de segurança foi favorável, com eventos adversos similares entre os grupos, sendo as reações no local da injeção ligeiramente mais comuns com inclisirana (2,6% versus 0,9%), mas geralmente leves. Já o estudo ORION-11 apresentou um desenho semelhante e foi realizado na Europa e na África do Sul, incluindo 1.617 pacientes com DCVA estabelecida ou com risco equivalente (como diabetes tipo 2 ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica). Esses pacientes também tinham níveis elevados de LDL-C, apesar da terapia padrão. O uso de inclisirana levou a uma redução média de 49,9% no LDL-C, com queda absoluta de aproximadamente 52 mg/dL em relação ao placebo. Novamente, o perfil de segurança foi comparável ao grupo controle, com eventos adversos em 83% dos pacientes tratados com inclisirana e 82% no grupo placebo. As reações no local da aplicação ocorreram em 4,7% dos pacientes tratados com inclisirana, sendo em sua maioria leves e transitórias. O ORION-8 foi um estudo de extensão aberto de longo prazo, que incluiu</p>	<p>inclisirana em pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista com doença cardiovascular arteriosclerótica estabelecida ou alto risco.</p> <p>Redução de LDL-colesterol: Para o desfecho de alteração percentual no LDL-colesterol, a meta-análise dos estudos mostrou uma diferença média de -51,23% (IC 95%: -55,13% a -47,33%) favorecendo o inclisirana em comparação ao placebo, com certeza da evidência classificada como MODERADA.</p> <p>Eventos cardiovasculares maiores (MACE): A meta-análise para incidência de MACE (infarto, AVC, morte cardiovascular) mostrou um risco relativo de 0,99 (IC 95%: 0,85 a 1,16), indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre inclisirana e placebo, com certeza da evidência BAIXA.</p> <p>Segurança: Para eventos adversos graves, o perfil de segurança foi semelhante entre inclisirana e placebo (ORION-10: 22,4% para inclisirana vs 26,3% para placebo ORION 11: 22,3% para inclisirana vs 22,5% para o placebo), com certeza da evidência MODERADA.</p> <p>Qualidade de vida: Nenhum dos estudos incluídos avaliou este desfecho.</p> <p>Os resultados demonstram que o inclisirana é eficaz na redução do LDL-colesterol, com perfil de segurança comparável ao placebo, porém sem evidência suficiente para redução de eventos cardiovasculares maiores.</p>
--	--	---

	<p>pacientes que haviam completado os estudos anteriores (ORION-9, 10 e 11, além do ORION 3, que incluiu o ORION 1), com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia sustentada de inclisirana ao longo de 6 anos. Os resultados demonstraram que inclisirana manteve a eficácia na redução do LDL-C com aplicações a cada 6 meses e apresentou um perfil de segurança consistente, sem surgimento de novos efeitos adversos relevantes. Não foram observadas toxicidades hepáticas, renais ou musculares associadas ao uso contínuo do medicamento.</p>	
Limitações	Não apresentado.	<p>A principal limitação dos estudos está relacionada à avaliação de desfechos substitutos (mudanças relacionadas ao perfil lipídico) como marcadores primários de eficácia terapêutica. Os desfechos clinicamente relevantes para os pacientes, como a incidência de MACE, são avaliados de forma exploratória nos estudos, e a qualidade de vida dos pacientes não é avaliada. Embora as reduções de LDL-C demonstrem associação estatística com a redução de eventos cardiovasculares em metanálises de grande porte, esta correlação não é perfeita nem universal. Diversos ensaios clínicos demonstraram discordâncias entre a magnitude da melhora lipídica e o benefício clínico real, sugerindo que a fisiopatologia da doença aterosclerótica é multifatorial e não pode ser reduzida a um único parâmetro bioquímico. Os desfechos clinicamente relevantes, como MACE (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização e mortalidade cardiovascular) são frequentemente relegados a análises exploratórias ou secundárias, com poder estatístico insuficiente para conclusões.</p>

<p>Conclusões</p>	<p>Apesar da disponibilidade de terapias orais atualmente registradas no Brasil, uma parcela significativa dos pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), incluindo aqueles com DAC, e risco cardiovascular muito alto ainda mantém níveis de LDL-C ≥ 100 mg/dL, mesmo após tratamento otimizado com estatinas e, quando indicado, ezetimiba. Estes pacientes permanecem sob risco elevado de recorrência de eventos cardiovasculares maiores, com uma média de tempo estimada para novo evento entre 10 e 12 meses, o que contribui substancialmente para o aumento da morbimortalidade e do ônus econômico ao sistema de saúde. Evidências consolidadas demonstram que a redução de 39 mg/dL nos níveis de LDL-C está associada a uma diminuição de 21% no risco de eventos cardiovasculares recorrentes, independentemente do valor basal do LDL-C. Os custos diretos relacionados à hospitalização de pacientes com DCVA são expressivos, e a prevenção de novos eventos constitui estratégia essencial tanto do ponto de vista clínico quanto econômico. Segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias, pacientes que já sofreram um evento cardiovascular devem ser considerados de muito alto risco e, portanto, elegíveis para estratégias terapêuticas intensivas visando à redução do LDL-C. Entretanto, no contexto da Saúde Suplementar, atualmente não há alternativa terapêutica disponível para essa população com LDL-C persistentemente</p>	<p>A análise crítica das evidências disponíveis sobre a inclisirana demonstra lacunas metodológicas. Embora os estudos demonstrem uma redução do LDL-colesterol (diferença média de -51,23%, IC 95%: -55,13% a -47,33%), este benefício bioquímico não se traduziu em melhoria estatisticamente significativa nos desfechos clinicamente relevantes, como demonstrado pela ausência de redução nos eventos cardiovasculares maiores (RR 0,99, IC 95%: 0,85-1,16). A avaliação da certeza da evidência, classificada como BAIXA para MACE e MODERADA para os desfechos EA graves e alteração no LDL, evidencia algumas limitações metodológicas nos estudos revisados, incluindo alto risco de viés em dois deles. Observa-se a ausência de mensuração direta da qualidade de vida dos pacientes e a predominância de desfechos substitutos, desconsiderando a natureza multifatorial da aterosclerose. A discrepância entre alterações em parâmetros bioquímicos e benefícios clínicos comprovados, associada ao insuficiente poder estatístico nas análises de MACE, compromete a robustez das conclusões. Recomenda-se cautela na interpretação dos resultados e</p>
--------------------------	--	--

	<p>elevado, configurando uma necessidade médica clínica não atendida.</p> <p>Nesse cenário, Sybrava® (inclisirana) surge como uma solução inovadora: trata-se de uma terapia baseada em RNA interferente (siRNA), administrada por via subcutânea, com posologia semestral após as duas doses iniciais, e capaz de promover redução média sustentada de 52,3% nos níveis de LDL-C em pacientes com DCVA em prevenção secundária. Além de seu perfil de segurança favorável e boa tolerabilidade, a conveniência posológica pode favorecer a adesão e a efetividade em longo prazo.</p> <p>Dessa forma, a incorporação de inclisirana representa uma estratégia clínica e economicamente racional para atender pacientes de muito alto risco cardiovascular que permanecem expostos a eventos graves e recorrentes na ausência de novas opções terapêuticas.</p>	<p>ressalta-se a necessidade de novos estudos com adequada potência estatística para desfechos clínicos relevantes e avaliação integral de indicadores centrados no paciente.</p>
--	---	---

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
-----------------	-------------------	----------------------------

Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências citadas foram apresentadas de modo adequado

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- ☐ Custos (análise parcial)
- ☐ Custo-efetividade
- ☒ Custo-utilidade
- ☐ Custo-benefício
- ☐ Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade sobre o medicamento Sybrava® (inclisirana 284 mg/1,5mL) para o tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes adultos com doença aterosclerótica estabelecida em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associadas ou não ao ezetimiba.</p> <p>O proponente apresentou uma análise de custo-utilidade com modelo de Markov.</p> <p>O tipo de avaliação econômica está adequado.</p>

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 25**.

Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro	Adequada.
Horizonte temporal	Horizonte temporal de Vida inteira. Pacientes com idade média de 66 anos e horizonte temporal de 40 anos no modelo)	Adequado.
População-alvo	Pacientes adultos com Doença Cardiovascular Aterosclerótica, com histórico de Doença Arterial Coronariana (Síndrome Coronariana Aguda, procedimentos de revascularização ou estenose coronariana > 70%), diagnosticados com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba e que apresentassem medida sérica de LDL-C \geq 100 mg/dL.	Alinhado a PICOT: Sim.
Tecnologia	Sybrava® subcutânea, devendo ser utilizado na dose de 284 mg/1,5mL (única apresentação) administrada, no início do tratamento, novamente após 90 dias da primeira dose (também denominada de dose de carregamento) e, posteriormente a cada 6 meses. Na PICOT: Inclisirana 284mg SC nos dias 1, 90, 270, e 450.	Alinhado a PICOT: Sim.

Comparador	Tratamento padrão, representado pelas estatinas em dose toleradas em associação ou não com ezetimiba. Essas opções farmacoterapêuticas são de uso domiciliar e, portanto, não elegíveis ao rol de procedimentos e eventos da ANS para o tratamento da hipercolesterolemia, sendo custeados pelos pacientes.	Alinhado a PICOT: Sim.
Taxa de desconto anual	5,0 % para custos e desfechos	Adequado.
Desfechos de saúde	Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	Adequado.
Mensuração da efetividade	A mudança nos níveis de LDL-C foi o desfecho primário do estudo ORION-10. Através de abordagem indireta e com ajustes, foi estimada a redução esperada dos riscos de eventos cardiovasculares maiores na população de interesse com base na redução percentual do LDL-C nos grupos inclisirana e controle.	Considerando que o estudo ORION-10 observou um desfecho intermediário (níveis de LDL-C), existem limitações inerentes ao uso de métodos indiretos que merecem ser consideradas na avaliação.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	Os valores de utilidade para cada estado de saúde foram obtidos de estudos secundários para a população brasileira conforme Tabela 5. Devido à limitação de se encontrar dados específicos para a população em estudo, dados proxies foram utilizados, com populações diferentes, porém o mais similar possível com a população do estudo ORION-10. Além disso, considerou-se que pacientes com mais de 1 ano do evento cardiovascular voltariam ao estado basal de utilidade, adotando-se uma postura mais conservadora, visto que	Utilidades para alguns estados de saúde não foram encontradas na referência Fonte. Exemplos: Síndrome coronariana aguda, anos 0-1 (utilidade = 0,786) e Angina instável, anos 0-1 (utilidade = 0,789) não estão no texto do artigo citado (Zimmermann et al, 2016). O artigo citado não apresenta dados desagregados por cardiopatias específicas.

	menores utilidades no ano 2 do evento gerariam impacto com diminuição da RCUI.	
Estimativa de recursos e custos	<p>O custo relacionado à administração subcutânea da inclisirana foi retirado do D-TISS (Painel de Padrão de Troca de Informações da Saúde Suplementar) sob a descrição “15 – Procedimentos de enfermagem” e totalizou R\$ 136,54 por procedimento, assumindo-se que todas as administrações seriam feitas por um profissional de enfermagem.</p> <p>Custos associados aos estados de saúde foram retirados de fontes secundárias referenciadas nas tabelas, e todos foram ajustados para janeiro de 2025 pela inflação utilizando o índice IPCA do Banco Central do Brasil.</p>	<p>Adequado, com limitação do uso de diversas fontes secundárias, algumas antigas.</p> <p>Essa questão foi mitigada com ajustes inflacionários relatados, embora os cálculos não estejam transparentes no dossiê.</p>
Unidade monetária	Real (R\$).	Adequado.
Modelagem	<p>A escolha do modelo de Markov é justificada pela sua capacidade de mapear cronologicamente e detalhar a progressão da doença, incluindo a complexidade dos tratamentos e intervenções em diferentes pontos do tempo.</p> <p>O modelo desenvolvido foi adaptado da análise de custo-utilidade utilizada na submissão da inclisirana para o NICE (Reino Unido). O modelo possui ciclo de Markov com duração de 1 ano, com correção de meio ciclo, e permite transições anuais de um estado de saúde para outro com base nos riscos previstos de eventos Cardiovasculares (CV) fatais e não fatais e no risco de morte por causas não CV.</p>	Adequado.
Pressupostos do modelo	A caracterização dessa população teve como base os	Adequado, mas com a limitação de uso da caracterização de uma

	<p>resultados do estudo clínico ORION-10, cuja população incluída era majoritariamente composta por pacientes com DAC, com histórico de IAM, revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana superior a 70% diagnosticada por angiografia ou tomografia coronariana.</p> <p>Para fins de simplificação e lógica do modelo, pacientes que tiveram um evento cardiovascular mais grave não estão em risco de eventos menos graves. Isso significa que pacientes que sofrem AVCi não podem migrar para o estado “angina instável”, mas pacientes que tiveram angina instável podem migrar para o estado “AVC”, neste caso, tratando-se de um AVC do tipo isquêmico.</p> <p>Pacientes que obtêm redução de LDL-C pelo uso de estatinas, ezetimiba, ou inclisirana serão considerados equivalentes com relação ao efeito dessa redução nas probabilidades de ocorrência de AVC, IM e morte.</p> <p>Assumiu-se que a efetividade da inclisirana permanece a mesma com o passar do tempo, visto que estudos de longo prazo não foram realizados.</p>	<p>população proveniente de um estudo do exterior, sem apresentar o resultado desagregado por subgrupos de pacientes.</p> <p>Além disso, alguns pressupostos foram usados para simplificação, existe o uso de um desfecho intermediário com ajustes para estimar probabilidades de ocorrência de AVC, IM e morte, algo que envolve considerável incerteza decorrente da abordagem indireta.</p>
Métodos analíticos	<p>Determinística: Os parâmetros do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95% ou desvio padrão como limites inferior e superior, se disponíveis. Caso não estivessem disponíveis, variações de + ou – 15% foram atribuídas aos parâmetros do modelo para estimar os limites inferior e superior. A variação para as taxas de desconto foi de</p>	<p>Adequados.</p>

	<p>0% a 10%, conforme as diretrizes brasileiras para estudos de economia em saúde preconizam. Foi apresentado um diagrama de tornado.</p> <p>Probabilística: Foram realizadas 1.000 simulações, com os valores para cada variável sendo obtidos aleatoriamente, de acordo com as probabilidades de suas distribuições (gama, beta e normal). Os desfechos de cada simulação foram então plotados em um gráfico de dispersão de custo-efetividade e uma curva de aceitabilidade de custo-utilidade foi gerada.</p>	
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Modelo apresentado em Excel.	<p>A planilha do modelo conta com um total de mais de 20 abas e macros para o cálculo, o que dificulta sua avaliação e, conseqüentemente, compromete a transparência e reprodutibilidade do modelo.</p> <p>Parte da planilha está traduzida, mas a tradução não está completa, por exemplo na aba Resultados Incrementais está escrito “ICER versus baseline (€/QALY)”, mas entendo que represente o resultado em R\$/AVAQ.</p>

[ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (escala de performance); SUS: Sistema Único de Saúde]

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

É importante frisar que o uso de uma população proveniente de um estudo do exterior, sem apresentar o resultado desagregado por subgrupos de pacientes envolve limitações, assim como a obtenção das estimativas de probabilidades de ocorrência de AVC, IM e morte usando uma abordagem indireta.

Além disso, a planilha tem questões de transparência e reprodutibilidade do modelo por número de abas excessivo e problemas relativos à tradução ter sido incompleta.

8.2 Resultados

Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<p>A eficácia e a segurança da inclisiran foram demonstradas em três ensaios clínicos de Fase 3, randomizados (1:1), duplo-cegos e controlados por placebo, com desfechos primários de eficácia medindo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis de LDL-C no dia 510 e • Alteração percentual ajustada pelo tempo em relação ao valor basal do LDL-C entre os dias 90 e 540. <p>O estudo ORION-10, que incluiu 1.561 pacientes dos EUA, é o principal estudo que possui a população de interesse para esse parecer econômico, pois inclui a subpopulação de interesse: adultos (≥ 18 anos) com histórico de DCVA, incluindo DAC e LDL-C elevado, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, com ou sem ezetimiba.</p> <p>Adicionalmente, o estudo de Collins et. al demonstrou que o efeito da redução do LDL-C sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores é menor no primeiro ano de tratamento, intensificando-se nos anos subsequentes. Diante dessa constatação, o modelo econômico foi ajustado para</p>	<p>A abordagem foi adequada, mas envolve limitações que foram explicitadas pelos proponentes. O estudo que avaliou a eficácia (ORION-10) não acompanhou os pacientes por tempo suficiente para correlacionar diretamente a redução do LDL-C com a redução dos desfechos clínicos, portanto foi necessária a realização de estimativas com a hipótese de que existe uma relação log-linear entre a diminuição do LDL-C e a redução do risco relativo dos eventos.</p> <p>Foram feitos ajustes, mas os resultados devem ser interpretados com cautela devido às limitações inerentes à abordagem indireta empregada</p> <p>Além disso, alguns parâmetros apresentaram ausência de suas fontes no dossiê e no modelo em Excel fornecido (Exemplos do dossiê: Tabela 8 – Revascularização; Tabela 10 - DCVA basal).</p>

	<p>aplicar uma taxa de risco menor no primeiro ano e taxas mais elevadas nos períodos posteriores, de forma a representar de maneira mais realista os benefícios clínicos a longo prazo, uma vez que o ORION-10 não acompanhou os pacientes por tempo suficiente para correlacionar diretamente a redução do LDL-C com a redução dos desfechos clínicos.</p> <p>Não foram incluídas no modelo as taxas de interrupção de tratamento e de eventos adversos com a justificativa de os números serem muito próximos entre intervenção e comparador.</p> <p>A mortalidade foi extrapolada de um estudo que analisou tendências de mortalidade por doenças cardiovasculares entre 35 e 74 anos de 1996 a 2017.</p>	
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>Os autores apresentaram as estimativas de custo e AVAQ da intervenção e da terapia padrão, bem como os valores incrementais e a razão de custo utilidade incremental.</p> <p>Foi apresentado um cenário alternativo contemplando a perspectiva da sociedade e adição de custos indiretos.</p>	Adequado.
Análise de sensibilidade	Foram apresentadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequada.
Caracterização da heterogeneidade	Não apresentada.	Não apresentou caracterização da heterogeneidade, como, por exemplo, uma análise por

		subgrupos de pacientes. Considerando que a população é consideravelmente ampla e obtida de estudo internacional [hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes com DCVA e histórico IAM, revascularizações ou estenose coronariana > 70%, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associadas ou não ao ezetimiba] seria importante estimar o quanto os resultados podem variar entre subgrupos de pacientes com diversas características de base.
--	--	--

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais.

Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Cenário base e do modelo alternativo (com custos indiretos)

Tabela 15. Resultados da análises do modelo de caso base e modelo alternativo

Tratamento	Custo (R\$)	AVAQs ganhos	Custo Incremental (R\$)	AVAQs Incremental	RCUI (R\$)
Modelo utilizado no caso base					
Terapia padrão	90.092	4,00	-	-	NA
Sybrava® (Inclisirana)	261.438	4,65	171.346	0,65	262.336
Modelo alternativo					
Terapia padrão	219.028	6,54	-	-	NA
Sybrava® (Inclisirana)	485.962	7,77	266.934	1,24	216.123

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: relação custo-utilidade incremental. NA: Não Aplicável

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Sem comentários adicionais.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A avaliação econômica demonstrou os benefícios associados ao Sybrava® (Inclisirana) em relação ao tratamento padrão, com ganho de qualidade de vida, apesar do custo incremental associado. Sybrava® (Inclisirana) representa uma importante opção de tratamento para a hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes com DCVA e histórico IAM, revascularizações	Adequado, mas as limitações na abordagem indireta para obtenção de parâmetros de efetividade, a falta de apresentação de resultados por subgrupos de pacientes devem ser consideradas na análise da demanda.

	ou estenose coronariana > 70%, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associadas ou não ao ezetimiba, preenchendo uma lacuna no arsenal terapêutico para dislipidemias não controladas no sistema de saúde suplementar.	
Limitações	<p>A relação usada entre o LDL-C e MACE, oriunda do maior estudo que investigou essa relação, foi utilizada no modelo e apresentado em outras agências de ATS (como o NICE, por exemplo) para construção da avaliação econômica da inclisirana comparada a outras terapias.</p> <p>Outro aspecto que merece destaque é a existência de lacunas informacionais na confecção do modelo. A escassez de dados locais dificultou a incorporação de evidências que reflitam com precisão o cenário brasileiro, tornando o processo desafiador.</p> <p>Além disso, os dados de custos disponíveis frequentemente são provenientes de estudos antigos e, mesmo quando ajustados pela inflação geral, eles não capturam a dinâmica específica dos custos médicos, que tendem a subir em proporções bem diferentes.</p>	As limitações da avaliação econômica foram discutidas adequadamente pelo proponente e devem ser consideradas na análise da demanda.
Generalização dos achados e implicações para a prática	O proponente apresentou na discussão a preocupação com a carência de futuras pesquisas e atualizações que possam oferecer dados mais precisos e representativos da realidade local.	A generalização dos achados está sujeita às limitações relatadas na avaliação econômica.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 29. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Nenhum comentário adicional.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo

Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Idem
Modelo	Estático	Adequado	Idem
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Idem
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	Idem
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Inclisirana	Adequado	Idem
Comparador	Tratamento padrão (uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba)	Adequado	Idem
Cenários	Cenário de referência: Sem inclisirana Cenário alternativo: Com inclisirana	Adequado	Idem

Participação no mercado	<p>Cenário de referência:</p> <p>Inclisirana: (0,0% em todos os anos)</p> <p>Tratamento padrão (100% em todos os anos)</p> <p>Cenário alternativo 1:</p> <p>Inclisirana (5%, 10%, 15%, 20% e 25%)</p> <p>Tratamento padrão (95%, 90%, 85%, 80% e 75%)</p> <p>Cenário alternativo 2:</p> <p>Inclisirana (20%, 30%, 40%, 50% e 60%)</p> <p>Tratamento padrão (80%, 70%, 60%, 50% e 40%)</p>	Adequado	Idem
<i>População</i>			
População	<p>Pacientes adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar ou dislipidemia mista), com doença aterosclerótica estabelecida e histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização ou estenose coronariana > 70% em uso de dose máxima tolerada de estatinas, com ou sem ezetimiba e com LDL-C ≥ 100 mg/dL</p>	Adequado	Idem

<p>Cálculo da população elegível</p>	<p>Estimada pelo método epidemiológico utilizando os seguintes parâmetros:</p> <p>Prevalência da doença arterial coronariana (DAC) de 1,85%.</p> <p>Pacientes com LDLc elevado: 96%.</p> <p>Pacientes tratados: 60%.</p> <p>Pacientes que aderem ao tratamento: 53,6%.</p> <p>Pacientes que não atingem LDL-C <100mg/dL com estatina e ezetimiba: 4,4%.</p> <p>Pacientes que persistem no tratamento com inclisirana: 80,2%.</p>	<p>Inadequado</p>	<p>A população elegível estimada pelo demandante foi considerada subestimada:</p> <p><i>Quanto à prevalência da DAC</i></p> <p>O proponente optou por utilizar a prevalência média da doença de acordo com a publicação Estatística Cardiovascular - Brasil 2021 (51) sem considerar as diferentes prevalências por faixa etária e sexo relatadas na mesma publicação, o que poderia resultar na subestimação do número de pacientes com DAC.</p> <p><i>Quanto ao percentual de pacientes que aderem ao tratamento:</i></p> <p>A referência empregada pelo demandante para o percentual de pacientes que aderem ao tratamento foi o estudo de Birk <i>et al</i> (52) em que a adesão foi mensurada com o instrumento <i>Morisky Medication Adherence Scale</i> (MMAS-4). Na prática clínica, os prescritores não aplicam instrumentos de mensuração de adesão de forma rotineira. A adesão geralmente é inferida a partir de resultados clínicos ou de relatos espontâneos do paciente. Desta forma, não há como garantir que apenas pacientes com adesão adequada ao tratamento com estatinas utilizariam o inclisirana. Cabe ressaltar ainda, que a principal causa de falta de resposta ao uso de estatinas é a má adesão ao tratamento (53,54), e, desta forma, é provável que os pacientes que não aderem ao tratamento, já estejam incluídos dentre aqueles que não apresentam resposta.</p> <p><i>Quanto ao percentual de pacientes que não respondem ao tratamento com estatinas.</i></p> <p>O percentual de pacientes sem</p>
---	---	-------------------	--

		<p>resposta ao tratamento empregado pelo proponente de apenas 4,4% provavelmente está subestimado. Este valor foi obtido do estudo de Ballantyne <i>et al.</i> (55) que comparou as intervenções rosuvastatina+ezetimibe e sinvastatina+ezetimibe quanto à redução dos níveis de LDL. Segundo o estudo, apenas 4,4% dos pacientes tratados com rosuvastatina+ezetimibe não atingiram a meta de 100 mg/dl. Por outro lado, dos pacientes tratados com sinvastatina+ezetimibe, cerca de 12% não responderam. Ao empregar este percentual, o proponente está assumindo que todos os pacientes seriam tratados com estatinas de alta potência, que possuem maior eficácia, o que não necessariamente representa a realidade. Nos estudos ORION 10 e 11, por exemplo, o percentual de pacientes utilizando estatinas de alta potência foi de cerca de 68% (56). Além disso, a DUT proposta pelo demandante menciona pacientes não respondedores às estatinas associadas ou não a ezetimibe. Assim, pacientes que usam apenas as estatinas, e que podem ter uma pior resposta comparada à associação ao ezetimibe, também seriam elegíveis.</p> <p>A taxa de resposta ao tratamento com estatinas associadas ou não ao ezetimibe varia de acordo com o tipo de estatina, doses e o alvo de LDL sérico considerado. Um estudo de uma coorte brasileira de 1.029 pacientes pós infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST mostrou que até 55% dos pacientes não responderam ao tratamento com estatinas (57). Outro estudo que incluiu 22 mil pacientes na Europa e Canadá encontrou que 46,8% dos pacientes</p>
--	--	---

			<p>de alto risco tratados com estatina não atingiram a meta de LDLc < 100 mg/dl (58).</p> <p><i>Quanto ao percentual de pacientes que persistem no tratamento com inclisirana.</i></p> <p>O percentual empregado pelo demandante foi obtido de um estudo publicado em abstract de congresso (57) e difere daquele observado nos estudos ORION. Não há evidências robustas sobre este valor.</p> <p>Finalmente, cabe mencionar que o estudo Braga et al (59) publicado em 2025 com coautoria do proponente, estimou que na saúde suplementar brasileira cerca de 110 mil pacientes em prevenção secundária tratados com estatinas associadas ou não ao ezetimibe não atingiriam o alvo de LDL \leq 70 mg/ml e seriam, portanto, elegíveis à otimização de seu tratamento com terapias adicionais para redução do LDL, como é o caso do inclisirana. Apesar do alvo terapêutico deste estudo ser inferior ao proposto na presente demanda (100 mg/dl), o tamanho da população elegível estimada no dossiê da empresa é cerca de 10 vezes menor do que o estimado no estudo de Braga <i>et al.</i></p> <p>Diante das limitações de alguns dos parâmetros empregados pelo proponente, os pareceristas optaram por empregar o estudo de Braga <i>et al.</i> para estimar a população elegível. Este total de pacientes (110.071) foi considerado como a prevalência da condição elegível e assumido como constante ao longo do horizonte temporal para fins de simplificação da análise.</p>
--	--	--	---

Subgrupos	Não considerado	Adequado	Não considerado
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	Considerou custos diretos médicos relacionados ao tratamento com inclisirana de acordo com a tabela CMED (PF ICMS 18%)	Adequado	Idem
Componentes e fontes (comparadores)	Não foram incluídos por tratarem-se de medicamentos de administração oral não cobertos pelo Rol da ANS	Adequado	Idem
Custos associados	Custos relacionados e eventos cardiovasculares	Inadequado	<p>Estes custos não foram considerados na análise dos pareceristas.</p> <p>As evidências de eficácia do inclisirana na redução do risco de eventos cardiovasculares ainda está sob investigação. Estes foram desfechos exploratórios nos ensaios ORION e, portanto, não podem ser utilizados para inferência de efeito. Como relatado no relatório do demandante, estudos de longo prazo para avaliar estes desfechos ainda estão em andamento. Revisões sistemáticas recentes concluíram que as evidências disponíveis sugerem que o inclisiran reduz significativamente o LDL-C e pode estar associado à redução de infarto do miocárdio, mas não há comprovação robusta de redução de acidente vascular cerebral ou de</p>

			<p>eventos cardiovasculares maiores até o momento. A confirmação do benefício clínico em desfechos cardiovasculares aguarda os resultados dos grandes estudos de desfecho cardiovascular em andamento.</p> <p>Assim, os pareceristas optaram por uma análise mais conservadora já que a inclusão destes custos traria grande incerteza aos resultados</p>
Custos não incluídos	-	-	Os pareceristas não incluíram custos associados a eventos cardiovasculares.
Ajustes	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

A estimativa populacional apresentada pelo proponente está provavelmente subestimada. O estudo de Braga *et al.* (59) citado no dossiê do proponente, e de sua coautoria, estimou uma possível população elegível de cerca de 110 mil pacientes, número cerca de 10 vezes maior que o estimado em seu dossiê. O proponente não discutiu ou justificou esta diferença.

Diante das limitações dos pressupostos adotados pelo proponente para estimativa populacional em sua AIO (apresentados no Quadro 30), os pareceristas optaram por utilizar a estimativa populacional do estudo de Braga *et al.* mencionado acima. Assim, a estimativa populacional dos pareceristas está sujeita às limitações deste estudo, das quais cita-se o alvo de LDL-C igual a 70 mg/dl. Apesar disso, os pareceristas acreditam que esta seria uma estimativa conservadora e mais adequada do que a apresentada pelo demandante, em um contexto de escassez de dados sobre esta população no Brasil.

Com relação à não inclusão dos custos relacionados a eventos cardiovasculares, estes não foram considerados pelos pareceristas visto que a evidência sobre a eficácia do inclisirana na prevenção destes eventos ainda não é robusta. Cabe mencionar que estes custos não têm impacto importante sobre os valores de impacto orçamentário incremental, não sendo capazes de alterar sua ordem de grandeza.

Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente	Parecerista
------------	-------------

Ano	População	Ano	População
2025	10.324	2026	110.071
2026	8.367	2027	110.071
2027	8.435	2028	110.071
2028	8.500	2029	110.071
2029	8.566	2030	110.071
Total	44.192	Total	550.355
Média anual	8.838	Média anual	110.071

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais.

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE e PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Inclisirana	0%	0%	0%	0%	0%
Tratamento padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Inclisirana	5%	10%	15%	20%	25%
Tratamento padrão	95%	90%	85%	80%	75%

Cenário B – projetado 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Inclisirana	20%	30%	40%	50%	60%
Tratamento padrão	80%	70%	60%	50%	40%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE

Os PARECERISTAS utilizaram as mesmas participações de mercado do proponente.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Uma nova análise de impacto orçamentário foi elaborada utilizando-se a planilha padrão da ANS. A população elegível estimada pelo proponente foi considerada subestimada. Custos relativos a eventos cardiovasculares não foram incluídos devido à incerteza sobre a magnitude da eficácia do inclisirana na redução do risco destes eventos.

Quadro 33. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	Cenário difusão lenta Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 442.602.650 Projetado: R\$ 601.045.136	O PROPONENTE apresentou o impacto por cenário anual e acumulado durante o horizonte temporal.	Cenário difusão lenta Acumulado em 5 anos Referência: R\$ - Projetado: R\$ 2.065.345.220

	Cenário difusão rápida Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 442.602.650 Projetado: R\$ 601.045.136		Cenário difusão rápida Acumulado em 5 anos Referência: R\$ - Projetado: R\$ 5.596.419.305
Impacto incremental	Cenário difusão lenta Acumulado em 5 anos R\$ 158.442.487 Cenário difusão rápida Acumulado em 5 anos R\$ 400.583.216	O PROPONENTE apresentou o cenário acumulado incremental por ano e acumulado durante o horizonte temporal.	Cenário difusão lenta Acumulado em 5 anos R\$ 2.065.345.219 Cenário difusão rápida Acumulado em 5 anos R\$ 5.596.419.304
Caracterização da incerteza	O demandante realizou análise de sensibilidade variando a taxa de difusão e parâmetros clínicos	-	Realizada análise de cenários com diferentes taxas de difusão

Quadro 34. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente
Os parâmetros de custo e fontes de dados foram os mesmos empregados no modelo econômico do proponente e são apresentados no dossiê do proponente.
Parecerista
As estimativas de custo e fontes foram apresentadas na planilha da análise de impacto orçamentário padrão da ANS, na aba “custos” e são apresentados no Quadro 30.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
Sem comentários adicionais.

Quadro 35. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE			
Período	Cenário de Referência	Cenário alternativo 1	Cenário alternativo 2
2025	R\$ 103.400.463	R\$ 119.361.965	R\$ 167.246.472
2026	R\$ 83.798.734	R\$ 105.247.877	R\$ 138.471.506
2027	R\$ 84.481.404	R\$ 115.727.345	R\$ 160.921.428
2028	R\$ 85.131.470	R\$ 125.427.374	R\$ 179.058.027
2029	R\$ 85.790.579	R\$ 135.280.575	R\$ 197.488.433
Total	R\$ 442.602.650	R\$ 601.045.136	R\$ 843.185.866
PARECERISTAS			
Período	Cenário de Referência	Cenário alternativo 1	Cenário alternativo 2
2026	-	R\$ 199.872.118	R\$ 799.488.472
2027	-	R\$ 266.496.157	R\$ 799.488.472
2028	-	R\$ 399.744.236	R\$ 1.065.984.629
2029	-	R\$ 532.992.315	R\$ 1.332.480.787
2030	-	R\$ 666.240.393	R\$ 1.598.976.944
Total	-	R\$ 2.065.345.220	R\$ 5.596.419.305

Comentários sobre o impacto orçamentário total
O impacto orçamentário total da análise dos pareceristas foi igual a zero pois os medicamentos utilizados no tratamento padrão não têm cobertura pelo Rol da ANS e não foram incluídos custos relacionados a eventos cardiovasculares pelos motivos apresentados anteriormente.

Quadro 36. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE		
Período	Cenário 1 – Referência	Cenário 2 – Referência

2025	R\$ 15.961.502,00	R\$ 63.846.009
2026	R\$ 21.449.143,00	R\$ 54.672.772
2027	R\$ 31.245.941,00	R\$ 76.440.024
2028	R\$ 40.295.904,00	R\$ 93.926.557
2029	R\$ 49.489.996,00	R\$ 111.697.855
Total	R\$ 158.442.487	R\$ 400.583.216
Médio	R\$ 31.688.497	R\$ 80.116.643
PARECERISTAS		
Período	Cenário 1 – Referência	Cenário 2 - Referência
2026	R\$ 199.872.118	R\$ 799.488.472
2027	R\$ 266.496.157	R\$ 799.488.472
2028	R\$ 399.744.236	R\$ 1.065.984.629
2029	R\$ 532.992.315	R\$ 1.332.480.787
2030	R\$ 666.240.393	R\$ 1.598.976.944
Total	R\$ 2.065.345.220	R\$ 5.596.419.305
Médio	R\$ 413.069.043	R\$ 1.119.283.860

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Sem comentários adicionais.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 37. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A análise do proponente mostrou um impacto orçamentário incremental em cinco anos positivo em todos os	Análise sujeita a incertezas devido às limitações anteriormente discutidas.

	cenários analisados	
Limitações	Menciona algumas das limitações da análise	Análise do proponente é sujeita às incertezas dos parâmetros populacionais e clínicos empregados.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não descrito pelo proponente	A generalização dos achados está sujeita às limitações e incertezas da análise.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 38. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 39. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CADTH, Canadá	<p>Avaliado em 2024</p> <p>No Canadá, inclisirana recebeu recomendação favorável para reembolso pela Canadian Drug Expert Committee (CDEC), vinculada à CADTH, para o tratamento de hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH) ou doença aterosclerótica cardiovascular (DCVA).</p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2024</p> <p>A Agência recomenda o reembolso nas condições específicas da inclisirana como tratamento adjunto para mudanças no estilo de vida para reduzir os níveis de colesterol LDL em adultos sem hipercolesterolemia familiar com doença cardiovascular aterosclerótica que estejam em tratamento com a maior dose tolerada de estatina com ou sem outros tratamentos paralelos visando diminuir os níveis de colesterol LDL.</p> <p>http://www.cadthca/ [acesso em 06/08/2025]</p>
Conitec, Brasil	<p>Não avaliado pelo PROPONENTE</p>	<p>Não avaliado.</p> <p>http://conitec.gov.br [acesso em 06/08/2025]</p>
NICE, Inglaterra	<p>Avaliado em 2021</p> <p>Inclisirana é recomendada como uma opção para o tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou da dislipidemia mista como um complemento à dieta em adultos, sob os seguintes critérios:</p> <p>I. houver histórico de algum dos seguintes eventos cardiovasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • síndrome coronariana aguda (como infarto do miocárdio ou 	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2021</p> <p>A Agência recomenda como opção de tratamento apenas em adultos com histórico de eventos cardiovasculares.</p> <p>A inclisirana é recomendada como opção de tratamento para hipercolesterolemia primária</p>

	<p>angina instável que necessite de hospitalização)</p> <ul style="list-style-type: none"> • procedimentos de revascularização coronariana ou arterial • doença coronariana • acidente vascular cerebral isquêmico ou • doença arterial periférica, e <p>II. as concentrações de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) persistirem em 2,6 mmol/l ou mais (≥ 100 mg/dL), apesar da terapia de redução de lipídios tolerada ao máximo. Inclisirana é recomendada apenas em pesquisa para o tratamento de hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista em adultos sem histórico de eventos cardiovasculares</p>	<p>(familiar ou não) ou mista como tratamento adjunto à dieta se:</p> <p>Existe o paciente existe histórico de um desses eventos cardiovasculares: síndrome coronária aguda, procedimentos coronários ou outros de revascularização arterial, doença coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico ou doença arterial periférica.</p> <p>Concentrações de colesterol LDL iguais ou acima de 2,6 mmol/L de maneira persistente ao tratamento com terapias hipolipemiantes em casos como: dose máxima de estatina ou outras terapias hipolipemiantes ou quando outros tratamentos farmacológicos não forem tolerados e/ou contraindicados.</p> <p>www.nice.org.uk [acesso em 06/08/2025]</p>
PBS, Austrália	<p>Avaliado em 2022</p> <p>Em maio de 2023, o PBAC recomendou a inclusão da inclisirana para pacientes com hipercolesterolemia, condicionada a determinadas condições de uso. A listagem final foi implementada no PBS em 1º de abril de 2024, tornando o medicamento acessível aos pacientes qualificados na Austrália sob subsídio público. Aprovada para pacientes com risco cardiovascular muito alto, como terapia adicional em combinação com estatinas e/ou ezetimiba</p>	<p>http://www.pbs.gov.au/pbs/home Site fora do ar até 08/08/2025</p>
SMC, Escócia	<p>Avaliado em 2021</p> <p>Para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como um complemento à dieta:</p> <p>I. Em combinação com uma estatina ou estatina com outras terapias de</p>	<p>Recomendado para uso restrito</p> <p>Avaliado em 2021</p> <p>O comitê avaliador aprovou o uso da inclisirana para uso restrito em alguns pacientes. Dever ser utilizada em paralelo com dieta, isoladamente ou</p>

	<p>redução de lipídios em pacientes que não conseguem atingir as metas de LDL-C com a dose máxima tolerada de uma estatina, ou</p> <p>II. Em monoterapia ou em combinação com outras terapias de redução de lipídios em pacientes intolerantes à estatina, ou para quem uma estatina é contraindicada.</p>	<p>simultaneamente com outros hipolipemiantes em pacientes com objetivo de diminuir os níveis de colesterol em indivíduos com risco de eventos cardiovasculares altos. São pacientes candidatos ao tratamento:</p> <p>pacientes com doença cardiovasculares com eventos recorrentes ou com múltiplos vasos sanguíneos afetados cujo nível de colesterol LDL seja maior ou igual a 3,5 mmol/L;</p> <p>com maior risco devido a eventos cardiovasculares anteriores com níveis de colesterol LDL iguais ou acima de 4,0 mmol/L;</p> <p>com histórico familiar de hipercolesterolemia familiar heterozigótica com níveis sanguíneos elevados de colesterol LDL com valores iguais ou superiores a 5,0 mmol/L para prevenir eventos cardiovasculares como ataque cardíaco ou derrame;</p> <p>pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica que apresentam risco elevado de eventos cardiovasculares com nível elevado de colesterol LDL iguais ou superiores a 3,5 mmol/L;</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/Home [acesso em 06/08/2025]</p>
HAS, França	<p>Avaliado em 2024</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprovada para uso em pacientes com risco cardiovascular muito alto, como terapia complementar a estatinas e/ou ezetimiba em casos de LDL-C não controlado adequadamente. • Em março de 2024, o Comitê de Transparência da HAS avaliou inclisirana para o manejo de hipercolesterolemia ou dislipidemia 	<p>Avaliado em 2024</p> <p>Recomendado</p> <p>A Agência recomenda a favor do reembolso apenas quando utilizado para tratamento de prevenção primária a adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica com adjuvante à dieta:</p>

	<p>mista em adultos como uma opção complementar ao tratamento com estatinas ou quando essas não são adequadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essa avaliação considerou seu benefício clínico (Service Médical Rendu - SMR) como "importante" para as indicações mencionadas, o que permite sua inclusão no sistema de reembolso pela saúde pública francesa. • O medicamento também recebeu um nível de melhoria do serviço médico (Amélioration du Service Médical Rendu - ASMR) que avalia sua vantagem em relação às opções já existentes no mercado. 	<p>em combinação com estatina ou outros medicamentos hipolipemiantes em pacientes que não conseguem atingir os níveis adequados de colesterol LDL com a dose máxima tolerada de estatina;</p> <p>isolado ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes em pacientes intolerantes com contra-indicação ao uso de estatinas;</p> <p><u>Haute Autorité de Santé - Home</u> <u>(has-sante.fr)</u> [acesso em 06/08/2025]</p>
IQWiG, Alemanha	<p>Avaliado 2024</p> <p>Indicação não recomendada para pacientes com hipercolesterolemia primária ou para prevenção secundária de doenças cardiovasculares. A decisão final sobre a recomendação e a inclusão no sistema de saúde da Alemanha cabe ao Comitê Conjunto Federal Alemão (G-BA).</p>	<p>Avaliado em 2021</p> <p>Não recomendado</p> <p>A empresa não apresentou dados para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista nos quais as opções dietéticas e farmacêuticas para redução de lipídios (exceto evolocumabe) foram esgotadas. Portanto, não há indícios de benefício adicional do inclisiran em comparação com o comparador. Portanto, um benefício adicional não foi comprovado.</p> <p><u>https://www.iqwig.de/en/</u> [acesso em 08/08/2025]</p>
AIFA, Itália	<p>Avaliado em 2021</p> <p>Indicação recomendada para pacientes com hipercolesterolemia primária ou para prevenção secundária de doenças cardiovasculares.</p>	<p>Avaliado em 2025</p> <p>Permite médicos prescreverem com reembolso os inibidores de PCSK9 (evolocumab, alirocumab e inclisirana) para o controle ideal da hipercolesterolemia em pacientes com LDL-C pouco responsivo ou intolerante à combinação estatina + ezetimiba, com idade até 80 anos. Conforme as diretrizes, os níveis de LDL-C devem ser reduzidos em 50% e mantidos <70 mg/dL se o eGFR</p>

		estiver entre 59–30 ml/min/1,73 m ² , ou <55 mg/dL se o eGFR for inferior a 30 ml/min/1,73 m ² https://www.aifa.gov.it/en/home [acesso em 08/08/2025]
INFARMED, Portugal	Avaliado em 2023 Aprovada para pacientes em prevenção secundária que não atingem as metas de LDL-C com tratamentos convencionais, especialmente aqueles em risco cardiovascular muito alto. Essa indicação permite o uso do medicamento como terapia adicional em combinação com estatinas e/ou ezetimiba	Informação não encontrada https://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/ [acesso em 08/08/2025]

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

10.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

10.3. Conclusões

Os pareceristas incluíram três estudos principais em sua análise: Ray et al. 2020 (ORION-10 e ORION-11) – algumas preocupações, Wright et al. 2024 (ORION-8) – alto risco de viés, e Koren et al. 2024 (VICTORION-INITIATE) – alto risco de viés, todos avaliando a eficácia e segurança da inclisirana em pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista com doença cardiovascular arteriosclerótica estabelecida ou alto risco. Para o desfecho de alteração percentual no LDL-colesterol, a meta-análise dos estudos mostrou uma diferença média de -51,23% (IC 95%: -55,13% a -47,33%) favorecendo o inclisirana em comparação ao placebo, com certeza da evidência classificada como MODERADA. A meta-análise para incidência de MACE (infarto, AVC, morte cardiovascular) mostrou um risco relativo de 0,99 (IC 95%: 0,85-1,16), indicando ausência de diferença estatisticamente

significativa entre inclisirana e placebo, com certeza da evidência BAIXA. Os eventos adversos mostraram um perfil de segurança semelhante entre inclisirana e placebo, com certeza da evidência MODERADA. Nos estudos ORION-10 e ORION-11, a incidência de eventos adversos graves foi similar entre os grupos (22,4% para inclisirana vs 26,3% para placebo e 22,3% para inclisirana vs 22,5% para placebo, respectivamente). A principal diferença foi a maior incidência de reações no local da injeção com inclisirana (2,6-4,7% para inclisirana vs 0,5-0,9% para placebo). No estudo ORION-8, com seguimento de longo prazo (média de 3,7 anos), 30,2% dos pacientes apresentaram eventos adversos sérios, 5,0% eventos fatais e 2,4% descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Nenhum dos estudos incluídos avaliou o desfecho qualidade de vida. Os resultados demonstram que a inclisirana é eficaz na redução do LDL-colesterol, com perfil de segurança comparável ao placebo, porém sem evidência suficiente para redução de eventos cardiovasculares maiores.

A análise de custo-efetividade comparou o medicamento Sybrava® (inclisirana 284 mg/1,5mL), tendo como comparador o tratamento padrão, representado pelas estatinas em dose toleradas em associação ou não com ezetimiba, para o tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes adultos com doença aterosclerótica estabelecida em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associadas ou não ao ezetimiba. O tratamento padrão é de uso domiciliar e não elegível ao rol de procedimentos e eventos da ANS. O estudo demonstrou que, ao longo da vida dos pacientes, Sybrava® (inclisirana) apresenta um custo incremental de R\$171.346 em comparação ao tratamento padrão (estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba), com um ganho incremental de 0,65 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQs). A Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) foi de R\$262.336 por AVAQ.

O impacto orçamentário utilizou outras fontes para a estimativa da população elegível e excluiu custos relacionados a eventos cardiovasculares por entenderem que a evidência sobre a eficácia do inclisirana na redução do risco destes eventos ainda está sob investigação. Com isso, estimou-se uma população média de cerca de 118 mil pacientes elegíveis ao tratamento por ano no caso base, dado obtido de um estudo realizado pelo proponente. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos foi de R\$ 2.224.448.657 (média anual de R\$ 444.889.731) e R\$ 6.027.538.298 (média anual de R\$ 1.205.507.659) nos cenários com difusão lenta e rápida, respectivamente.

12. REFERÊNCIAS

1. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*. 2021 Apr 8;18(10).
2. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2021 Oct 22;43(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9277652/>
3. Matías-Pérez D, Pérez-Santiago A, Sánchez Medina M, Alpuche Osorno J, García-Montalvo I. PCSK9 gene participates in the development of primary dyslipidemias. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2021 Jun 1;24(1):5–14.
4. Aneesha Thobani, Wenger NK. Dyslipidemia. Springer eBooks. 2022 Jan 1;177–91.
5. Harada PH, Miname MH, Benseñor IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: Sex and race matter. *The ELSA-Brasil. Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:273–7.
6. Fonseca HAR, Izar MCO, Drager LF, Pinto IM, Saraiva JFK, Ferreira JFM, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease at Community Clinics in the State of Sao Paulo, Brazil: Results from the Epidemiological Information Study of Communities. *Global Heart* [Internet]. 2023;18(1):24.
7. Kalwick M, Roth M. A Comprehensive Review of the Genetics of Dyslipidemias and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Nutrients* [Internet]. 2025 Feb 12;17(4):659–9.
8. Bello-Chavolla OY, Kuri-García A, Ríos-Ríos M, Vargas-Vázquez A, Cortés-Arroyo JE, Tapia-González G, et al. Familial Combined Hyperlipidemia: Current Knowledge, Perspectives, and Controversies. *Revista de investigación Clínica*. 2018 Oct 4;70(5).
9. Bilitou A, Were J, Farrer A, Rabe A, Ming SWY, Haq I, et al. Prevalence and Patient Outcomes of Adult Primary Hypercholesterolemia and Dyslipidemia in the UK: Longitudinal Retrospective Study Using a Primary Care Dataset from 2009 to 2019. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2022 Apr;Volume 14:189–203..
10. A Bilitou, Rabe A, L Inema, Alamgir G, Dunton K. The prevalence and patient outcomes of adult primary hypercholesterolaemia and dyslipidaemia in the UK: a longitudinal retrospective study using a primary care dataset from 2008 to 2018. *European Heart Journal* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jan 24];41(Supplement_2).
11. Ferrara P, Di Laura D, Cortesi PA, Mantovani LG. The economic impact of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia: A systematic review of cost of illness studies. Ferket B, editor. *PLOS ONE*. 2021 Jul 12;16(7):e0254631.

12. Aubry-de Maraumont T, Camacho-Cordero LM, Alva-Esqueda M, Hernández-Garduño AG, Guzmán-Caniupan JA, Carlos-Rivera F. Evaluación económica de evolocumab en pacientes con enfermedad cardiovascular de alto riesgo con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta no controlados. Cardiovascular and Metabolic Science [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 9];33(2):52–63. .
13. Dybiec J, Baran W, Bartłomiej Dąbek, Piotr Fularski, Ewelina Młynarska, Radzioch E, et al. Advances in Treatment of Dyslipidemia. International Journal of Molecular Sciences. 2023 Aug 27;24(17):13288–8..
14. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. Drugs. 2021 Feb;81(3):389–95.
15. Frampton JE. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2023 Mar 4;.
16. Nicholls, Hussein. Critical appraisal of laropiprant and extended-release niacin combination in the management of mixed dyslipidemias and primary hypercholesterolemia. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2010 Apr;183.

ANEXOS EXTERNOS

- *UAT 171 - Check list AE*
- *UAT 171 - Check list AIO*
- *UAT171 - Planilha AIO*
- *UAT 171 - Declaração Conflito*
- *UAT 171 - Resumo Executivo Língua Estrangeira*

Anexo. UAT [nº] - Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			X		
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.			X		
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.			X		

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
09	PARCIAL	Medida de efetividade foi estimada por meio de abordagem indireta.
10	PARCIAL	Referência citada como usada para obter estimativas de utilidade não apresenta os valores desagregados pelos estados de saúde que foram apresentados.
11	PARCIAL	Ajustes inflacionários dos custos obtidos em referências antigas foram relatados, mas não foram apresentados no dossiê.
18	PARCIAL	Falta de ajustes para heterogeneidade nas estimativas, que poderia ser apresentada em análise de subgrupo de pacientes.

Anexo. UAT 171 - *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				9
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				10
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				9
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				9
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				9
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				9
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				19

Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				19
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				19
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	x				19
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			x		10
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				14
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				14
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				14
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				14
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	

[illegible]

Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				X	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				30
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
12	Parcial	Alguns dos parâmetros empregados pelo proponente para estimar a população elegível foram considerados inadequados.

Anexo. UAT [nº] - Declaração de potenciais conflitos de interesses.

Nome da tecnologia e indicação clínica	
1. Você já aceitou de alguma instituição, que pode ser beneficiada ou prejudicada financeiramente pela análise técnica da tecnologia, algum dos benefícios abaixo?	
<ul style="list-style-type: none"> • Reembolso por comparecimento a eventos relacionados à tecnologia • Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino • Financiamento para redação de artigos ou editoriais • Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área • Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe • Algum outro benefício financeiro 	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa, de alguma forma, ser beneficiada ou prejudicada pela análise técnica da tecnologia?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada à proposta em análise?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da tecnologia em análise?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na análise técnica da tecnologia?	
<ul style="list-style-type: none"> • Instituição privada com ou sem fins lucrativos • Organização governamental ou não governamental • Produtor, distribuidor ou detentor de registro • Partido político • Comitê, sociedade ou grupo de trabalho • Outro grupo de interesse 	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico com a análise técnica da tecnologia?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados com a análise técnica da tecnologia?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
10. Sua família ou pessoas que mantenham relações próximas possui(em) alguns dos conflitos de interesse listados acima?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor especificar: <hr/> <hr/> <hr/>	
Nome: _____	

Confirmo que todas as informações declaradas são verdadeiras e completas. Comprometo-me a informar se houver qualquer mudança em alguma das questões deste formulário que possa influenciar o interesse durante o desenvolvimento das atividades.

Data: _____

Assinatura: _____

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas (Apêndice A: Modelo de declaração de potenciais conflitos de interesses). Brasília, Ministério da Saúde, 2016. (adaptado).

Anexo. UAT [nº] - Resumo executivo em outros idiomas (inglês e espanhol)

[Traduzir a versão dos pareceristas do resumo executivo para os idiomas inglês e espanhol, conforme indicado abaixo.]

EXECUTIVE SUMMARY

STRUCTURED RESEARCH QUESTION (PICO ACRONYM)
MAIN FINDINGS
ECONOMIC ASSESSMENT
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
BUDGET IMPACT
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
INTERNATIONAL EXPERIENCE
FINAL CONSIDERATIONS

RESUMEN EJECUTIVO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ESTRUCTURADA
RESULTADOS PRINCIPALES
EVALUACIÓN ECONÓMICA
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
IMPACTO PRESUPUESTARIO
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
EXPERIENCIA INTERNACIONAL

CONSIDERACIONES FINALES