

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Inclisirana para o tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes doença aterosclerótica, 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 (UAT 171)

No dia 21 de outubro de 2025, na 45ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o – *Inclisirana para o tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes doença aterosclerótica, 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.*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Novartis Biociências SA, seguida da apresentação de contraponto pelo representante da Unimed do Brasil, Retina Brasil, Associação Médica Brasileira (AMB) e Instituto Lado a Lado. Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Unimed do Brasil recomenda preliminarmente pela não incorporação de inclisirana conforme a UAT171, em razão da ausência de estudos que tenham avaliado desfechos clínicos de interesse para o paciente como redução de eventos cardiovasculares, hospitalizações e mortes. Os desfechos estudados foram apenas a redução de LDL. Quanto à população elegível para inclisirana, os dados do funil epidemiológico apresentados pela fabricante nos parecem muito subestimados, o que leva consequentemente à subestimação do impacto orçamentário incremental. Aplicando as frequências mais altas de não respondedores às estatinas + ezetimiba encontradas em estudos brasileiros para a nossa população chega-se a valores elevadíssimos da ordem dos bilhões de reais de IO. Esse ponto é especialmente importante no cenário da saúde suplementar no qual a terapêutica para a

hipercolesterolemia nas 1as linhas de tratamento não é ofertada pelos convênios por serem estes, produtos orais e, assim os beneficiários dos planos de saúde dependem da aquisição direta desses medicamentos com recursos do próprio bolso ou da busca dos medicamentos necessários nos ambulatórios do SUS com todos os desafios para a continuidade de seu cuidado;

- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) e Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (Fenaseg/FenaSaúde) acompanham a posição desfavorável da Unimed do Brasil;
- Associação Brasileira de Planos de Saúde / Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/Sinamge): pela ausência de evidências clínicas sobre morbimortalidade cardiovascular, curto tempo de seguimento e ICER elevado desproporcional aos benefícios comprovados pelas evidências apresentadas, somos desfavoráveis a incorporação nesse momento;
- Associação Brasileira de Planos Odontológicos - Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOOG): acompanhamos posicionamento desfavorável da Unimed e da Abramge;
- Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Federação Brasileira de Hospitais (FBH), Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), juntamento com a Associação Médica Brasileira (AMB), endossam a posição da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), sendo favoráveis à incorporação da tecnologia UAT 171;
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) é desfavorável à incorporação do inclisirana no tratamento da hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista nesse momento. Os estudos existentes ainda não são capazes de demonstrar resultados /impactos clínicos, pois se baseiam em desfechos substitutos. Logo, ainda há incerteza quanto à eficácia clínica. Trata-se de uma doença muito prevalente e o IO sobre a saúde suplementar seria significativo. Portanto, sugerimos aguardar por dados adicionais para revisitar o tema;
- O Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do Estado do RJ (NUDECON/RJ), o Conselho Federal de Farmácia (CFF) e o Conselho Federal de Odontologia (CFO) e o Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome (MDS) são favoráveis à incorporação da UAT 171;
- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - UAT 171 - Recomenda-se a incorporação da inclisirana no Rol da ANS, restrita a pacientes com DCVA estabelecida, com histórico de infarto, revascularização ou estenose coronariana 70 com níveis de LDL C 100 mg/dL apesar do uso de estatinas na dose máxima tolerada, associadas ou não ao ezetimiba conforme critérios definidos na Diretriz de Utilização (DUT).

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

Inclisirana (Sybrava®) no 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

Drº EDUARDO LIMA – CRM-SP 118406/RQE 48050

Doutor em Cardiologia e Professor Colaborador da FMUSP
Head Nacional de Cardiologia Grupo Américas

Drª IONE OLIVEIRA – CRF-RJ 10794

Doutora em Saúde Coletiva e Profª Colaboradora da UFMG
Gerente Acesso Novartis Biociências

UAT Nº. 171

São Paulo, 21 de outubro de 2025

Conflito de Interesses

Drº EDUARDO LIMA – CRM-SP 118406

Doutor em Cardiologia e Professor Colaborador da FMUSP
Head Nacional de Cardiologia Grupo Américas

De acordo com a Resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina (CFM) e RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), declaro que atuo como:

Ser conferencista/palestrante em eventos patrocinados pela Novartis Biociências S.A

Drª IONE OLIVEIRA – CRF-RJ 10794

Doutora em Saúde Coletiva e Profª Colaboradora UFMG

Declaro para os devidos fins que atuo como:

Gerente de Acesso e Farmacoeconomia na Novartis Biociências S.A

Motivação para apresentação da proposta de incorporação da inclisirana¹⁻¹²



O LDL-C é o principal fator de risco para o desenvolvimento da **placa aterosclerótica nas artérias coronárias**, sendo a Doença Arterial Coronariana (DAC) e sua manifestação aguda (Síndrome Coronariana Aguda), a **principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo**¹⁻⁴.



Destes pacientes, 25% sofrem um novo infarto em 10 meses⁵. Pacientes com LDL-C \geq 100 mg/dL possuem um risco ainda maior se comparado a pacientes < 100 mg/dL^{6,7,8}



Pacientes em prevenção secundária oneram 2x mais o sistema de saúde⁹ quando comparados à prevenção primária. Os custos do tratamento agudo e crônico (procedimentos) são elevados⁹ e vão exceder 9 bilhões (apenas com DAC)¹⁰



Tratamentos orais com estatinas e/ou outros hipolipemiantes são insuficientes para pacientes de risco muito alto¹¹ que persistem com $LDL-C \geq 100 \text{ mg/dL}$, os quais podem obter maiores benefícios dessa redução^{6,7,8}



Não há alternativa terapêutica para redução do LDL-C disponível no rol da ANS¹². Inclisirana, associada às estatinas e/ou ezetimiba oferece uma redução sustentada de LDL-C¹³, com posologia que propicia adesão¹¹

Proposta de Incorporação de Inclisirana

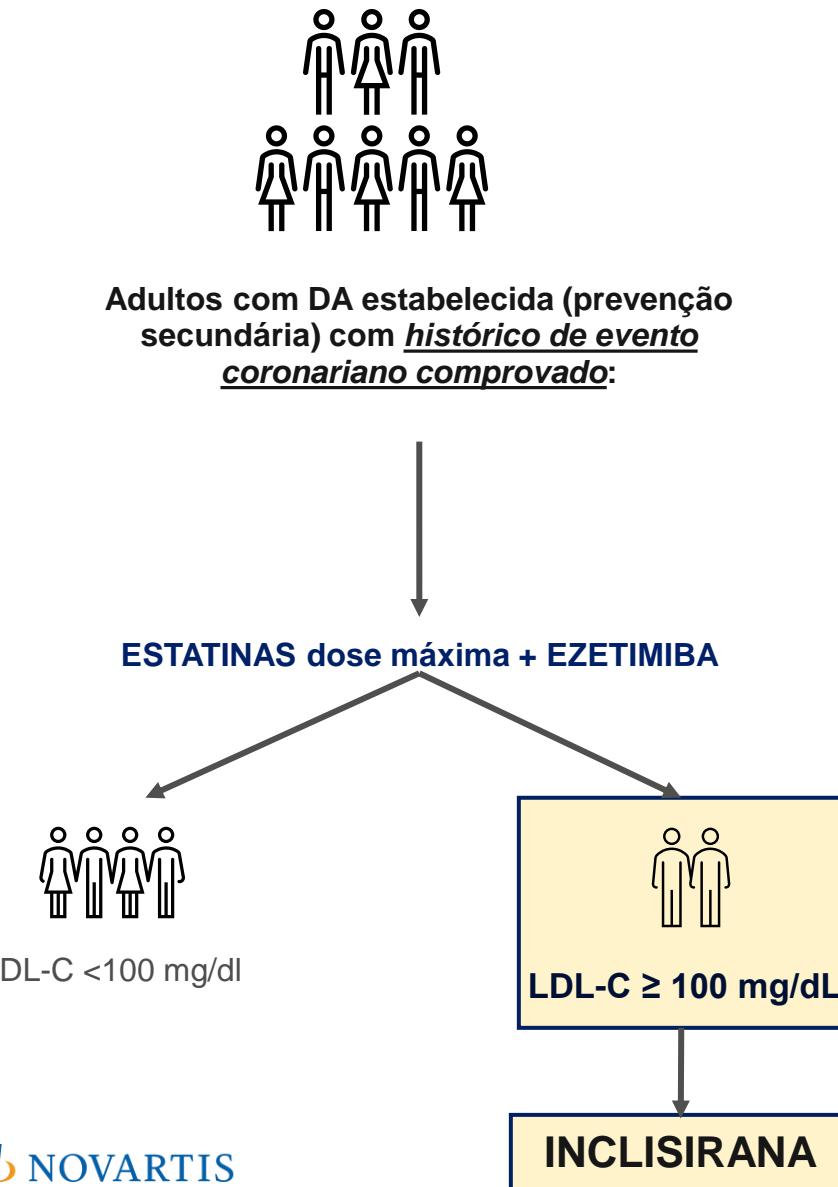
Sugere-se que a inclisirana seja adicionada na Diretriz de Utilização (DUT) 158: TERAPIA MEDICAMENTOSA INJETÁVEL AMBULATORIAL com a seguinte redação:

Redação da DUT Proposta:

Inclisirana

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 cirúrgica ou percutânea ou estenose coronariana $> 70\%$, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba e que persistem com medida sérica de LDL-C $\geq 100 \text{ mg/dL}$.

Fluxograma da Linha de Cuidado



Fluxograma da Linha de Cuidado – Manejo Clínico da Doença

Fluxograma proposto de para o tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes adultos com doença aterosclerótica estabelecida com a inclusão da cobertura para inclisirana na DUT 158

Pacientes adultos com *doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida*, com histórico de *infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana $>70\%$ (evidenciados por imagem)* e *hipercolesterolemia primária* (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista

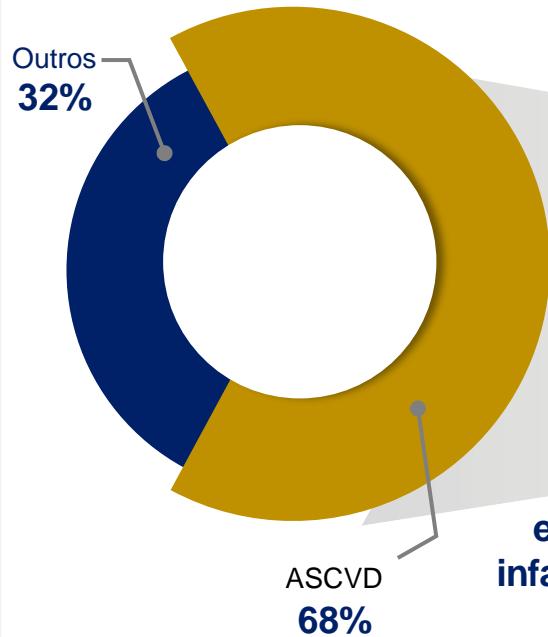
Utilização de *estatinas em dose máxima tolerada* (preferencialmente as de alta potência) associadas preferencialmente ao ezetimiba

Medida sérica de *LDL-C ≥ 100 mg/dL*

Adição de *Inclisirana 284 mg/1,5mL*

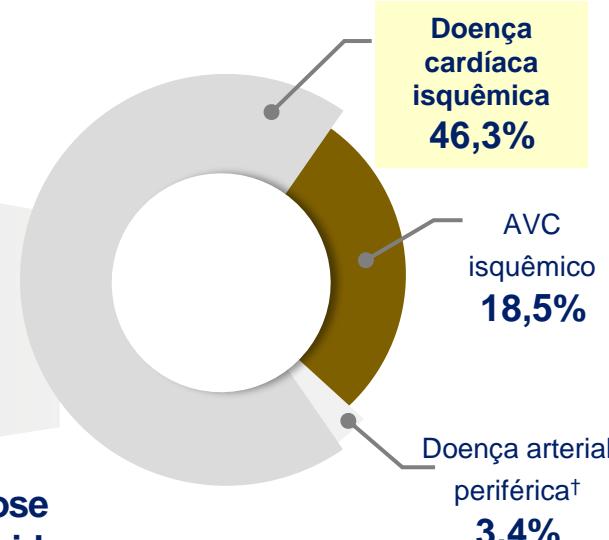
A Doença Aterosclerótica (DA) é a principal causa de mortalidade por doença cardiovascular¹

Global: 19,4 milhões de óbitos CV (2021)¹




A DA é a principal causa de morbidade e mortalidade por doenças CV¹


Nos últimos 60 segundos, ~39 pessoas com aterosclerose em todo o mundo faleceram devido a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico^{2,3*}



Brasil⁴

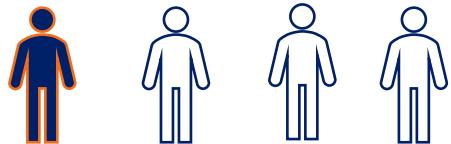


Taxas padronizadas por idade de doenças CV em 2021 (por 100.000):



*Nota: esse cálculo foi obtido utilizando a taxa de óbito de 2013 para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, conforme relatado por Barquera S et al, e a população global de 2024, conforme relatado pelo Worldometer (referência 3). [†]Doença arterial periférica nas extremidades inferiores.
DA: Doença Aterosclerótica; CV, cardiovascular; IM, infarto do miocárdio.

Impacto da Doença Aterosclerótica de Origem Coronariana¹⁻⁴

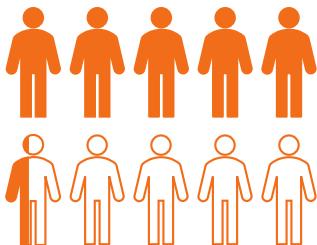


1 em cada 4 pacientes jovens com síndrome coronariana aguda (SCA) sofrem **reinfarto em 10 meses**¹



As DCV é uma das principais causas de **aposentadorias precoces**, destacando-se o AVC, a IC e a **DAC** (2015-2023)²

Redução da qualidade de vida após eventos cardiovasculares:^{3,4}



52%

Pós IAM apresentam **redução** da qualidade de vida³
Sentimento de **incapacidade** para retorno ao trabalho, é importante causa de queda da QV⁴

Custos indiretos totais estimados no Brasil entre 2025-2029 superam R\$ 21 bilhões⁵

Morte Precoce

Absenteísmo

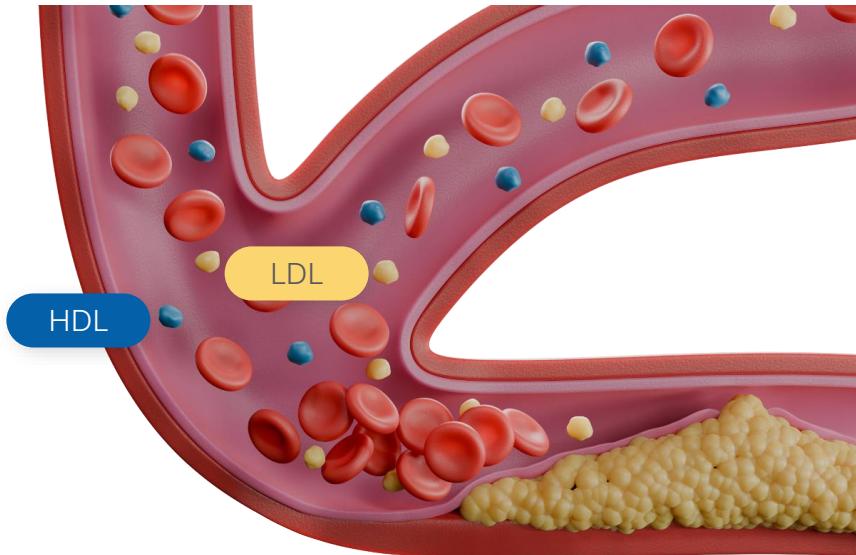
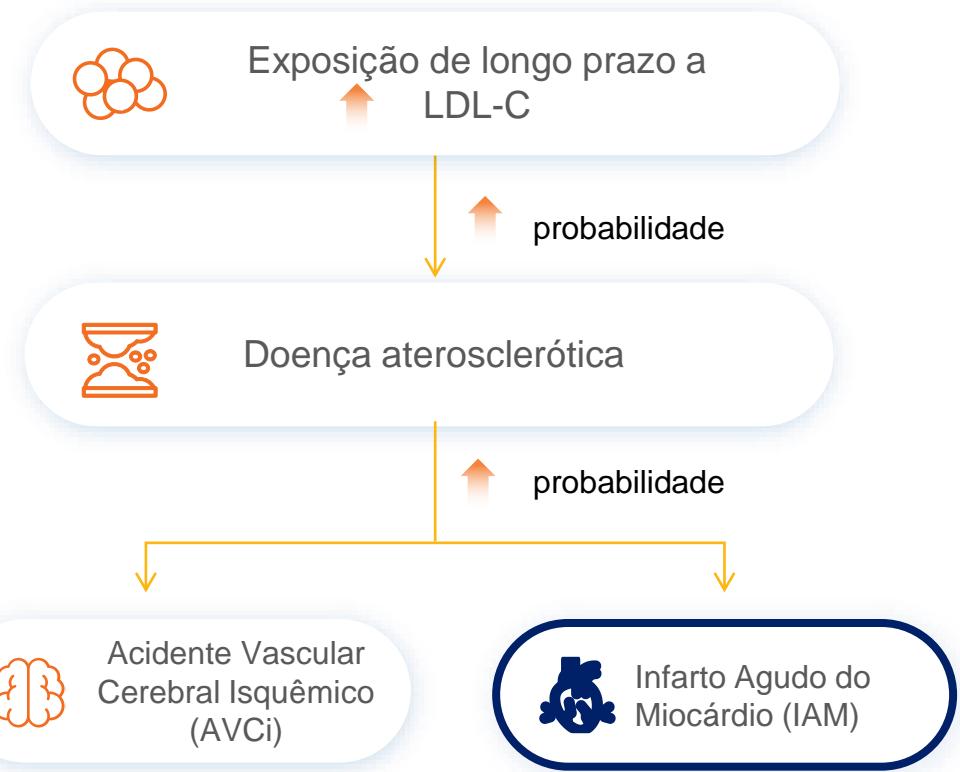
Aposentadorias Precoces



Custos diretos totais estimados no período 2025-2029 somente com *Doença Arterial Coronariana* superam R\$ 9 bilhões

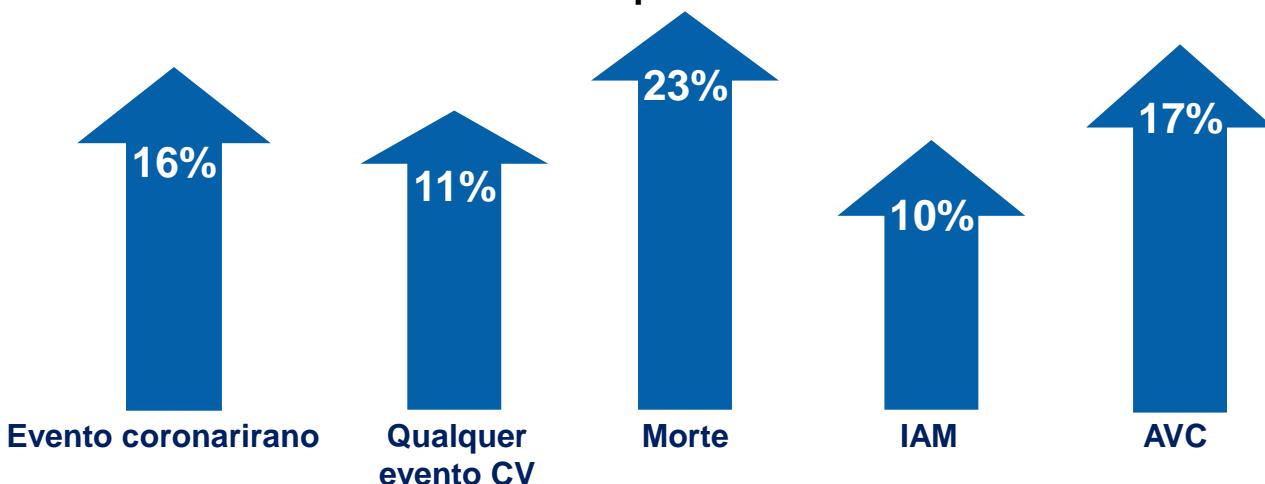
1. Soeiro AM, Fernandes FL, Soeiro MCFA, et al. Características clínicas e evolução em longo prazo de pacientes jovens com síndrome coronariana aguda no Brasil. EINSEinstein. 2015;13(3). 2. Ministério da Previdência Social. Base de Dados Históricos da Previdência Social. Disponível em: <https://www3.datasus.gov.br/scripts/saudeweb.cgi>. 3. Fiorin BH, Moreira RSL, Lopes AB, et al. Quality of life assessment after acute myocardial infarction. Rev Rene. 2020;21:e44265. 4. Uhlmann et al. 2018. Retorno ao trabalho de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda. Rev Bras Saude Ocup 2019;44:e10. 5. Artigo submetido e aceito na revista BMC Public Health. Encontra-se em revisão final. Acesso em 23/05/2025 Bigoni, A, Oliveira, IAG, Torres, L, Padula, AC, et al. Costs Related to Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Brazil: Analysis From the Perspective of the Society. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-6303694/v1>

A DA é uma doença crônica e progressiva, intimamente relacionada à exposição ao LDL-C^{1,2} e à sua variabilidade sérica^{3,4}.



Uma baixa variabilidade do LDL-C a longo prazo está associada a um menor risco de doença cardiovascular^{3,4}

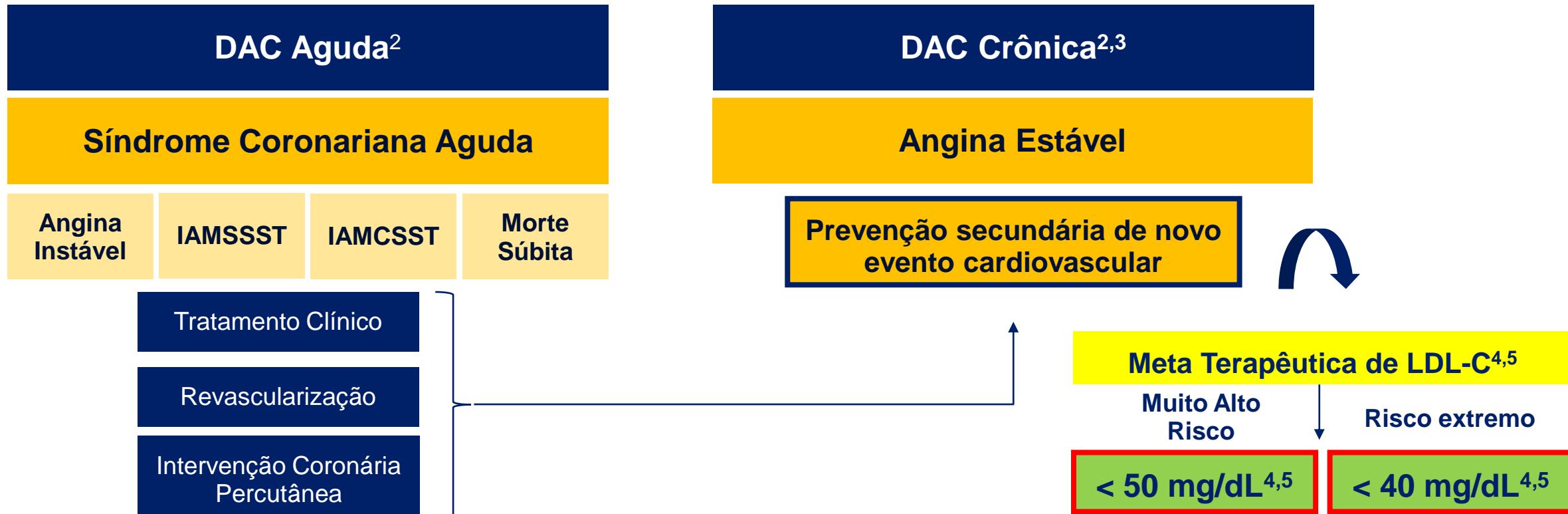
Para cada aumento de 1 desvio padrão na variabilidade do LDL-C



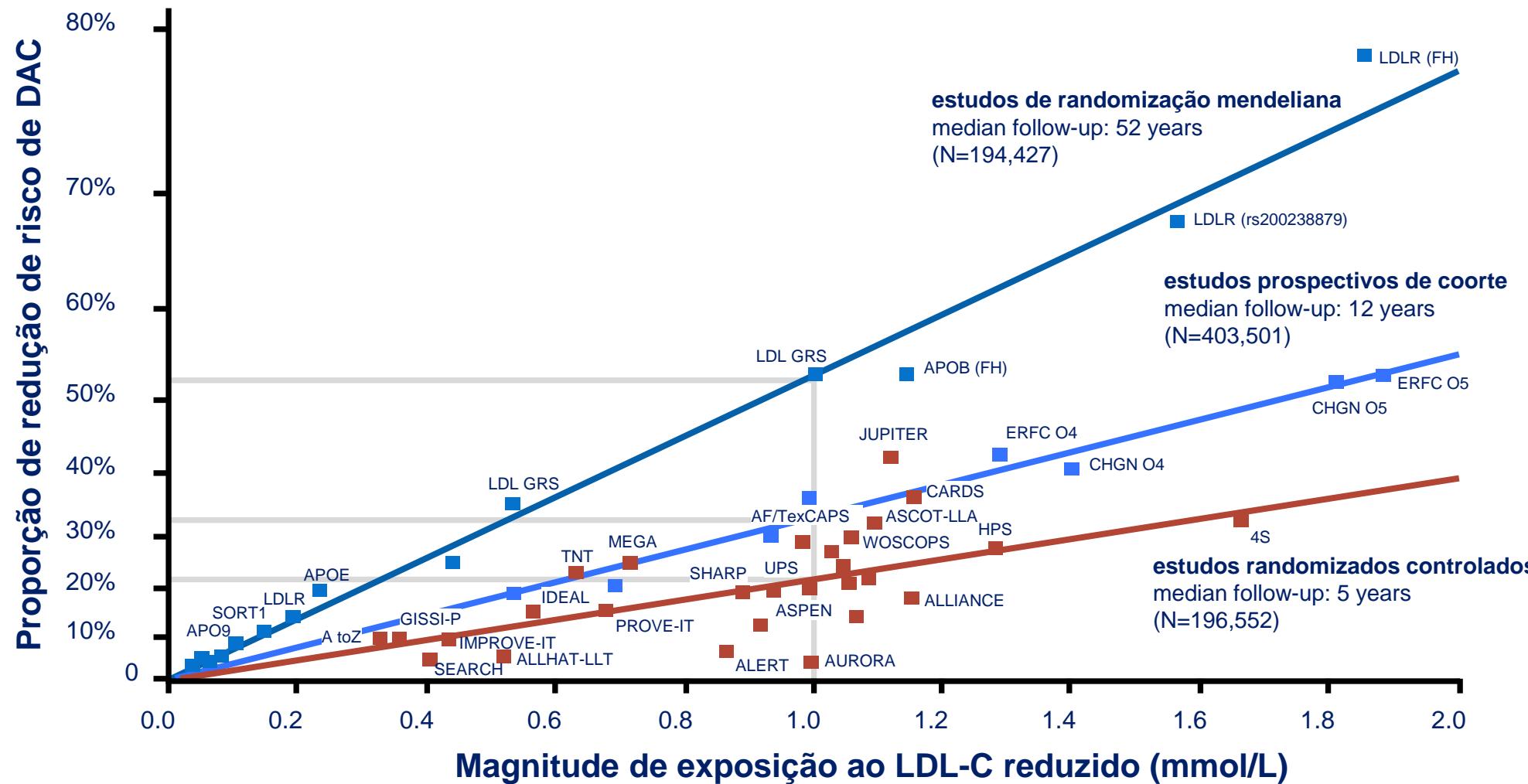
Aumento de eventos cardiovasculares associados a cada aumento significativo na variabilidade do LDL-C (medido por 1 desvio padrão)

Prevenção secundária em pacientes com DAC

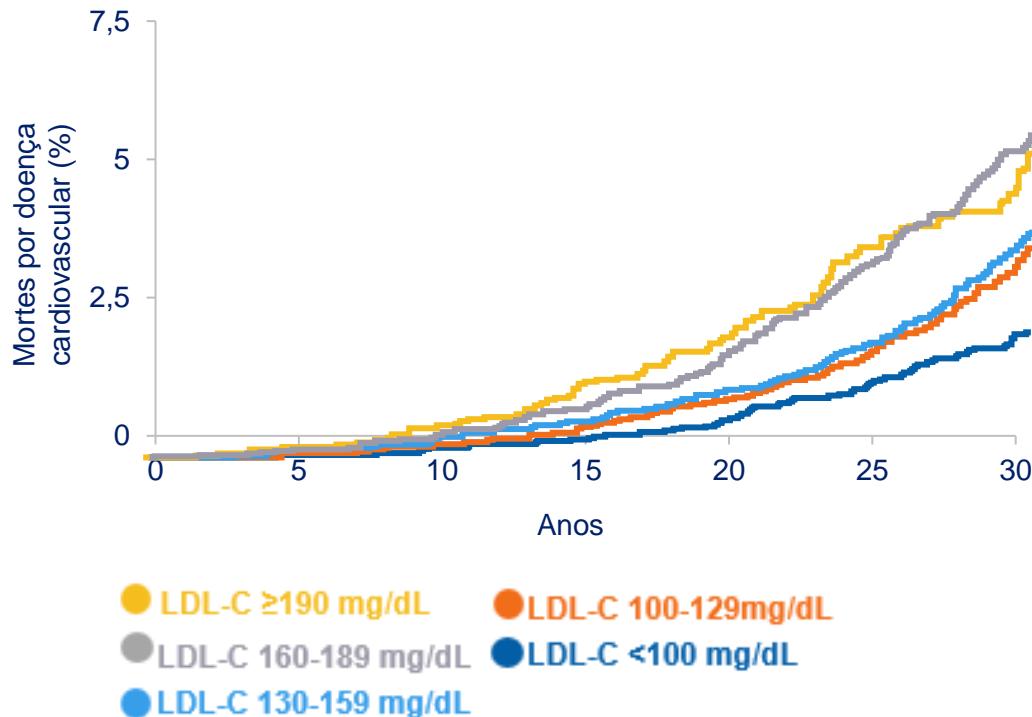
A DAC pode ser aguda ou crônica e envolve a obstrução do fluxo sanguíneo *nas artérias coronárias* em função do *acúmulo de placas ateroscleróticas*¹.



A relação entre DAC & Exposição ao LDL-C é a relação mais bem estabelecida na literatura¹. Quanto menor o LDL-C, menor é o risco¹



Quanto maior o LDL-C, maior é o risco de morte e maiores benefícios clínicos são observados quando $LDL-C \geq 100 \text{ mg/dL}$ ^{1,2,3}



Fonte: adaptado de 1. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2018;138(21):2315-25.

Tabela 1 – NNT em 5 anos para prevenir um evento cardiovascular (CV) em indivíduos com “alto risco CV” e “muito alto risco CV”, já tratados com estatinas de alta potência, ao adicionar inibidor de PCSK9 (I-PCSK9)

LDL-C inicial	Redução do LDL-C em 50% com I-PCSK9		Redução do LDL-C em 65% com I-PCSK9
	Alto risco (risco de DCVA em 10 anos de 20-29%)	Muito alto risco (risco de DCVA em 10 anos $\geq 30\%$)	
190	19	13	15
160	23	15	18
130	28	19	22
100	37	25	28
70	53	35	40
Muito alto risco (risco de DCVA em 10 anos $\geq 30\%$)			
190	13	13	10
160	15	15	12
130	19	19	15
100	25	25	19
70	35	35	27

LDL-C: low-density-lipoprotein cholesterol; PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; DCVA: doença cardiovascular aterosclerótica. Tabela adaptada com permissão de Elsevier.¹⁶

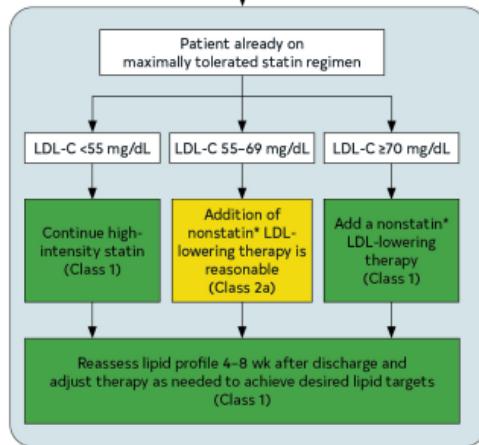
Fonte: 1. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2018;138(21):2315-25. 2. Robinson, JG, Jayanna, MB, Merz, NB, Stone, NJ. Clinical implications of the log linear association between LDL-C lowering and cardiovascular risk reduction: Greatest benefits when LDL-C $>100 \text{ mg/dL}$. *Plos One*, 2020. v (15): 10: e0240166. 3. Behr et al. Indicações do Uso de Inibidores da PCSK9 em Pacientes com Alto Risco e Muito Alto Risco Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(1):104-108.

Inclisirana é recomendada em diferentes diretrizes clínicas no tratamento da hipercolesterolemia em pacientes de muito alto risco cardiovascular/risco extero

Diretrizes Americanas¹

< 55 mg/dL

Síndrome Coronariana Aguda



Terapias hipolipemiantes: ezetimiba, inibidores da PCSK9 (alirocumabe, evolocumabe, **inclisirana**) e/ou ácido bemedóico

Diretrizes Brasileiras (2025)²

< 50 mg/dL

Muito Alto Risco

< 40 mg/dL

Risco extremo



Uso de medicamentos que atuam na PCSK9 (**INCLUINDO INCLISIRANA**) para pacientes em tratamento *otimizado com estatinas na dose máxima tolerada*, associado ou não a outros hipolipemiantes, sendo ferramenta *still* especialmente relacionada à adesão

Diretrizes Européias³

< 55 mg/dL

< 40 mg/dL

Risco Muito Alto

Risco Extremo

Inclisirana é considerada uma alternativa ao uso dos inibidores da PCSK9 (alirocumabe, evolocumabe)

Em pacientes de muito alto risco (meta < 50 mg/dL) e risco extremo (meta < 40 mg/dL) é recomendada uma redução de LDL-C \geq 50%¹

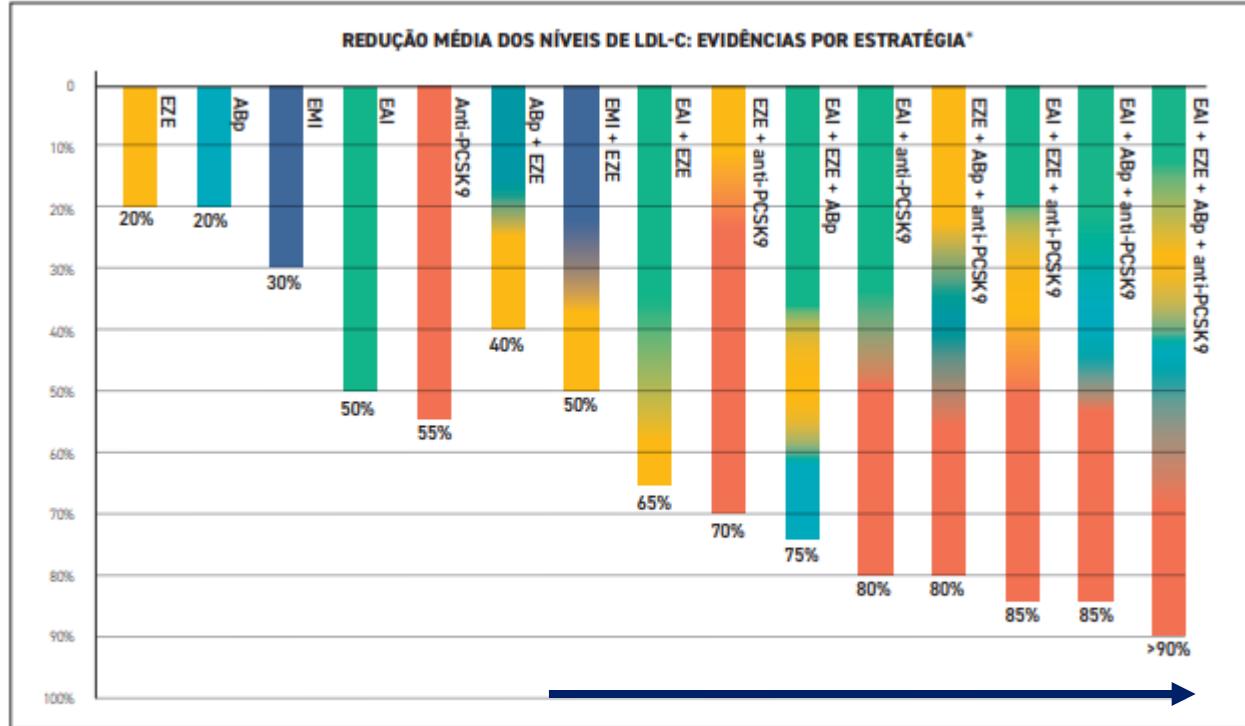
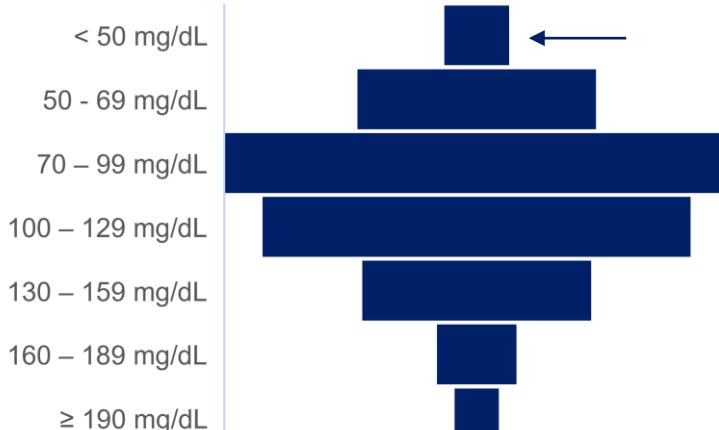


Figura 7.2 – Eficácia da terapia hipolipemiante na redução do LDL-c.⁷⁸ EMI: estatina de moderada intensidade; EAI: estatina de alta intensidade; EZE: ezetimiba; ABp: ácido bempedoico; anti-PCSK9: terapia anti-proteína convertase subtilisina/queuoxina tipo 9. *Valores aproximados.

- **Estatina de alta potência + Ezetimiba:** Redução de LDL-c de até 65%, sendo uma estratégia amplamente recomendada em pacientes de alto risco.
- **Estatina de alta potência + Ezetimiba + anti-PCSK9:** Reduções superiores a 85%, representando o regime mais potente disponível atualmente.
- **Estatina de moderada potência + Ezetimiba:** Quando estatina de alta potência não é tolerada, a combinação de estatina de intensidade moderada com ezetimiba pode alcançar reduções de 20–25% adicionais.
- **Estatina de moderada potência + ácido bempedoico + Ezetimiba:** Alternativa eficaz para pacientes intolerantes a estatinas de alta intensidade, com reduções de até 60%.
- **Ácido bempedoico + Ezetimiba + anti-PCSK9:** Estratégia não estatínica que pode atingir reduções superiores a 75%, especialmente útil em casos de intolerância ou contraindicação ao uso de estatinas.

Menos de 5% dos pacientes em prevenção secundária atingem a meta recomendada de LDL-C¹

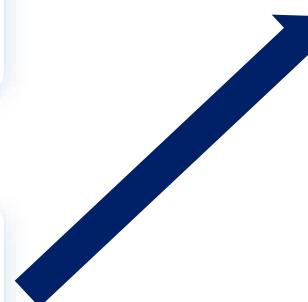
Apenas 4,1% atingiram a meta de LDL-C¹



Nem todos os pacientes com DAC **recebem tratamento com estatinas**²



Perfil prescritivo **dissociado das diretrizes** médicas³



Otimização do tratamento
Estatinas de alta potência e associação ao ezetimiba⁴



A adesão ao tratamento hipolipemiante é desafiador⁵



Potência limitada das terapias orais⁴

Inclisirana é segura e eficaz na prevenção secundária¹



Mecanismo Ação

Inclisirana é um medicamento anti-PCSK9 que, em combinação com estatina em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba, oferece uma **redução sustentada do LDL-C em 52,6% em pacientes com DA^{1,2}**

Com afinidade pelo RNA mensageiro da PCSK9, inclisirana **promove a inibição do RNA responsável pela tradução dessa proteína^{2,3}** PCSK9 é a proteína responsável pelo aumento dos níveis séricos de LDL-C²



Comodidade Posológica

Inclisirana é um **siRNA injetável** (SC), com posologia simples: dose inicial + 3 meses, depois semestral²



Adesão

Recomendado como ferramenta útil na adesão⁶



Administração

Deve ser administrado por profissional de saúde²



Armazenamento

Não é um imunobiológico e não necessita de refrigeração³



Registro

ANVISA³, EMA⁴ & FDA⁵

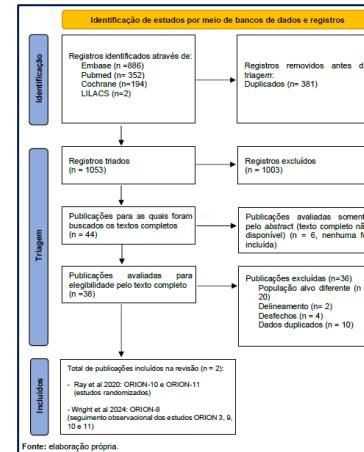
Revisão Sistemática da Literatura 1

Síntese da Evidência

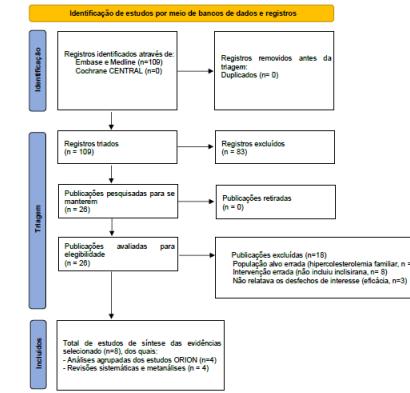
Pergunta de pesquisa: Inclisirana é eficaz e segura no tratamento da hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista em pacientes adultos com doença aterosclerótica estabelecida com histórico prévio de infarto agudo do miocárdio, revascularização ou estenose coronariana > 70%, que estejam em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associadas ou não a ezetimiba, para a redução sustentada do LDL-C e para a redução de risco de eventos cardiovasculares maiores?

P	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
I	Inclisirana
C	Terapia Padrão (estatinas em dose máxima tolerada associadas ou não ao ezetimiba)
O	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 cardiovasculares maiores (IAM fatal ou não fatal; AVC fatal ou não fatal)
T	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

Condução da RS de acordo com as *diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde*



Incluídos: duas publicações, envolvendo 3 estudos



Incluídos: 4 análises agrupadas e 4 revisões sistemáticas

Estudos com pacientes em prevenção secundária ORION 10 e ORION 11

Estudos multicêntricos, duplo cego, randomizados, controlados por placebo

Tratamentos por 18 meses (540 dias)¹⁻²

Doença Cardíaca Coronariana: histórico de IAM, revascularização (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana > 70%

ORION-10¹

Doença cardiovascular
aterosclerótica²

Pacientes com doença cardiovascular
aterosclerótica e LDL ≥ 70 mg/dL
(n=1.561)

Inclisirana
(n=781)

Placebo
(n=780)

ORION-11¹

Pacientes em prevenção secundária e risco
equivalente de doença aterosclerótica³

Pacientes em prevenções secundária de alto risco
ou risco equivalente
(n=1617)

Inclisirana
(n=810)

Placebo
(n=807)

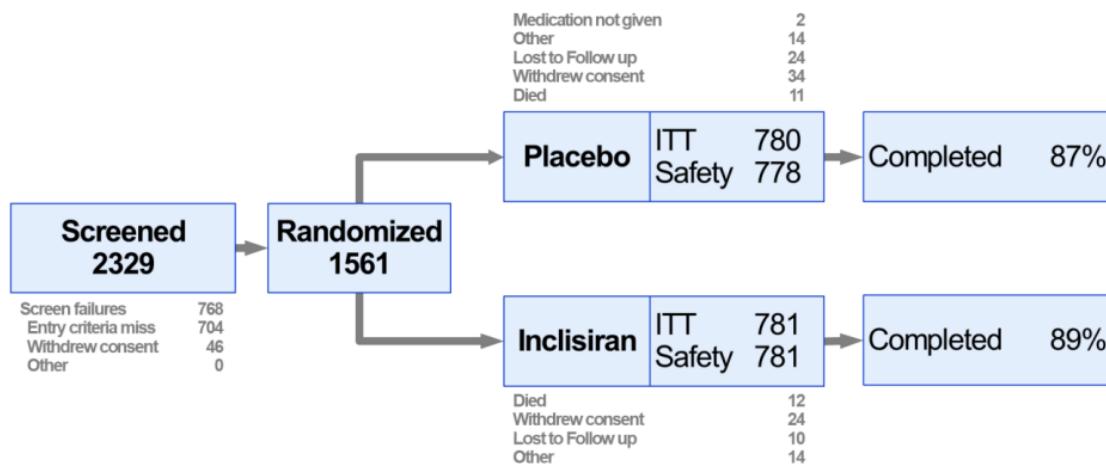
População ASCVD: pacientes com doença aterosclerótica,
incluindo doença cardíaca coronariana, cerebrovascular e
doença periférica, média de **66,4 anos**, média LDL-C **104,5**
mg/dL

População: pacientes com doença aterosclerótica, **incluindo**
doença cardíaca coronariana, cerebrovascular e doença
periférica (> 70 mg/dL) & Risco Equivalente (LDL ≥ 100 mg/dL),
média de **66,4 anos**, média LDL-C **107,2 mg/dL**

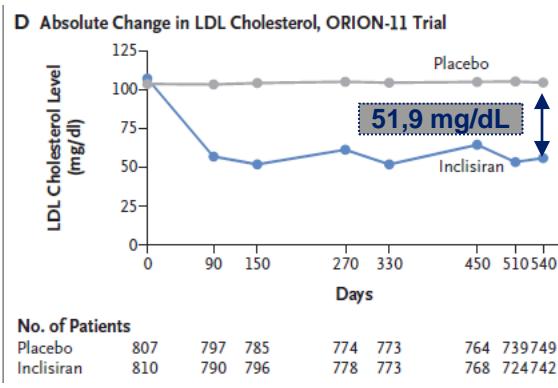
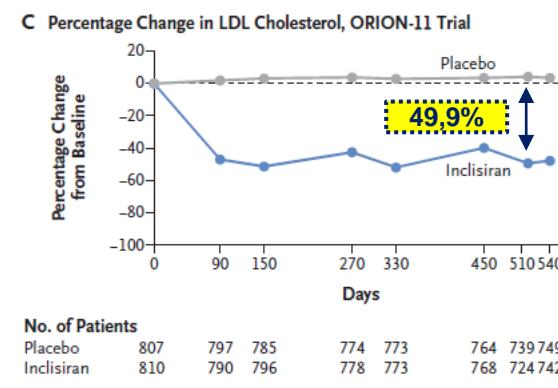
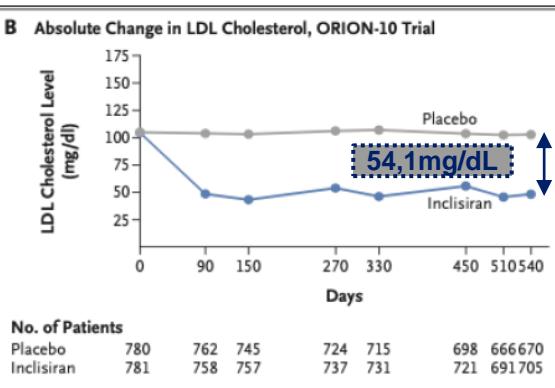
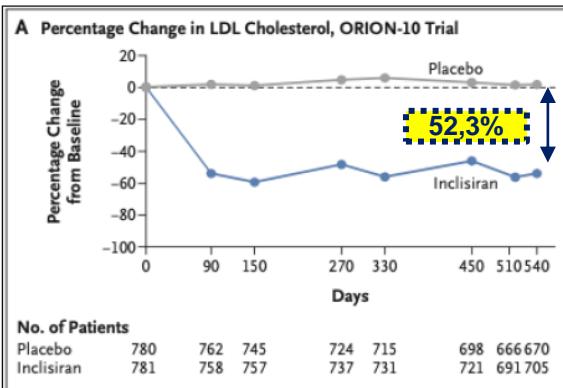
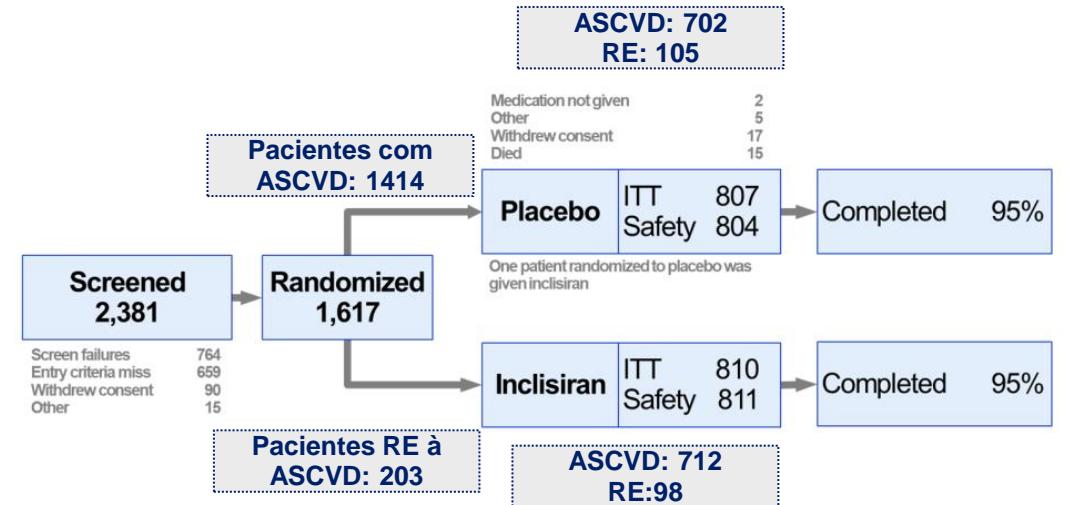
Eficácia ORION 10 & 11

Inclisiran apresentou eficácia na redução sustentada do LDL-C

ORION 10¹



ORION 11¹



Segurança ORION 10 & 11

Inclisirana foi bem tolerada e apresentou segurança equiparada ao placebo, exceto no que tange à *reações no local da injeção*¹

Variable	ORION-10 Trial			ORION-11 Trial		
	Inclisiran (N=781)	Placebo (N=778)	Risk Ratio (95% CI)	Inclisiran (N=811)	Placebo (N=804)	Risk Ratio (95% CI)
	no. of patients (%)		no. of patients (%)			
Adverse events						
≥1 Adverse event	574 (73.5)	582 (74.8)	1.0 (0.9–1.0)	671 (82.7)	655 (81.5)	1.0 (0.9–1.1)
≥1 Event leading to discontinuation of inclisiran or placebo	19 (2.4)	17 (2.2)	1.1 (0.6–2.1)	23 (2.8)	18 (2.2)	1.3 (0.7–2.3)
Serious adverse events						
≥1 Serious adverse event	175 (22.4)	205 (26.3)	0.9 (0.7–1.0)	181 (22.3)	181 (22.5)	1.0 (0.8–1.2)
Death	12 (1.5)	11 (1.4)	1.1 (0.5–2.4)	14 (1.7)	15 (1.9)	0.9 (0.4–1.9)
Death from cardiovascular causes	7 (0.9)	5 (0.6)	1.4 (0.4–4.4)	9 (1.1)	10 (1.2)	0.9 (0.4–2.2)
Cancer-related death	1 (0.1)	3 (0.4)	0.3 (0.0–3.2)	3 (0.4)	3 (0.4)	1.0 (0.2–4.9)
New, worsening, or recurrent cancer	26 (3.3)	26 (3.3)	1.0 (0.6–1.7)	16 (2.0)	20 (2.5)	0.8 (0.1–1.5)
Other cardiovascular adverse events						
Prespecified exploratory cardiovascular end point [†]	58 (7.4)	79 (10.2)	0.7 (0.5–1.0)	63 (7.8)	83 (10.3)	0.8 (0.6–1.0)
Fatal or nonfatal myocardial infarction	20 (2.6)	18 (2.3)	1.1 (0.6–2.1)	10 (1.2)	22 (2.7)	0.5 (0.2–0.9)
Fatal or nonfatal stroke	11 (1.4)	7 (0.9)	1.6 (0.6–4.0)	2 (0.2)	8 (1.0)	0.2 (0.1–1.2)

Injection-site adverse events [‡]						
	Any reaction	Mild	Moderate	Severe	Persistent	
Any reaction	20 (2.6)	7 (0.9)	2.9 (1.2–6.7)	38 (4.7)	4 (0.5)	9.4 (3.4–26.3)
Mild	13 (1.7)	7 (0.9)	1.9 (0.7–4.6)	23 (2.8)	3 (0.4)	7.6 (2.3–25.2)
Moderate	7 (0.9)	0	—	15 (1.8)	1 (0.1)	14.9 (2.0–112.3)
Severe	0	0	—	0	0	—
Persistent	0	0	—	0	0	—
Frequent adverse events[§]						
Diabetes mellitus	120 (15.4)	108 (13.9)	1.1 (0.9–1.4)	88 (10.9)	94 (11.7)	0.9 (0.7–1.2)
Nasopharyngitis	—	—	—	91 (11.2)	90 (11.2)	1.0 (0.8–1.3)
Bronchitis	46 (5.9)	30 (3.9)	1.5 (1.0–2.4)	—	—	—
Dyspnea	39 (5.0)	33 (4.2)	1.2 (0.7–1.9)	—	—	—
Hypertension	42 (5.4)	42 (5.4)	1.0 (0.7–1.5)	53 (6.5)	54 (6.7)	1.0 (0.7–1.4)
Upper respiratory tract infection	39 (5.0)	33 (4.2)	1.2 (0.7–1.9)	52 (6.4)	49 (6.1)	1.1 (0.7–1.5)
Arthralgia	—	—	—	47 (5.8)	32 (4.0)	1.5 (0.9–2.3)
Osteoarthritis	—	—	—	32 (3.9)	40 (5.0)	0.8 (0.5–1.2)
Back pain	39 (5.0)	39 (5.0)	1.0 (0.6–1.5)	—	—	—

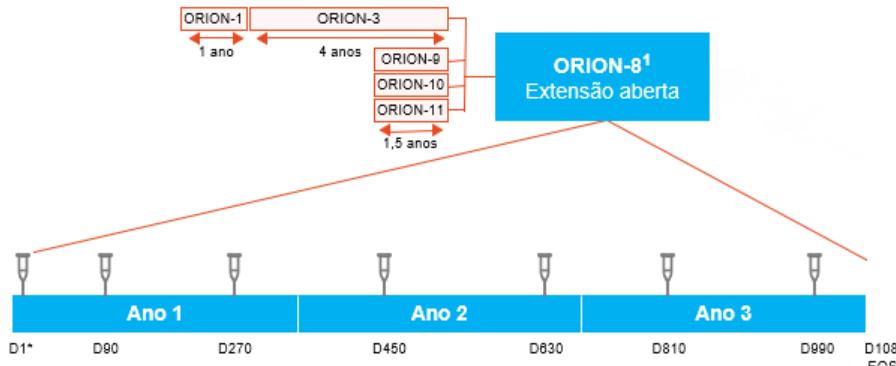
Estudo ORION 8

Eficácia sustentada na redução do LDL-C com segurança por até 6,8 anos

Desenho

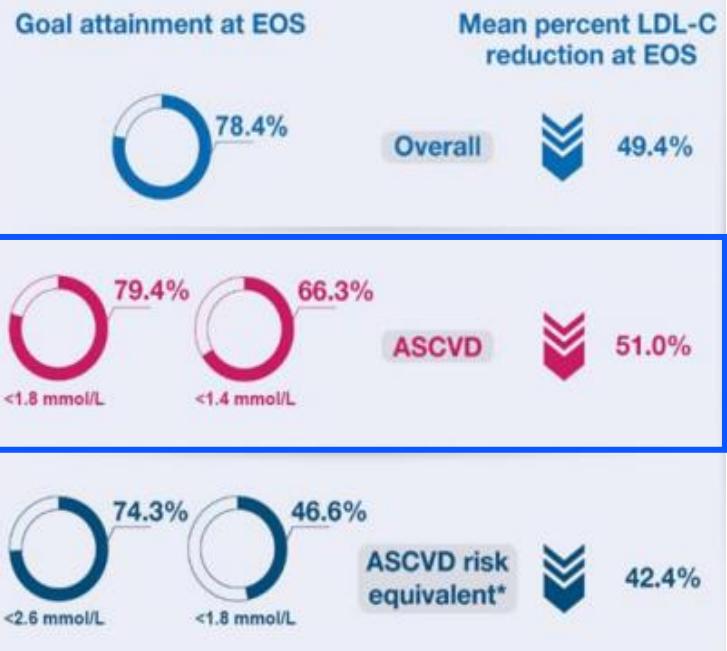
ORION-8 foi um estudo de extensão multicêntrico a longo prazo dos estudos de redução de LDL-C de Fase 2 (ORION-3, que foi um estudo de extensão para pacientes do ORION-1) e Fase 3 (ORION-9, ORION-10 e ORION-11)

DCVA, DCVA -ER, HFHe
LDL-C elevado (≥ 70 mg/dL / > 100 mg/dL ER) na triagem, apesar da terapia com estatina tolerada ao máximo associada ou não ao ezetimiba



Resultados

Eficácia



Segurança

O perfil de segurança de inclisirana permanece consistente, **sem novos sinais de segurança** durante uma exposição média adicional de **2,6 anos** além do estudo precursor¹

*Os pacientes do ORION-3 não receberam nenhuma administração de medicamento no Dia 1. Apenas os pacientes que receberam placebo nos estudos precursores receberam uma injeção ativa de inclisirana no Dia 1; os pacientes que receberam inclisirana nesses estudos receberam placebo cego nesta visita. †EOS é o Dia 1080 ou 290 dias após a última dose de inclisirana.

Legenda: DCVAS, doença cardiovascular aterosclerótica; D, dia; EOS, fim do estudo; HFHe, hipercolesterolemia familiar heterozigótica; LLT, terapia de redução de lipídios; OLE, extensão aberta.

Avaliação da Qualidade da Evidência

Metodologia GRADE

Alta certeza de evidência para os desfechos analisados

Nº dos estudos	Delinamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza			Nº de pacientes	Efeito		Certeza	
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão		Outras considerações	inclisirana	Placebo	
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 inclisirana: 2,6% vs 0,9% (ORION-10) e 4,7% vs 0,5% (ORION-11).	⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria

Achados principais das análises agrupadas, revisões sistemáticas & evidências adicionais

*Pacientes que sofreram **infarto prévio** (ORION 10 & 11) apresentaram uma redução sustentada de LDL-C de 54,4%¹*

***Achados exploratórios** (ORION 9, 10 & 11) mostraram 26% de redução de eventos cardíacos compostos²*

***Inclisirana** e os demais medicamentos anti-PCSK9 possuem eficácia relativa superior ao ezetimiba & ácido bempedóico²*

***Adesão e persistência** no tratamento com **inclisirana (90% e 80,2%)** foi maior em relação ao evolocumabe (70% e 56,3%) e alirocumabe (71% e 56,6%)⁴*

1. Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. *Atherosclerosis* 2023; 386: 117354. 2. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2023; 44(2): 129-38. 3. Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2022; 38(5): 777-84. 4. Niu C, Parlapalli A, Neenan J, et al. Abstract 12945: Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. *Circulation* 2023.

Inclisirana é recomendada pelas agências internacionais de ATS

PBS The Pharmaceutical Benefits Scheme

Recomendação de **inclisirana** para pacientes com **doença aterosclerótica clinicamente estabelecida, com $LDLc \geq 70 \text{ mg/dL}$** ¹



CDA-AMC Canada's Drug Agency

Recomendação de **inclisirana** para pacientes com **hipercolesterolemia familiar heterozigótica**²



NICE National Institute for Health & Care Excellence

Recomendação de **inclisirana** para pacientes com **hipercolesterolemia familiar (heterozigótica ou não familiar) ou dislipidemia mista e histórico de eventos cardiovasculares**³

$LDL \geq 100 \text{ mg/dL}$

Associada ou não a estatinas ou outros hipolipemiantes*



* Ou em casos de contraindicação ou não tolerabilidade de estatinas

1. Public Summary Document - March 2023 PBAC Meeting with May 2023 Addendum. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/inclisiran-psd-03-2023-05-2023.pdf>.

2. Canada's Drug Agency. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation. Inclisiran (Leqvio). 2024, v 4 (9):1-24> Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0791-000REC-Leqvio_HeFH.pdf. 3. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta733/chapter/1-Recommendations>. Acesso em: 30/01/2025.

Avaliação Econômica em Saúde

Estudo de Custo-utilidade



Avaliação Econômica em Saúde

 Análise de **Custo-Utilidade** na perspectiva da **Saúde Suplementar** e, em análise de **cenário**, perspectiva da **Sociedade**

 *População em prevenção secundária com histórico de evento coronariano*

 *Modelo de **Markov**, com 15 estados de saúde*

 *Horizonte Temporal (Vida Toda) & Taxa de Desconto de 5%*

 *A avaliação econômica foi conduzida seguindo as **diretrizes do Ministério da Saúde**².*

Custos associados aos eventos cardiovasculares e ao tratamento farmacológico com inclisirana

Tabela 1. Custo do tratamento com inclisirana (por unidade e por ciclo)

Medicamento	Apresentação	Custo por unidade PF 18%(R\$)	Posologia	Unidades por ciclo (anual)	Custo por ciclo (R\$)
Inclisirana	284 mg/1,5 mL em canetas preenchidas	11.958,12	284mg/1,5 mL nos dias 1, 90, e 270 no primeiro ano; a cada 180 dias do segundo ano em diante	3 (ano 1)	35.874,36 (ano 1)
				2 (anos subsequentes)	23.916,24 (anos subsequentes)

Fonte: elaboração própria a partir de: bula Sybrava® e Lista de Preços de medicamentos, disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SYBRAVA> e [file:///C:/Users/OLIVEIO1/Downloads/pdf_conformidade_site_20250807_115642184%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/OLIVEIO1/Downloads/pdf_conformidade_site_20250807_115642184%20(1).pdf)

Tabela 2. Custos* dos eventos cardiovasculares

Evento	Custo do Evento Agudo (R\$)	Custo annual pós o evento (R\$)	Fonte
Infarto do Miocárdio	28.675,01	22.101,15	Teich <i>et al</i> , 2015 ¹ , Ribeiro <i>et al</i> , 2005 ²
Angina Instável	30.961,75	22.101,15	Lara, 2018 ³ , Ribeiro <i>et al</i> , 2005 ²
Acidente Vascular Cerebral isquêmico	93.647,77	22.101,15	Lara, 2018 ³ , Ribeiro <i>et al</i> , 2005 ²
Revascularização**	66.993,57	22.101,15	Teich <i>et al</i> , 2015 ¹ , Ribeiro <i>et al</i> , 2005 ² & dos Santos <i>et al</i> , 2006 ⁴

Legenda: * Custo inflacionado utilizando o IPCA. **Custo ponderado entre angioplastia com e sem stent e cirurgia bypass coronariana arterial. **Fonte:** 1. Teich V, Piha T, Fahham L, et al. Acute Coronary Syndrome Treatment Costs from the Perspective of the Supplementary Health System. Arq Bras Cardiol 2015. 2. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada. Arq Bras Cardiol 2005. 3. Lara NC. Análise Especial: Despesas com internações de operadora de autogestão segundo o porte hospitalar. IESS. 2018. https://www2.iesp.org.br/cms/rep/analise_especial_despesas.pdf. 4. dos Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, et al. Registro de síndrome coronariana aguda em um centro de emergências em cardiologia. Arq Bras Cardiol 2006.

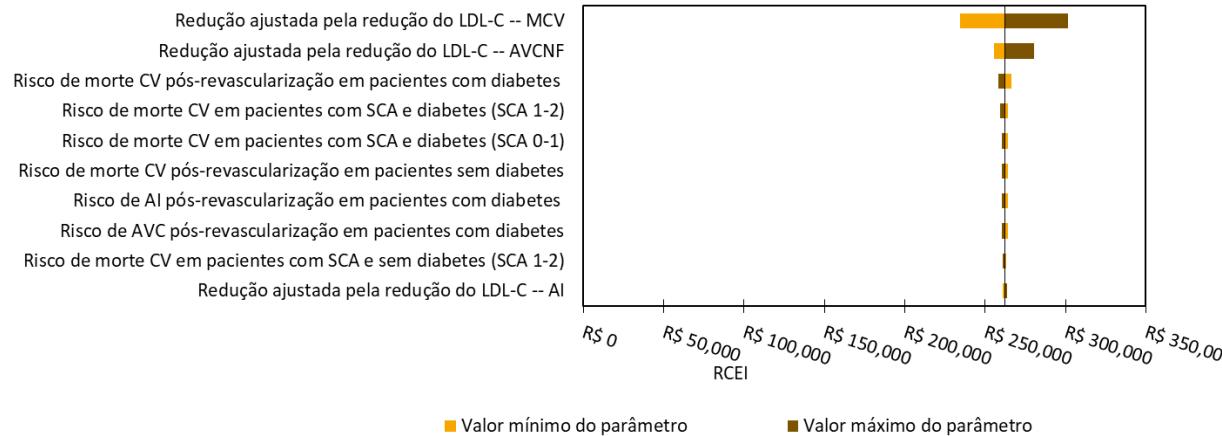
Resultados da Análise de Custo-utilidade do Caso Base

Tabela 3. Resultados da análise de **custo-utilidade** de inclisirana versus tratamento padrão, ***com valores descontados***

Tratamento	Custo (R\$)	AVAC ganhos	Custo incremental (R\$)	AVAC incremental (R\$)	RCEI
Tratamento padrão*	90.092	4,00	—	—	—
Inclisirana	261.438	4,65	171.346	0,65	262.336

Fonte: elaboração própria. R\$: real brasileiro; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; Horizonte de até ao final da vida. *Estatinas em dose máxima tolerada, associadas ou não ao ezetimibe

Análise de sensibilidade determinística



Análise de sensibilidade probabilística



Resultados da Análise de Custo-utilidade na Perspectiva da Sociedade

Tabela 5. Resultados da análise de custo-utilidade de inclisirana versus tratamento padrão, segundo a perspectiva da sociedade valores descontados

Tratamento	Custo (R\$)	AVACs ganhos	Custo Incremental	AVAC incremental	RCEI (R\$)
Padrão	327.460	4,00	—	—	—
Inclisirana	454.417	4,65	126.957	0,65	194.376

Tabela 6. Custos indiretos relacionados aos eventos cardiovasculares

Evento Cardiovascular	Custo indireto (R\$)	Fonte
Revascularização	167.235,61	IBGE ^{1a,b,c} , Bittar <i>et al</i> ² , 1993, Silva <i>et al</i> ³ , 2009
Angina Instável	288.351,21	Teich & Araújo ⁴ , 2011
Infarto do Miocárdio	313.010,83	Teich & Araújo ⁴ , 2011
Acidente Vascular Cerebral	100.280,97	Diegoli <i>et al</i> ⁵ , 2023
Morte*	209.343,36	Bigoni <i>et al</i> ⁶ , 2025

Legenda: *Calculado a partir da referência sinalizada. Fonte: elaboração própria a partir de 1a. IBGE. Desemprego. 2024. <https://www.ibge.gov.br/explica/desemprego.php%0A>. 1b. IBGEb. Em 2023, expectativa de vida chega aos 76,4 anos e supera patamar pré-pandemia. 2024. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/41984-em-2023-expectativa-de-vida-chega-aos-76-4-anos-e-supera-patamar-pre-pandemia>. 1c. IBGE. O Brasil tem cerca de 18,9 milhões de pessoas com deficiência. 2023. <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/pessoa-com-deficiencia/estatisticas>. 2. Bittar OJNV. Retorno ao trabalho após revascularização do miocárdio. Rev Saude Publica 1993; 27: 195–203. 3. Silva RIC da. Perfil dos pacientes revascularizados no período de 2004 a 2008 em um hospital universitário do Espírito Santo. 2009. 4. Teich V, Piha T, Fahham L, et al. Acute Coronary Syndrome Treatment Costs from the Perspective of the Supplementary Health System. Arq Bras Cardiol 2015. 5. Diegoli H, Makdissie M, Safanelli J, et al. RWD110 Lifetime Costs of Stroke in Brazil with a Focus on Hemorrhagic Subtypes. Value Heal 2023. 5. Bigoni A, Fahham L, Padula AC, Oliveira IAG. Costs Related to Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Brazil: Analysis From the Perspective of the Society. 2025; published online April 8. DOI:10.21203/rs.3.rs-6303694/v1

Análise de Impacto Orçamentário



Cálculo da população elegível pela estimativa epidemiológica¹⁻¹⁰

Tabela 7. População elegível à inclisirana

Parâmetro	Valor	População	Fonte
<i>População com 18 anos de idade ou mais</i>	163.082.693	163.082.693	IBGE ¹
<i>Estimativa da taxa de cobertura de planos privados</i>	25,4%	41.423.004	ANS ²
<i>Prevalência de doença arterial coronariana</i>	1,85%	766.326	Oliveira et al, 2022 ³
<i>Pacientes com doença cardíaca coronariana e LDL-C elevado</i>	96%	735.673	Lotufo et al, 2016 ⁴
<i>Taxa de tratamento com estatinas</i>	60%	437.771	Birck et al, 2019 ⁵
<i>Taxa de pacientes com adesão ao tratamento</i>	53,6%	234.645	Birck et al, 2019 ⁵
<i>Pacientes que não atingem LDL-C <100mg/dL com estatina e ezetimibe</i>	4,4%	10.324	Ballantyne et al, 2014 ⁶
<i>Número de pacientes que persistem no tratamento com inclisirana</i>	80,2%*	10.324	Niu et al, 2024 ⁷

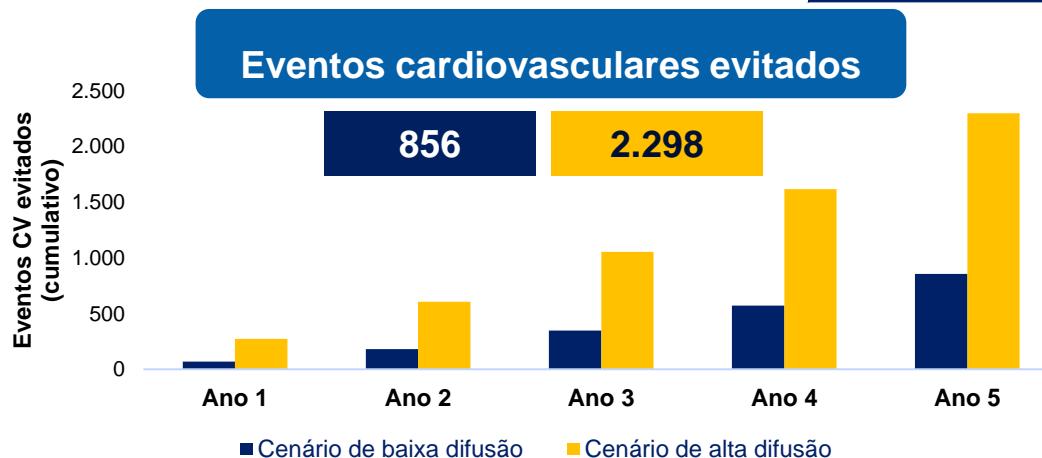
Tabela 7. População anual elegível à inclisirana e a difusão no mercado

	2025	2026	2027	2028	2029
<i>Número de Pacientes Elegíveis</i>	10.324	8.367	8.435	8.500	8.566
<i>Difusão da tecnologia e participação no mercado (%)</i>					
<i>Baixa difusão (25%)</i>	516	837	1265	1700	2142
<i>Alta difusão (60%)</i>	2065	2510	3374	4250	5140

Legenda:*somente a partir do segundo ano, tendo como referência anos anteriores. **Fonte:** 1. IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070. 2024. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>. 2. Agência Nacional de Saúde Suplementar. SIB (Agência Nacional de Saúde Suplementar. Tabnet - Sistema de Informações da ANS. https://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_tx.def (accessed Jan 14, 2025). 3. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol 2022; 118: 115-373. 4. Lotufo PA, Santos RD, Figueiredo RM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of high low-density lipoprotein cholesterol in Brazil: Baseline of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). J Clin Lipidol 2016; 10: 568-76. 5. Birck MG, Goulart AC, Lotufo PA, Benseñor IM. Secondary prevention of coronary heart disease: a cross-sectional analysis on the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Sao Paulo Med J 2019; 137: 223-33. 6. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis 2014; 232: 86-93. 7. Niu C, Parlapalli A, Neenan J, et al. Abstract 12945: Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. Circulation 2023; 148. DOI:10.1161/circ.148.suppl_1.12945..

Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

Período	Custo no cenário de Referência (R\$)	Cenário baixa difusão		Cenário alta difusão	
		Custo no cenário com Inclisirana (R\$)	Custo Incremental (R\$)	Custo no cenário com Inclisirana (R\$)	Custo Incremental (R\$)
Ano 1	103.400.463	119.361.965	15.961.502	167.246.472	63.846.009
Ano 2	83.798.734	105.247.877	21.449.143	138.471.506	54.672.772
Ano 3	84.481.404	115.727.345	31.245.941	160.921.428	76.440.024
Ano 4	85.131.470	125.427.374	40.295.904	179.058.027	93.926.557
Ano 5	85.790.579	135.280.575	49.489.996	197.488.433	111.697.855
<i>Impacto Orçamentário médio anual</i>		R\$ 31.688.497		R\$ 80.116.643	
<i>Impacto Orçamentário em 5 anos</i>		R\$ 158.442.487		R\$ 400.583.216	



Inclisirana tem potencial para entregar uma redução de LDL-C sustentada, com comodidade posológica, podendo reduzir o número de eventos cardiovasculares e mortes prematuras

TRATAMENTO INOVADOR

Recurso terapêutico adicional ao tratamento oral



Recomendado para pacientes de **Risco Muito Alto e Risco Extremo** (com eventos cardiovasculares prévios)



Inclisirana é uma terapia com novo mecanismo de ação que oferece **comodidade posológica**^{3,4}



Atende uma população de **risco muito alto** e que **não responde de forma eficaz** aos medicamentos orais

EFICÁCIA E SEGURANÇA

Eficácia sustentada e perfil de segurança bem estabelecido⁵⁻⁶

Inclisirana possui eficácia sustentada na redução do LDL-C em pacientes com DA em prevenção secundária⁵

Possui um perfil de segurança bem estabelecido e comparável ao placebo^{5,6}.

É administrada por profissional de saúde e oferece benefícios em termos de adesão ao tratamento^{4,7}

SISTEMA DE SAÚDE

Redução de Eventos Cardiovasculares

Apesar do custo incremental, **Inclisirana** pode reduzir o número de eventos cardiovasculares, incluindo revascularizações, angioplastias e mortes

Mortes Evitadas	Eventos Evitados
470	2.298

5 anos – Alta difusão

1.. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-74; 2. Shapiro MD, Bhatt DL. "Cholesterol-Years" for ASCVD Risk Prediction and Treatment. J Am Coll Cardiol. 2020;76(13):1517-20. 3. Rached FH, Miname MH, Rocha VZ, Zimerman A, Cesena FHY, Sposito AC, Santos RD, et al. Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2025. 2025. Arq Bras Cardiol. 2025; 122(9):e20250640.4. SYBRAVA® (inclisirana) [Bula]. 2025; Novartis Biociências .5.. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519. 6. Wright RS et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res. 2024 May 16:cvae109. 7. Dados oriundos de pôster, os dados na íntegra ainda serão publicados.3. Niu X et al. Originally published6 Nov 2023Circulation. 2023;148:A12945; November 11-13, 2023; Philadelphia, PA..



Novartis Biociências S/A

Setor Farma – Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP – CEP 04636-000
www.novartis.com.br

SIC – Serviço de Informação ao Cliente

0800 888 3003
Sic.novartis@novartis.com

Obrigada!

Material de Acesso com informações técnicas e científicas
referenciadas e/ou premissas declaradas, destinado a
profissionais de saúde, auditores e gestores de saúde.

© - 2025 - Novartis Biociências S/A.

Proibida a reprodução total ou parcial não autorizada.

Material produzido em Outubro/2025.

BR-36696





INCLISIRANA - Tratamento de hipercolesterolemia primária

NATS UNIMED-BH
OUTUBRO 2025

Unimed
Belo Horizonte

Conflito de interesses

Júlia Tupinambas – Representante da Unimed do Brasil

Declaração de possíveis conflitos de interesses:

- Funcionária celetista do NATS UNIMED-BH
- Funcionária do Hospital Orizonti

Marcus Carvalho Borin – Representante da Unimed do Brasil

Declaração de possíveis conflitos de interesses:

- Funcionário celetista do NATS UNIMED-BH
- Pesquisador no CCATES/UFMG
- Professor na PUC Minas

RESTRITO

Unimed
Belo Horizonte

Introdução - Modelos de risco cardiovascular



Fatores de risco



Dosagem LDL



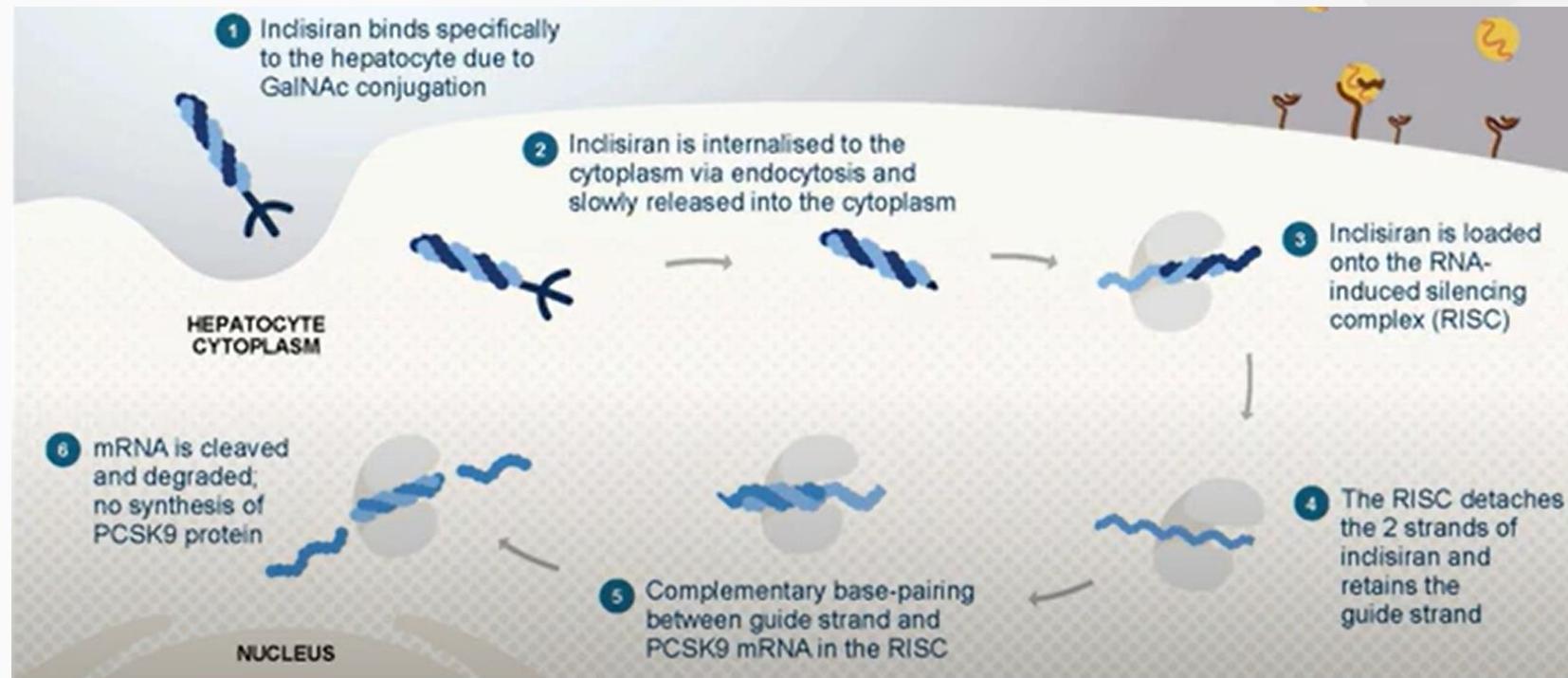
Calculadoras de
escore de risco

- Modelos com base populacional derivados de coortes prospectivas que acompanham participantes por longos períodos
- Escore de Framingham inaugurou esse modelo combinando múltiplos fatores em função de risco multivariado
 - Outros escores utilizados: PCE/ACC-AHA; QRISK, Globorisk
- As decisões em prevenção populacional se ancoram em **risco absoluto em 10 anos**
 - Número adequado de eventos
 - Tempo até o benefício clínico precisa ser demonstrado em longo prazo
 - Evita viés de competição de risco



Introdução - Inclisirana SYBRAVA®

- RNA de interferência que limita a produção da proteína hepática PCSK9
- Sintetizada no núcleo celular e secretada por hepatócitos
- Enzima que modula densidade da LDL-R: favorece sua degradação



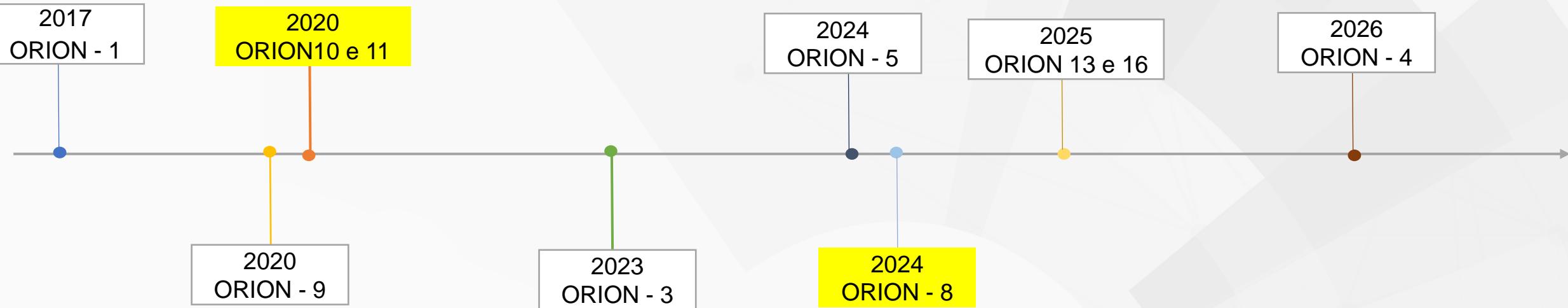
Fonte: Mayo Proceedings

Sugere-se que a inclisirana seja adicionada na Diretriz de Utilização (DUT) 158: TERAPIA MEDICAMENTOSA INJETÁVEL AMBULATORIAL com a seguinte redação:

DUT 158	Redação Proposta
Inclisirana	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 cirúrgica ou percutânea ou estenose coronariana $> 70\%$, em uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba e que persistem com medida sérica de LDL-C ≥ 100 mg/dL.

ESTUDOS ENVIADOS PELO SOLICITANTE

	Título e ano	Tipo de estudo	Inclusão
1.	ORION 10 e 11. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. 2020.	Análise agrupada	SIM
2.	ORION 8. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up. 2024	Extensão de longo prazo	SIM
3.	Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis 2021	Análise agrupada de ECR	SIM
4.	Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. 2023	Análise pós ROC de ECR	SIM
5.	Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. 2023	Análise agrupada de ECRs	SIM
6.	Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. 2022	Metanálise	NÃO
7.	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. 2023	Revisão sistemática	NÃO
8.	The Efficacy and Safety of Inclisiran for Low-Density Lipoprotein (LDL) in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD): A Systematic Review of Randomized Controlled Trials 2024	Revisão sistemática	SIM
9.	Inclisiran Treatment for Cardiovascular Disease Risk Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2024	Revisão sistemática	SIM
10.	Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials . 2023	Metanalise	SIM



Ano	Estudo	Fase	População	Resumo
2017	ORION 1	Fase II	Alto risco CV	Estudo de dose. Redução sustentada de LDL em 6 e 12 meses após duas doses
2020	ORION-10	Fase III	ASCVD (EUA)	~50% de redução do LDL
2020	ORION- 11	Fase III	ASCVD/ alto risco (Europa, África do Sul)	~50% de redução do LDL . Reações locais
2020	ORION-9	Fase III	HoFP	~50% de redução do LDL em 18 meses
2023	ORION -3	Extensão	Pós ORION 1	Extensão aberta de 4 anos; eficácia e segurança a longo prazo
2024	ORION -5	Fase III	HoFP	Sem redução de LDL
2024	ORION-8	Extensão	Pós Orion 3,9,10 e 11	Extensão aberta de 3 anos
2025	ORION- 13	Fase III	Adolescentes HoFP	Duplo cedo 1 ano , redução relevante de LDL
2025	ORION-16	Fase III	Adolescentes HoFP	Em andamento
2026	ORION-4	Fase III	ASCVD	Em andamento

Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol

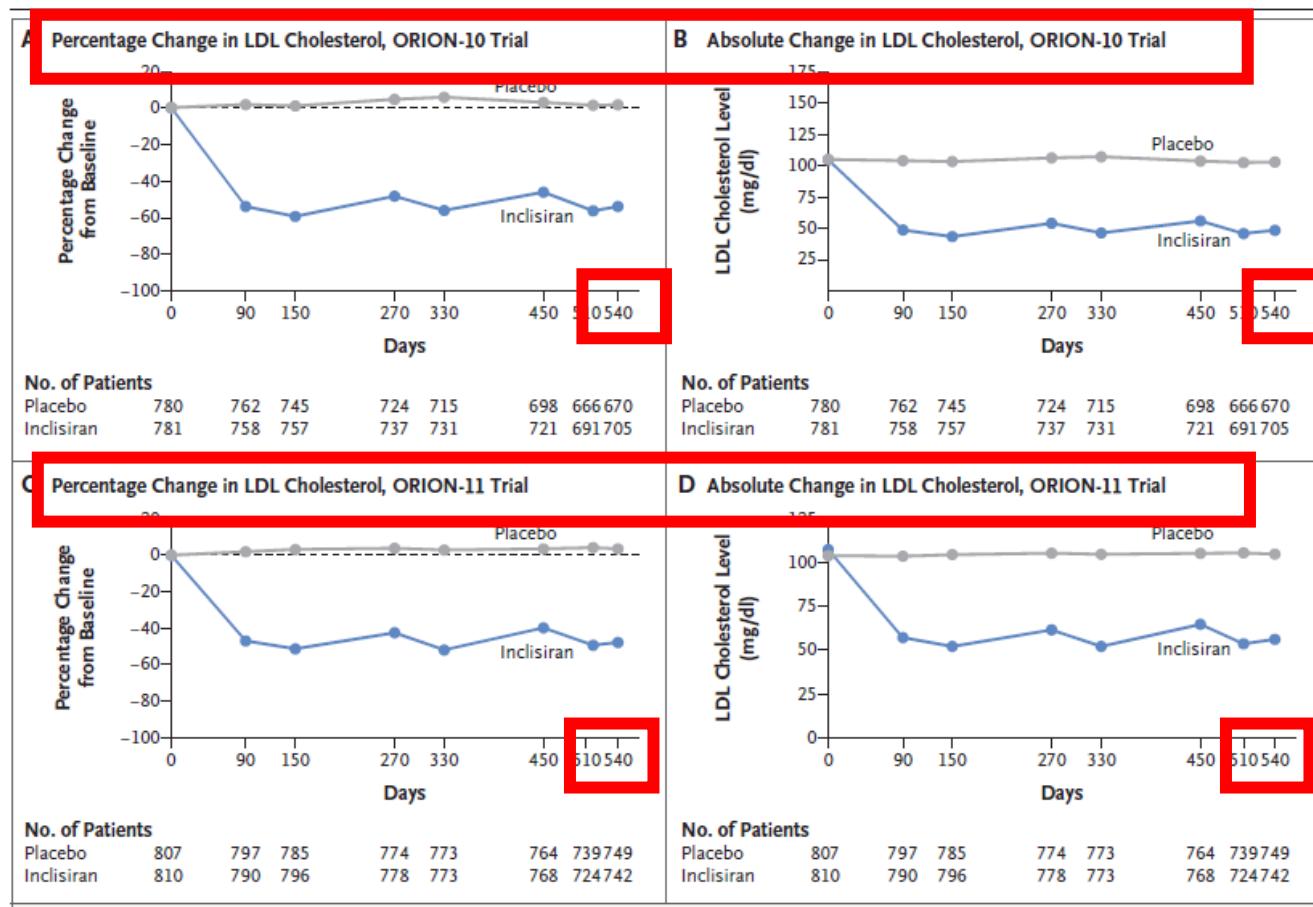
Authors: Kausik K. Ray, M.D., M.Phil.  , R. Scott Wright, M.D., David Kallend, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Frederick J. Raal, Ph.D., Jenna A. Bisch, B.A., Tara Richardson, B.A., Mark Jaros, Ph.D., Peter L.J. Wijngaard, Ph.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., for the ORION-10 and ORION-11 Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published March 18, 2020 | *N Engl J Med* 2020;382:1507-1519 | DOI: 10.1056/NEJMoa1912387

- Multicêntrico, duplo cegos, randomizados
- Inclisirana versus placebo 1:1
- Esquema posológico: dia 1, dia 90, dia 270, dia 450
- ORION 10: doença aterosclerótica e LDL $\geq 70\text{mg/dL}$, Estados Unidos
- ORION 11: doença aterosclerótica ou risco cardiovascular aumentado e LDL $\geq 100\text{mg/dL}$, Europa e África do Sul
- Seguimento 18 meses
- Desfecho primário: percentual de mudança de LDL no dia 510 e redução média ajustada por tempo no dia 90 e 540

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*				
Characteristic	ORION-10 Trial		ORION-11 Trial	
	Inclisiran (N=781)	Placebo (N=780)	Inclisiran (N=810)	Placebo (N=807)
Age — yr	66.4±8.9	65.7±8.9	64.8±8.3	64.8±8.7
Male sex — no. (%)	535 (68.5)	548 (70.3)	579 (71.5)	581 (72.0)
White race — no. (%)†	653 (83.6)	685 (87.8)	791 (97.7)	796 (98.6)
Cardiovascular risk factors — no. (%)				
ASCVD	781 (100)	780 (100)	712 (87.9)	702 (87.0)
ASCVD risk equivalent‡	0	0	98 (12.1)	105 (13.0)
Current smoker§	123 (15.7)	111 (14.2)	160 (19.8)	132 (16.4)
Hypertension§	714 (91.4)	701 (89.9)	640 (79.0)	661 (81.9)
Diabetes§	371 (47.5)	331 (42.4)	296 (36.5)	272 (33.7)
Heterozygous familial hypercholesterolemia§	8 (1.0)	12 (1.5)	14 (1.7)	14 (1.7)
Concomitant lipid-modifying therapy — no. (%)				
Statin	701 (89.8)	692 (88.7)	766 (94.6)	766 (94.9)
High-intensity statin	525 (67.2)	537 (68.8)	640 (79.0)	631 (78.2)
Ezetimibe	80 (10.2)	74 (9.5)	52 (6.3)	62 (7.7)
Lipid measures — mg/dl				
LDL cholesterol	104.5±39.6	104.8±37.0	107.2±41.8	103.7±36.4
Total cholesterol	180.6±46.1	180.6±43.6	187.3±48.2	183.3±42.8
Non-HDL cholesterol	134.0±44.5	134.7±43.5	137.6±46.9	133.9±41.0
HDL cholesterol	46.6±14.3	45.9±14.4	49.7±15.5	49.3±13.8
Apolipoprotein B	94.1±25.6	94.6±25.1	97.1±28.0	95.1±5.2
Lipoprotein(a) — nmol/liter				
Median	57	56	42	35
IQR	18–181	20–189	18–178	18–181
Triglycerides — mg/dl				
Median	127	129	135	135
IQR	92–181	96–182	99–181	102–185
PCSK9 — µg/liter	422.1±176.9	414.9±145.7	355±98.9	353±97.4

- **Predominância de brancos** e baixa participação de outras etnias
 - ORION 11: >90% brancos
- **Heterogeneidade populacional** entre os ensaios
 - Prevenção primária versus secundária
- **Terapia padrão sub-otimizada**
 - Uma parcela substancial dos participantes não estavam em dupla terapia, estatina + ezetimiba, antes da inclusão
- ORION 11 com **LDL médio próximo da meta** considerando a **prevenção primária**



Apesar da redução consistente de LDL com o uso do inclisirana, o estudo teve seguimento por apenas 18 meses e não demonstrou redução de desfechos cardiovasculares maiores.

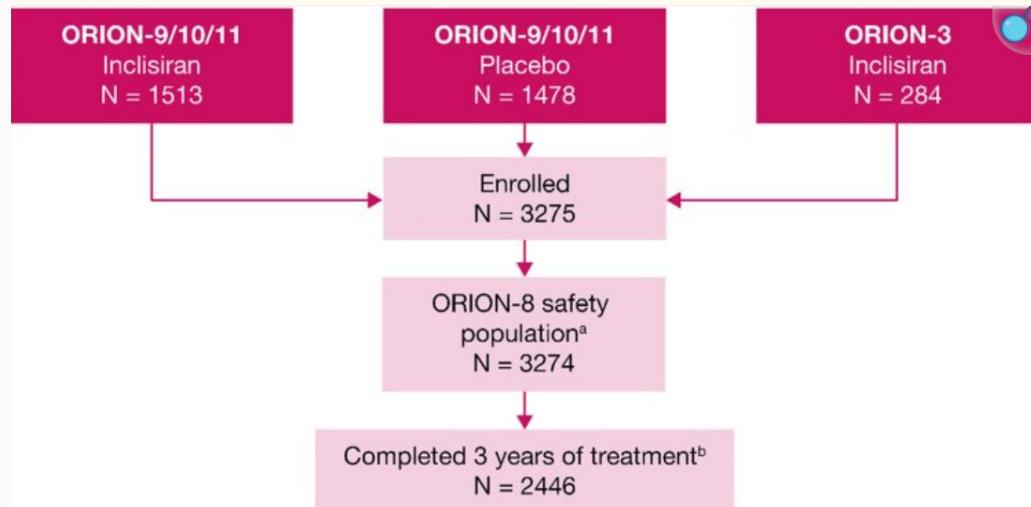
Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial

R Scott Wright , Frederick J Raal, Wolfgang Koenig, Ulf Landmesser, Lawrence A Leiter, Sheikh Vikarunnessa, Anastasia Lesogor, Pierre Maheux, Zsolt Talloczy, Xiao Zang ... Show more

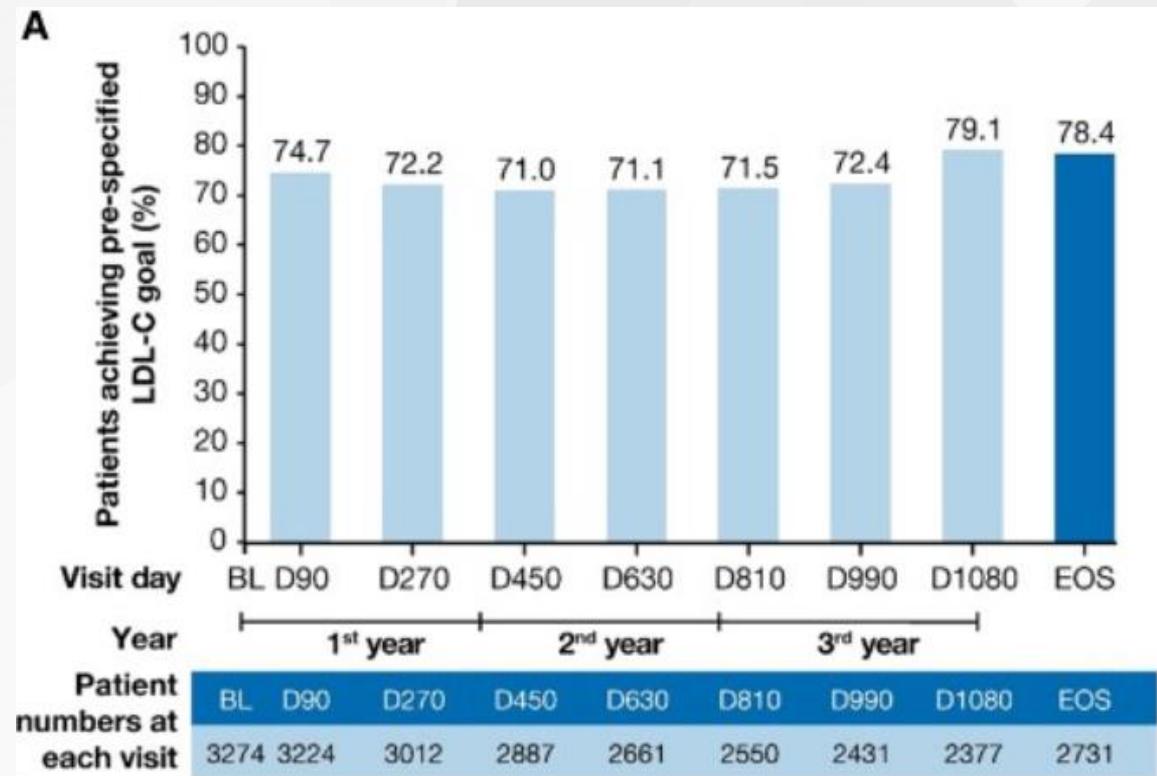
[Author Notes](#)

Cardiovascular Research, Volume 120, Issue 12, August 2024, Pages 1400–1410,

- Aberto, não comparativo, de extensão de ensaios clínicos (ORION 9 e 10 e 11 e parte do ORION 3)
- Esquema posológico: dia 1, dia 90, semestral até o dia 990
- Desfecho primário: percentual de pacientes que atingiram metas pré-especificadas de LDL; mudança percentual e absoluta do LDL no fim do estudo
- População: participantes dos estudos pivotais que completaram e consentiram prosseguir



Características semelhantes ao
ORION 10 e 11



- Aberto, não comparativo, de extensão de ensaios clínicos (ORION 9 e 10 e 11 e parte do ORION 3)
 - Não há grupo placebo
 - Impede a inferência causal e quantificação do efeito
- Viés de seleção
 - Amostra mais aderente
- Terapia padrão subotimizada
- Eventos cardiovasculares: analisados como segurança e de forma exploratória, não como desfecho primário

The Efficacy and Safety of Inclisiran for Low-Density Lipoprotein (LDL) in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD): A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Hyder Mirghani ¹, Bandar H Albalawi ², Mohammed S Alshehri ³, Waseem M Almalawi ⁴,
Sumaya Alanezi ⁵, Mahmoud Alarki ⁶, Abdullah A Alyahya ³, Sultan Alshaman ³,
Mariam S Shaman ⁵, Abeer AlAnazi ⁷

Affiliations + expand

PMID: 39473686 PMCID: PMC11519579 DOI: [10.7759/cureus.70411](https://doi.org/10.7759/cureus.70411)

Metanálise incluída pelo parecerista que incluiu 7 estudos (maioria das coortes do ORION) sem resultado agrupado dos achados, sem análise de subgrupo

Inclisiran Treatment for Cardiovascular Disease Risk Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ya-Fang Chen ¹, Si Li ¹, Mei-Juan Wang ¹, Meng-Yuan Wu ¹, Zi-Chen du ¹, Li-Ping Wei ¹

Affiliations + expand

PMID: 39262011 DOI: [10.29271/jcpsp.2024.09.1090](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2024.09.1090)

Metanálise com buscas até 2022 com inclusão de 5 ECR (coortes do ORION + VICTORION-INITIATE)

Redução dos níveis de LDL
MD -1,477; IC 95% -1,551 a -1,403; $p < 0,001$; $I^2 = 7,2\%$

Avaliação Econômica

Quadro 1. Principais características do modelo

Característica	Caso base
Tipo de avaliação econômica e modelo	Modelo de Markov com 15 estados de saúde
População	<p>População e sub-população do estudo ORION-10</p> <ul style="list-style-type: none">➤ ≥18 anos de idade➤ Com DCVA estabelecida com histórico de Infarto Agudo do Miocárdio, revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana >70% (angiografia ou TC coronariana)➤ Uso de dose máxima tolerada de estatinas, associadas ou não ao ezetimibe➤ LDL-C ≥2,6 mmol/L (≥100 mg/dL)
Intervenção	Sybrava® (inclisirana)
Comparador	Tratamento padrão, representado por estatinas em dose máxima tolerada associadas ou não ao ezetimibe.
Horizonte temporal	Vida inteira
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de descontos	5% para custos e desfechos
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística
Cálculo de estimativas	Modelo de Markov realizando no software Microsoft Excel

Fonte: elaboração própria. Legenda: DCVA: Doença Cardiovascular Aterosclerótica, TC: Tomografia Computadorizada.

Fonte: Dossiê do proponente

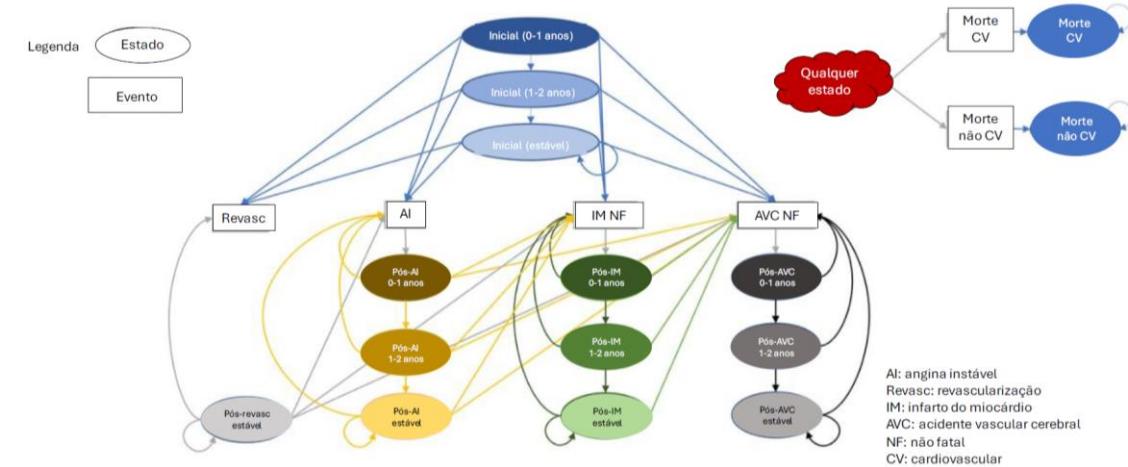
Modelo adaptado:

O modelo é uma adaptação de uma submissão para o Reino Unido (NICE).

Avaliação Econômica

- Complexidade do Modelo vs. Disponibilidade de Dados:** Um modelo com 15 estados de saúde requer a estimativa de um grande número de probabilidades de transição entre esses estados. A dificuldade em encontrar dados robustos, especialmente dados nacionais, para parametrizar cada uma dessas transições aumenta a incerteza geral das projeções do modelo.
- Inadequação dos Dados de Transição:** Utilizar probabilidades de transição de uma população com perfil de risco diferente (provavelmente menor, no caso do Reino Unido) para modelar a evolução de pacientes brasileiros introduz um viés e uma incerteza consideráveis.
- Impacto Cumulativo da Incerteza:** A incerteza associada a cada probabilidade de transição derivada de dados não representativos se acumula ao longo do tempo (horizonte de 40 anos) e através dos múltiplos estados do modelo. Pequenas imprecisões em parâmetros individuais podem levar a grandes desvios nos resultados finais de custo e efetividade.

Figura 2. Estrutura do modelo.



AI: angina instável
Revasc: revascularização
IM: infarto do miocárdio
AVC: acidente vascular cerebral
NF: não fatal
CV: cardiovascular

As probabilidades de migração de um estado a outro foram adaptadas da versão original do modelo submetida para o NICE. Alguns dos valores de probabilidade de transição foram atualizados utilizando dados de estudos brasileiros e, quando dados nacionais estavam indisponíveis, os valores originais foram mantidos. Esses valores originais foram retirados de uma análise retrospectiva, não intervencionista e descritiva de um banco de dados de pacientes da Inglaterra com DCVA e hipercolesterolemia (*Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*). O descritivo dessa base de dados se encontra publicado no *International Journal of Epidemiology*⁴¹, porém os dados em si não estão publicados até o momento¹. Apesar disso, estes dados foram validados e aceitos pelo NICE.

Avaliação Econômica

Incerteza da Eficácia Clínica (Uso de Desfecho Substituto)

A eficácia do modelo é uma **extrapolação** baseada na redução do LDL-C (desfecho substituto), utilizando a relação log-linear da metanálise do CTT Collaboration.

Não há, até o momento, evidência direta de que o inclisirana reduz desfechos clínicos duros (IAM, AVC, morte), pois os estudos para este fim (ORION-4) ainda estão em andamento.

RCUI Proibitiva e Incompatível com Limiares de Custo-Efetividade Nacionais

A RCUI resultante do caso-base de **R\$ 262.336 por AVAQ ganho**, é incompatível com os limiares de disposição a pagar utilizados no Brasil.

A RCUI do inclisirana é mais de 6,5 vezes superior ao limiar de referência utilizado pela CONITEC para doenças prevalentes.

Análise de Impacto Orçamentário

Tabela 1. Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação da inclisirana na Saúde Suplementar.

Definição ou pressuposto	Descrição
Perspectiva	Saúde Suplementar
Custos incluídos	Custos médicos diretos
Horizonte temporal	5 anos (2025 a 2029)
Comparador e Cenários	<p><u>Cenário de referência</u>: tratamento padrão (uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba) onde inclisirana não está presente.</p> <p><u>Cenário alternativo 1 (de baixa difusão)</u>: inclisirana incorporada à Saúde Suplementar com <i>share</i> de 5% a 25% do ano 1 ao 5, respectivamente.</p> <p><u>Cenário alternativo 2 (de alta difusão)</u>: inclisirana incorporada à Saúde Suplementar com <i>share</i> de 20% a 60% do ano 1 ao 5, respectivamente.</p>
População-alvo	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 $LDL-C \geq 100$ mg/dL
Método para cálculo	Planilha eletrônica Microsoft Excel
Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente
Fonte:	elaboração própria

Fonte:

Análise de Impacto Orçamentário

Tabela 2. Parâmetros aplicados na estimativa epidemiológica do tamanho da população-alvo (valores do ano de 2025)

Parâmetro	Valor estimado	Funil epidemiológico	Fonte
População com 18 anos de idade ou mais	163.082.693	163.082.693	IBGE ⁴
Estimativa da taxa de cobertura de planos privados	25,4%	41.423.004	ANS ⁵
Prevalência de doença cardíaca coronariana	1,85%	766.326	Oliveira <i>et al</i> , 2022 ⁶
Pacientes com doença cardíaca coronariana e LDL-C elevado	96%	735.673	Lotufo <i>et al</i> , 2016 ⁷
Proporção que entram em tratamento	60%	437.771	Birck <i>et al</i> , 2019 ⁸
Proporção de pacientes com adesão ao tratamento	53,6%	234.645	Birck <i>et al</i> , 2019 ⁸
Pacientes que não atingem LDL-C <100mg/dL com estatina e ezetimibe	4,4%	10.324	Ballantyne <i>et al</i> , 2014 ⁹
Número de pacientes que persistem no tratamento com inclisirana	80,2%	10.324	NIU <i>et al</i> , 2024 ¹⁰

Fonte: elaboração própria. *somente a partir do segundo ano, tendo como referência anos anteriores.

Legenda: ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; IBGE:Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Fonte: Dossiê do proponente

A premissa de que apenas **4,4%** dos pacientes não atingem a meta de LDL-C < 100 mg/dL é baseada em ensaio clínico (GRAVITY) de 2014.

Refizemos a análise utilizando parâmetro de evidências de mundo real mais recentes, que apontam taxas de não controle entre **11%** (Gomes, 2024) e **35,8%** (Bernardi, 2022).

Alterando apenas este parâmetro crítico a população alvo para 2025 varia de 25.881 a 84.003.

Análise de Impacto Orçamentário

Tabela 8. Taxa de distribuição dos pacientes nos cenários sem e com inclisirana e estimativa de pacientes por tratamento nos cenários com e sem inclisirana.

		Ano	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário de referência	Total de pacientes elegíveis	10324	8367	8435	8500	8566	
	Inclisirana mais tratamento padrão (%)	0%	0%	0%	0%	0%	
	Tratamento padrão (%)	100%	100%	100%	100%	100%	
Cenário de baixa difusão	Total (%)	100%	100%	100%	100%	100%	
	Número de pacientes com inclisirana	0	0	0	0	0	
	Inclisirana mais tratamento padrão (%)	5%	10%	15%	20%	25%	
Cenário de alta difusão	Tratamento padrão (%)	95%	90%	85%	80%	75%	
	Total (%)	100%	100%	100%	100%	100%	
	Número de pacientes com inclisirana	516	837	1265	1700	2142	
	Inclisirana mais tratamento padrão (%)	20%	30%	40%	50%	60%	
	Tratamento padrão (%)	80%	70%	60%	50%	40%	
	Total (%)	100%	100%	100%	100%	100%	
		Número de pacientes com inclisirana	2065	2510	3374	4250	5140

Fonte: elaboração própria.

Fonte: Dossiê do proponente

Tabela 10. Impacto orçamentário total da inclusão de inclisirana prevenção secundária de doenças cardiovasculares em pacientes com doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica na saúde suplementar.

Período	Referência (R\$)	Cenário de baixa difusão		Cenário de alta difusão	
		Custo (R\$)	Incremental (R\$)	Custo (R\$)	Incremental (R\$)
Ano 1	103.400.463	119.361.965	15.961.502	167.246.472	63.846.009
Ano 2	83.798.734	105.247.877	21.449.143	138.471.506	54.672.772
Ano 3	84.481.404	115.727.345	31.245.941	160.921.428	76.440.024
Ano 4	85.131.470	125.427.374	40.295.904	179.058.027	93.926.557
Ano 5	85.790.579	135.280.575	49.489.996	197.488.433	111.697.855
Impacto orçamentário total em 5 anos		R\$ 158.442.487		R\$ 400.583.216	
Impacto orçamentário médio anual		R\$ 31.688.497		R\$ 80.116.643	

Fonte: elaboração própria.

Análise de Impacto Orçamentário

Cenário de alta difusão	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com inclisirana	R\$ 418.116.165	R\$ 346.178.754	R\$ 402.303.559	R\$ 447.645.058	R\$ 493.721.075
Sem inclisirana (cenário referência)	R\$ 258.501.141	R\$ 209.496.823	R\$ 211.203.497	R\$ 212.828.662	R\$ 214.476.434
Impacto orçamentário anual	R\$ 159.615.024	R\$ 136.681.931	R\$ 191.100.062	R\$ 234.816.396	R\$ 279.244.641
Custo exclusivo da inclisirana (por ano)	R\$ 185.190.287	R\$ 167.772.334	R\$ 232.891.637	R\$ 287.457.836	R\$ 342.903.445
Custo incremental exclusivo da inclisirana (anual)	R\$ 185.190.287	R\$ 167.772.334	R\$ 232.891.637	R\$ 287.457.836	R\$ 342.903.445
Impacto orçamentário total em 5 anos	R\$ 1.001.458.054				
Impacto orçamentário médio anual	R\$ 200.291.611				

Cenário de alta difusão	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com inclisirana	R\$ 1.360.778.066	R\$ 1.126.654.492	R\$ 1.309.315.220	R\$ 1.456.881.189	R\$ 1.606.837.679
Sem inclisirana (cenário referência)	R\$ 841.303.715	R\$ 681.816.933	R\$ 687.371.382	R\$ 692.660.556	R\$ 698.023.303
Impacto orçamentário anual	R\$ 519.474.351	R\$ 444.837.559	R\$ 621.943.838	R\$ 764.220.634	R\$ 908.814.376
Custo exclusivo da inclisirana (por ano)	R\$ 602.710.206	R\$ 546.022.686	R\$ 757.956.420	R\$ 935.544.594	R\$ 1.115.994.848
Custo incremental exclusivo da inclisirana (anual)	R\$ 602.710.206	R\$ 546.022.686	R\$ 757.956.420	R\$ 935.544.594	R\$ 1.115.994.848
Impacto orçamentário total em 5 anos	R\$ 3.259.290.758				
Impacto orçamentário médio anual	R\$ 651.858.152				

Análise de Impacto Orçamentário

Divergência Importante entre a Proposta à ANS e a Bula (ANVISA)

A proposta de DUT enviada à ANS é restritiva, focando em pacientes com DCVA e LDL-C **estritamente $\geq 100 \text{ mg/dL}$** .

No entanto, a indicação aprovada em bula (ANVISA) é mais ampla, cobrindo pacientes que "**não atingem os valores recomendados de LDL-C**" (sem um ponto de corte fixo) e, "**doentes intolerantes a estatinas**".

Uma vez no Rol, a pressão assistencial e judicial poderá ser pautada **pela bula e pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)**:

- Pacientes de muito **alto risco com LDL-C entre 50-99 mg/dL**. Embora não atendam à DUT proposta, estão fora da meta da diretriz SBC e, portanto, são candidatos clínicos ao tratamento segundo a bula.
- **Pacientes intolerantes a estatinas.** Este grupo é explicitamente coberto pela bula, mas não foi incluído na proposta de DUT à ANS.

Agências Internacionais

NICE

- Recomendação **favorável** ao uso de inclisirana como profilaxia secundária + LDL persistentemente $\geq 100\text{mg/dL}$ em pacientes com dose máxima de estatina ou outra terapia hipolipemiante em pacientes que não toleram estatina
- **NÃO há evidência que o medicamento reduz eventos cardiovasculares**
- Evidência e custo efetividade são **incertos**
- Oferecido **desconto** para compra pelo NHS



- Recomendação **favorável**: o CDA recomenda que o reembolso com condições:
 - Adultos com **hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH)** que já estão em dose máxima tolerada de estatina, com ou sem outras terapias redutoras de LDL-C.
 - Não deve ser usado em conjunto com os anticorpos monoclonais PCSK9.
 - O custo não deve exceder o do comparador mais barato já reembolsado para o mesmo grupo de pacientes

HAS

- **Parecer favorável** ao reembolso de inclisirana apenas como prevenção primária no tratamento de adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe)

IQWiG

- **Parecer desfavorável**: benefício adicional não comprovado



ESTUDO PIVOTAL QUE AVALIA DESFECHO SECUNDÁRIO, AINDA SEM RESULTADO SOBRE DESFECHOS CLÍNICOS.



RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL 6,5 VEZES ACIMA DO LIMIAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR DISPONÍVEL NO BRASIL.



AS AGÊNCIAS QUE INCORPORARAM O FIZERAM COM RESTRIÇÕES E MEDIANTE NEGOCIAÇÃO DE PREÇOS.



IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DRASTICAMENTE SUBESTIMADO: RECÁLCULO ESTIMOU IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PROIBITIVO

Recomendação Final

Desfavorável à inclusão do Inclisirana:

- Ausência de comprovação de benefício em desfechos clínicos duros (redução de morbimortalidade cardiovascular);
- Curto tempo de seguimento.
- RCEI extremamente elevada e Impacto orçamentário proibitivo.



Unimed
Belo Horizonte

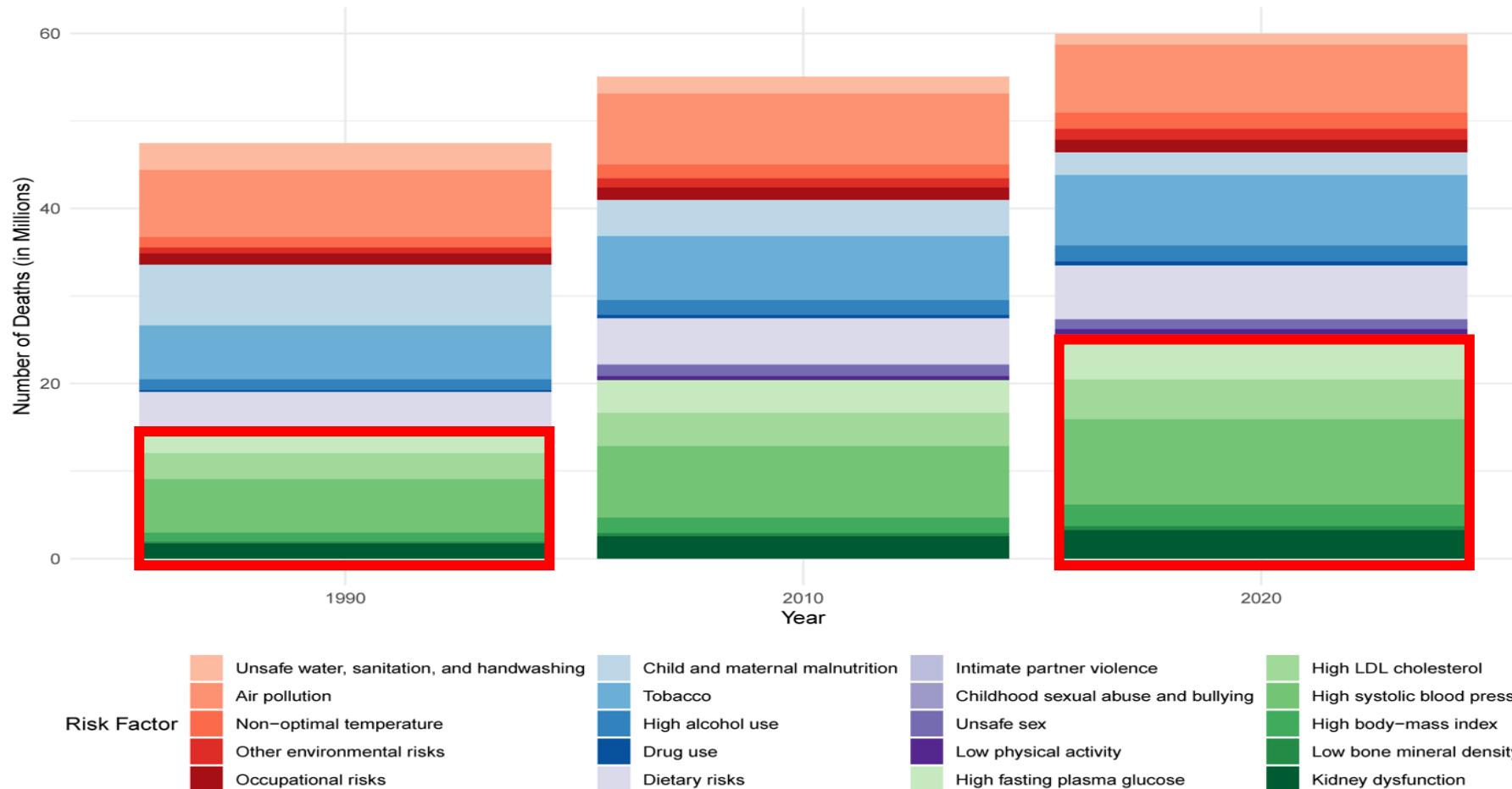
RESTRITO

O Impacto do Tratamento Hipolipemiante na Redução de Desfechos Cardiovasculares

José Francisco Kerr Saraiva MD, PhD , FACC, FESC

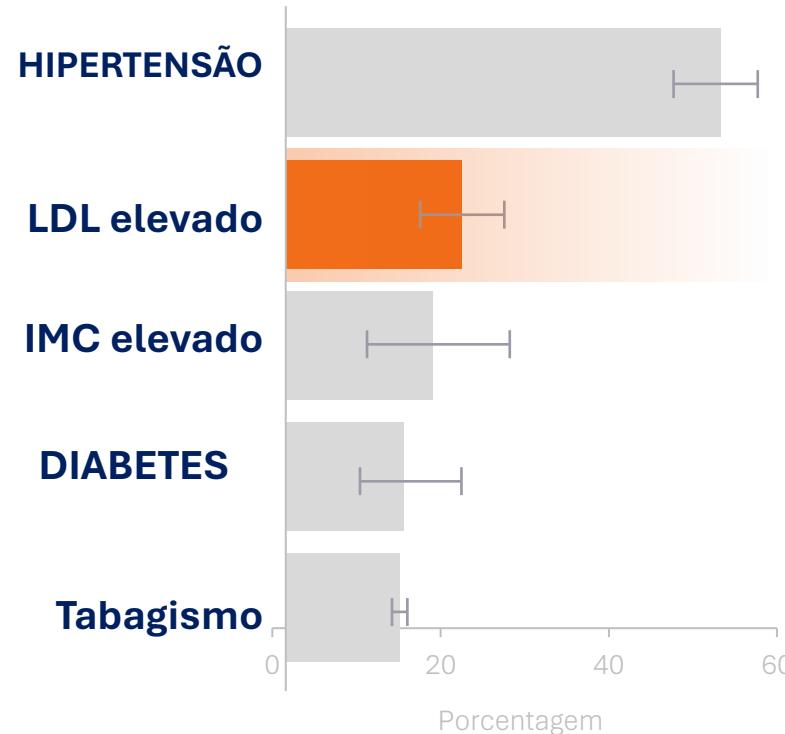
Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da PUC Campinas
Presidente do Departamento de Ateroscleroze da Soc Bras de Cardiologia
Membro da Diretoria do Departamento de Doença Cardiovascular da ABESO

Impacto dos Fatores de Risco na Mortalidade

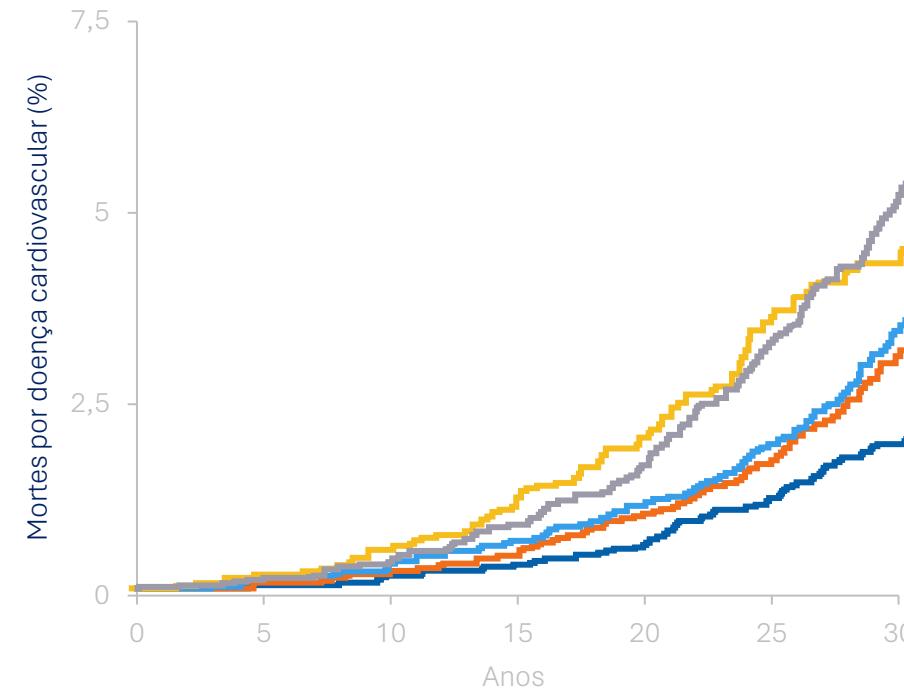


O LDL como Fator de Risco Modificável para Eventos Cardiovasculares¹⁻⁴

O risco de evento cardiovascular associado a altos níveis de LDL é de aproximadamente 30%²



mortalidade cardiovascular e concentração plasmática de LDL³

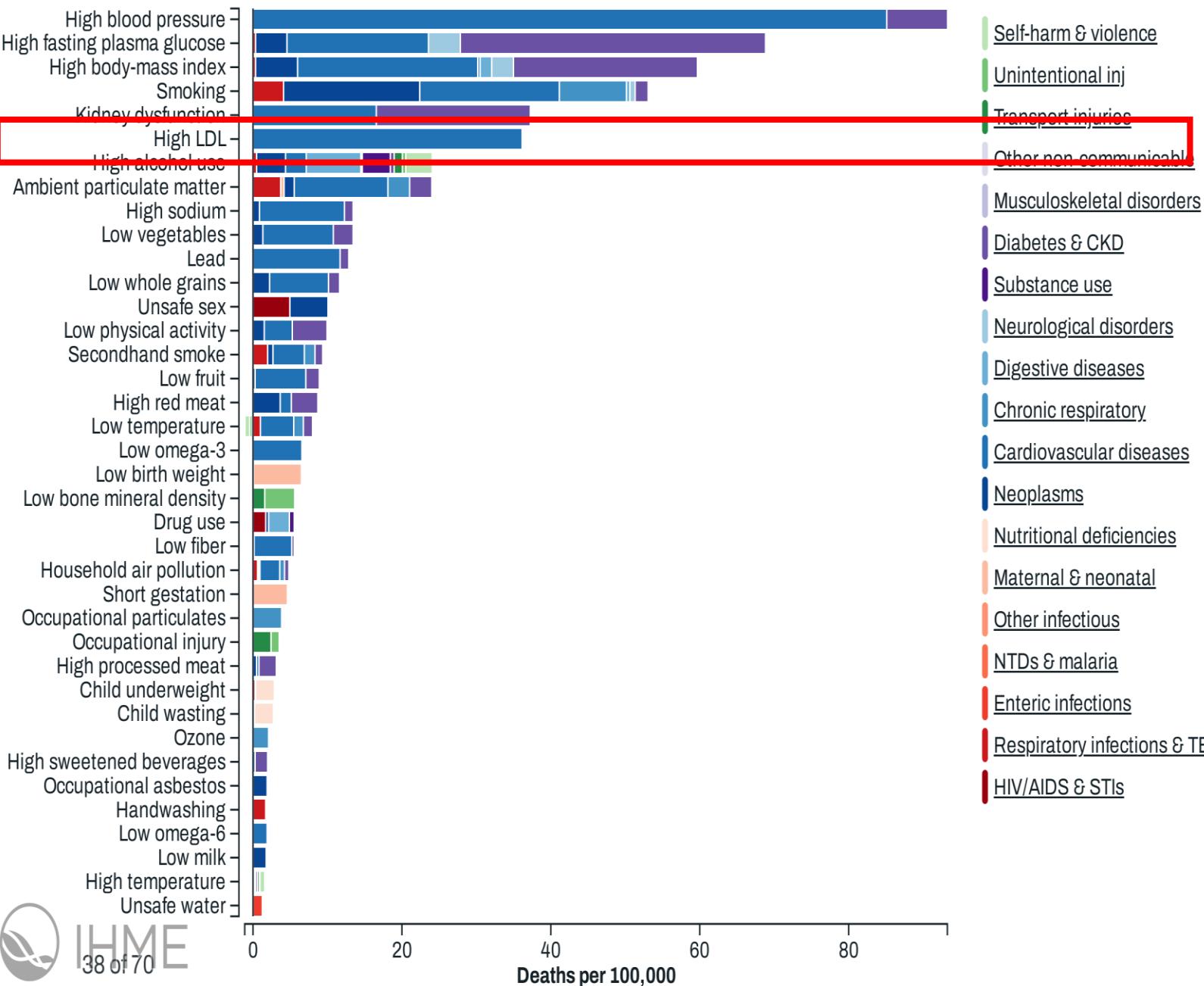


- LDL 160-189 mg/dL
- LDL 130-159 mg/dL
- LDL ≥ 190 mg/dL
- LDL 100-129 mg/dL
- LDL < 100 mg/dL



óbitos por doença cardiovascular isquêmica foram relacionados a altos níveis de LDL em 2019⁴

BRASIL Mortalidade Relacionada à Fatores de Risco

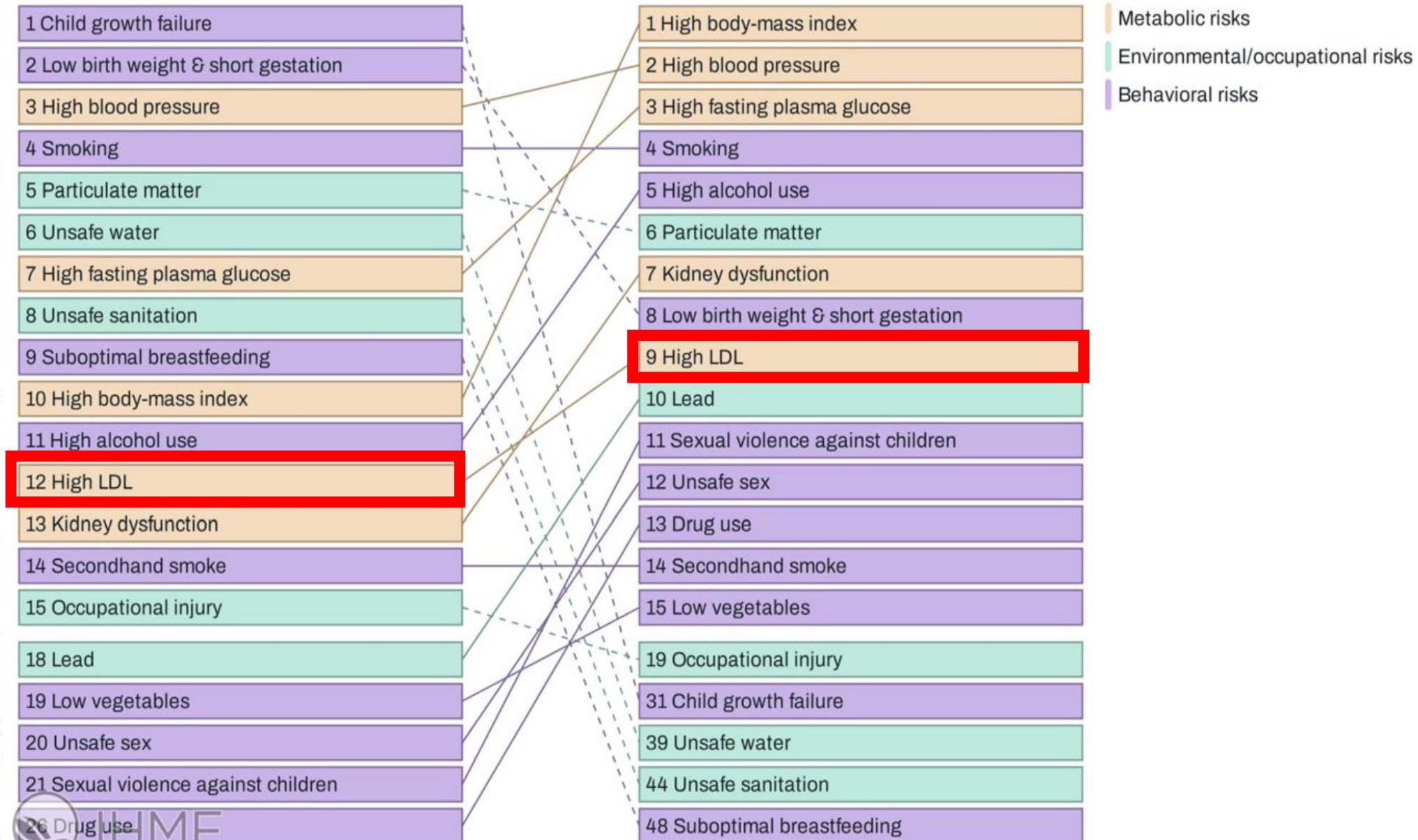


Brazil

Both sexes, All ages, DALYs per 100,000

1990 rank

2021 rank





Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2025

Brazilian Guideline on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis – 2025

Realização: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Coordenador geral: Fabiana Hanna Rached

Comissão: Fabiana Hanna Rached, Marcio Hiroshi Miname, Viviane Zorzanelli Rocha, André Zimerman, Fernando Henpin Yue Cesena, Andrei Carvalho Sposito, Raul Dias dos Santos, Paulo Behr, Henrique Tria Bianco, Renato Jorge Alves, Jose Francisco Kerr Saraiva.

Autores da Diretriz: Fabiana Hanna Rached,¹ Marcio Hiroshi Miname,¹ Viviane Zorzanelli Rocha,¹ André Zimerman,² Fernando Henpin Yue Cesena,³ Andrei Carvalho Sposito,⁴ Raul Dias dos Santos,⁵ Paulo Eduardo Ballvé Behr,⁶ Henrique Tria Bianco,⁷ Renato Jorge Alves,^{8,9} André Arpad Faludi,³ Elaine dos Reis Coutinho,¹⁰ Francisco Antonio Helfenstein Fonseca,⁷ Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho,¹¹ Adriana Bertolami,³ Aloísio Marchi da Rocha,¹⁰ Ana Paula Marte,¹ Antonio Carlos Palandri Chagas,^{1,12} Bruno Caramelli,¹ Carisi Anne Polanczyk,^{13,14,15} Carlos Eduardo dos Santos Ferreira,^{7,16} Carlos Vicente Serrano Junior,¹ Daniel Branco de Araujo,³ Emilio Hideyuki Moriguchi,¹³ Fausto J. Pinto,¹⁷ Humberto Graner Moreira,¹⁸ Isabela de Carlos Back,¹⁹ Jose Rocha Faria Neto,²⁰ Kleisson Antônio Pontes Maia,²¹ Marcelo Chiara Bertolami,³ Marcelo Heitor Vieira Assad,²² Maria Cristina de Oliveira Izar,⁷ Mauricio Alves Barreto,^{23,24,25} Natasha Shlessarenko Fraife Barreto,^{26,27} Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva,^{28,29,30} Pedro Pimentel Filho,³¹ Raul Cavalcante Maranhão,¹ Sergio Emanuel Kaiser,³² Valeria Arruda Machado,⁷ Jose Francisco Kerr Saraiva¹⁰

Intervenções para reduzir o LDL-c

Medidas de Estilo de Vida

Estatinas

Terapia combinada

Intolerância à estatina

Oral:

Ezetimiba*

Ácido bempedoico*

Obicetrapibe

Inibidores orais de PCSK9

Lomitapida (apenas para HF homozigótica)

*Terapias Comprovadas na Redução de Eventos Cardiovasculares

Injetáveis:

Terapia anti PCSK9:

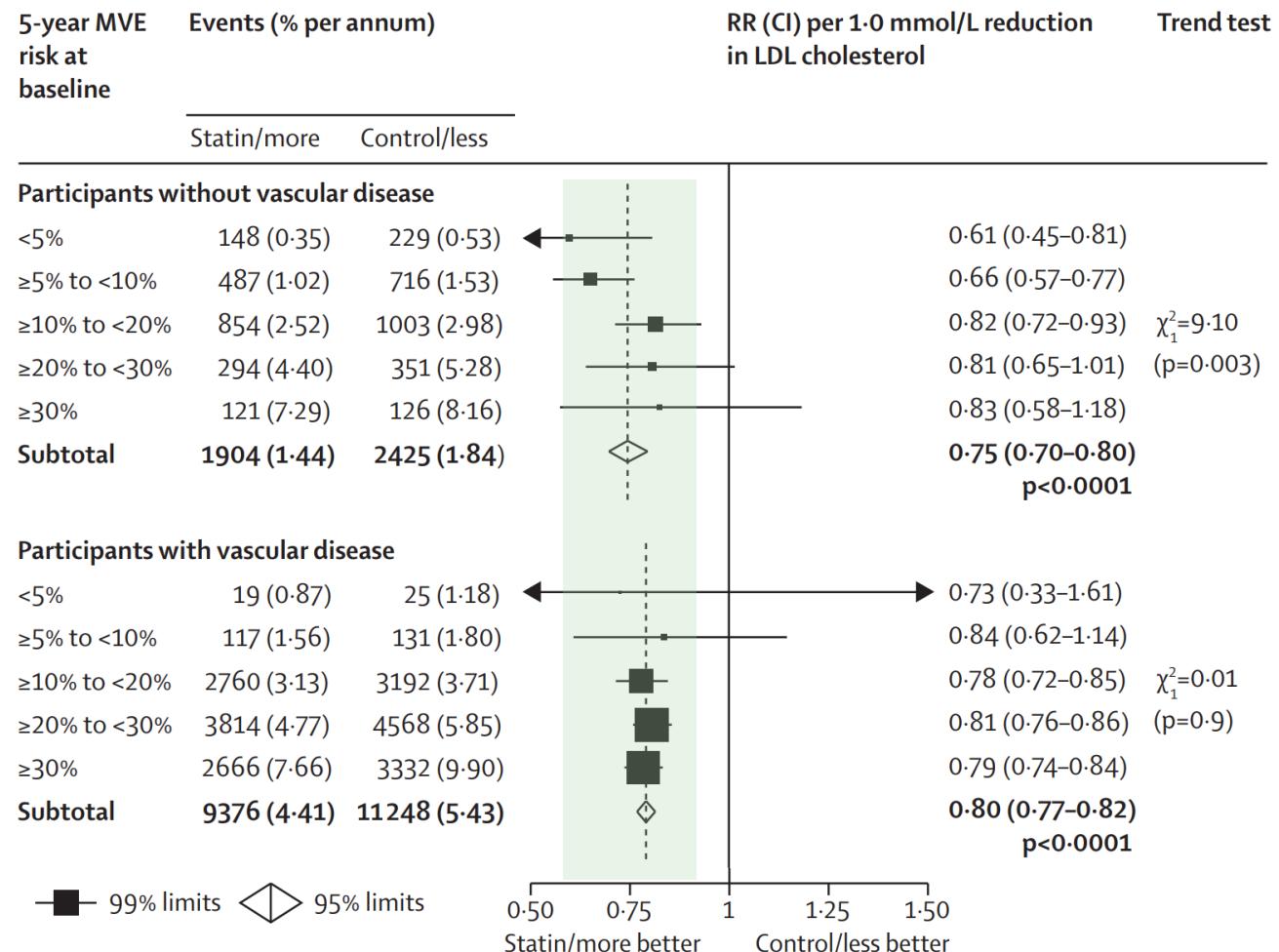
Anticorpos monoclonais anti-PCSK9*

Inclisirana

Evinacumabe

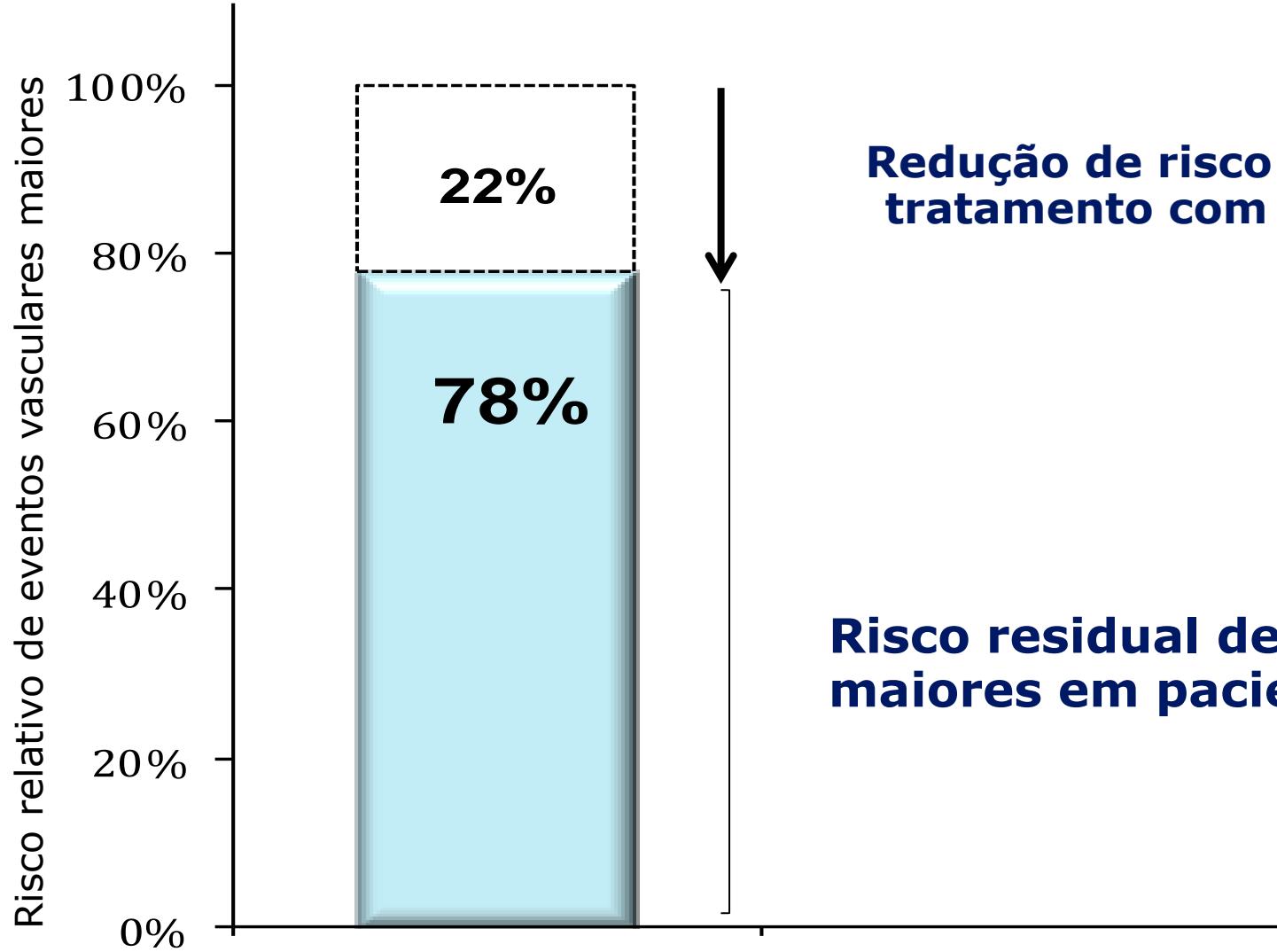
Estatinas na Redução de Desfechos Cardiovasculares

Redução de 39 mg/dl do LDL-c e Desfechos CardioVasculares



RISCO RESIDUAL APÓS USO DE ESTATINAS NA REDUÇÃO do LDL-C

Metanálise CTT

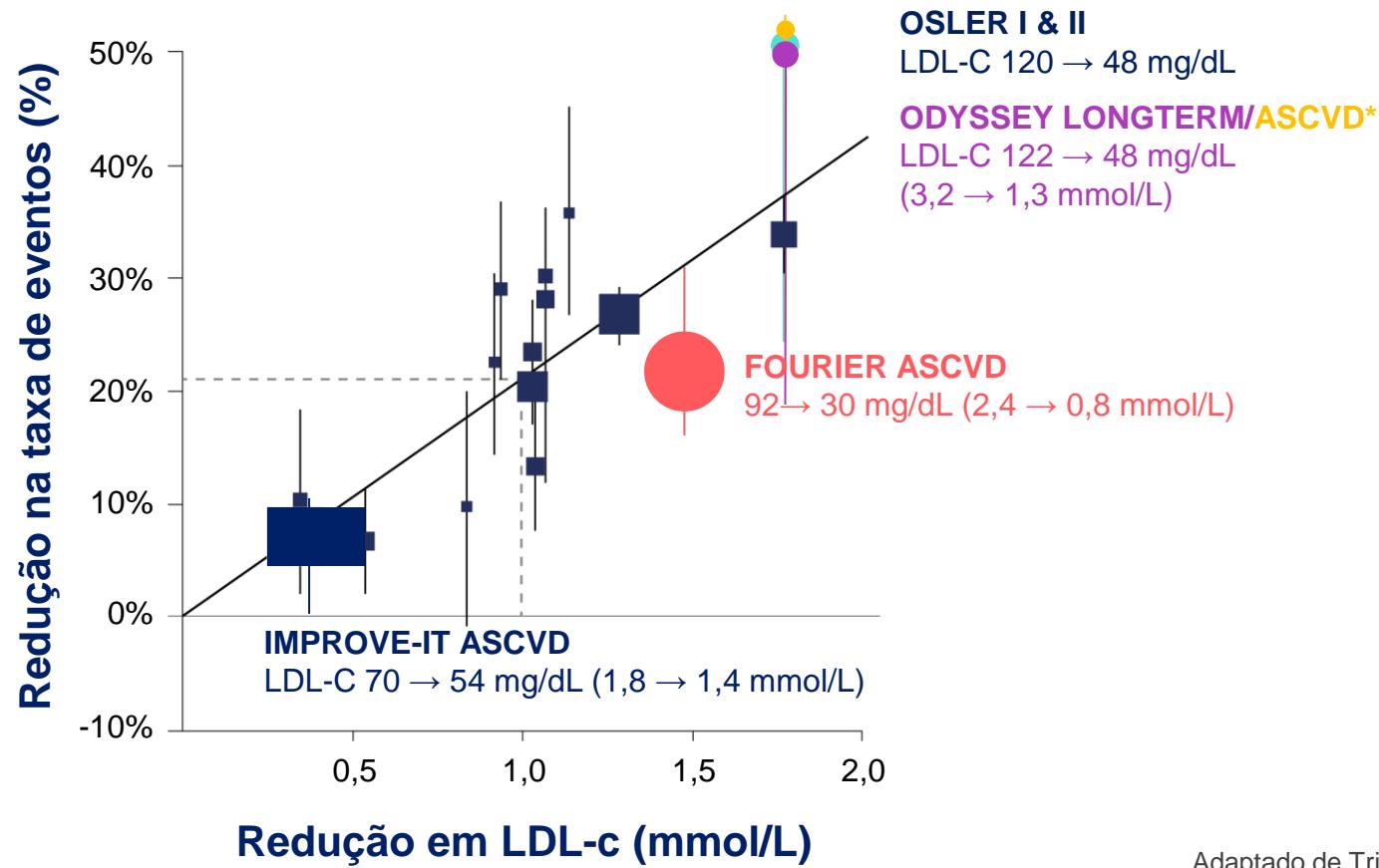


Redução de risco CV após o
tratamento com estatinas

Risco residual de eventos vasculares
maiores em pacientes tratados com estatina

O “mantra” do LDL-c: para cada 39 mg/dL de queda no LDL-c, o risco relativo de eventos cai cerca de 22%^{1,2}

- Estatina**
(5 anos)
- Ezetimiba**
(7 anos)
- Anticorpos monoclonais PCSK9**
(11-26 meses)



Adaptado de Trialists et al., 2010.

ASCVD, doença arterial coronariana aterosclerótica; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LDL-c, colesterol de LDL; PCSK9, pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

1. Trialists. Cholesterol treatment et al. The Lancet. 2010;376(9753):1670-81.

2. Robinson JG, et al. 2016;68(22):2412-21.

DIRETRIZES SBC 2025 : Metas lipídicas de acordo com o risco cardiovascular

Tabela 5.1 – Metas recomendadas de acordo com o risco cardiovascular

Categoria de risco cardiovascular	Meta de LDL-c (mg/dL)	% redução do LDL-c	Meta de colesterol não-HDL (mg/dL)	Meta de ApoB (mg/dL)
	Meta primária	Meta primária	Meta coprimária	Meta secundária
Baixo risco	< 115	≥ 30%	< 145	< 100
Risco intermediário	< 100	≥ 30%	< 130	< 90
Alto risco	< 70	≥ 50%	< 100	< 70
Muito alto risco	< 50	≥ 50%	< 80	< 55
Risco extremo	< 40	≥ 50%	< 70	< 45

REDUÇÃO MÉDIA DOS NÍVEIS DE LDL-C: EVIDÊNCIAS POR ESTRATÉGIA*

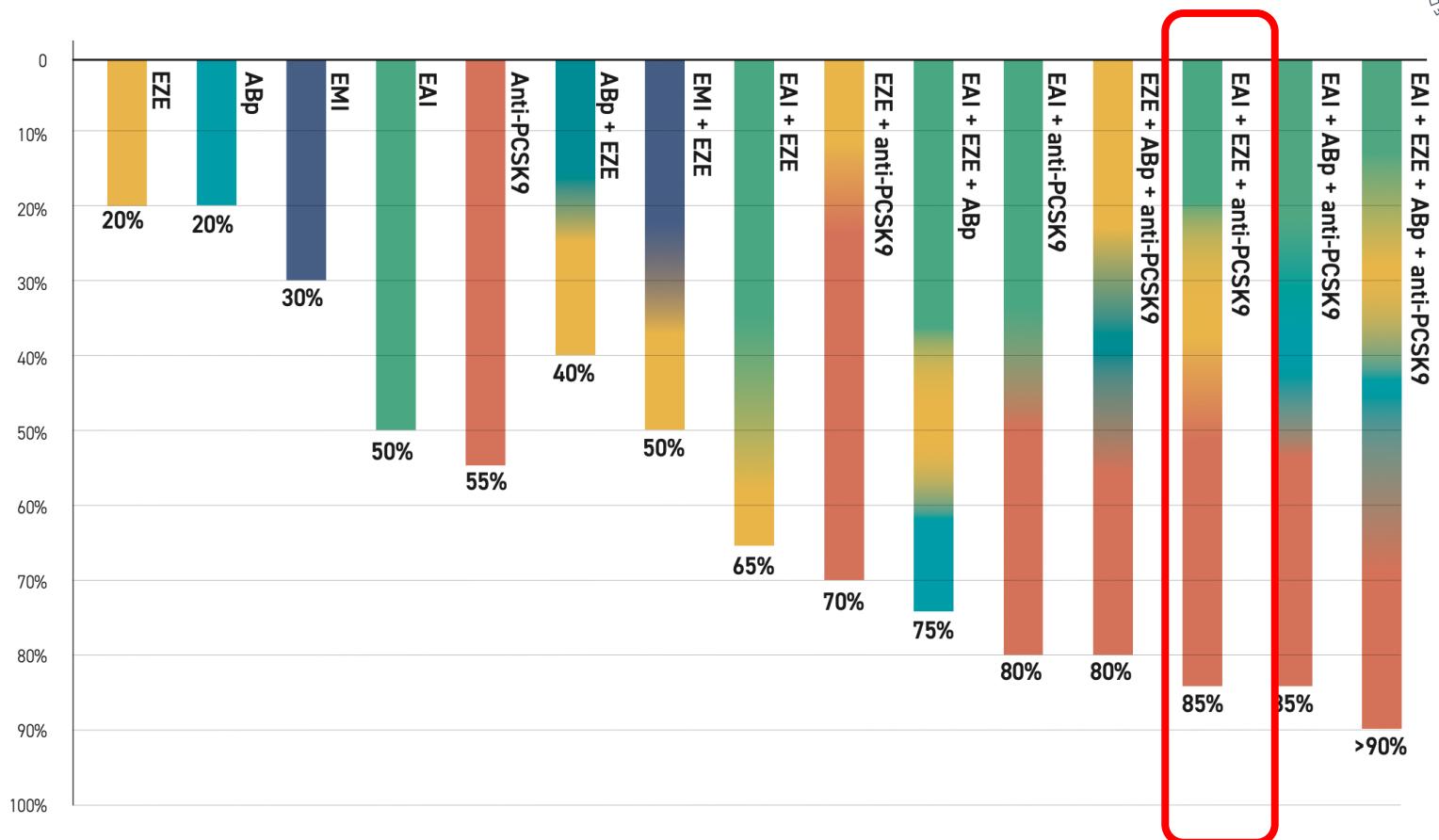


Figura 3. Eficácia da terapia hipolipemiante na redução do LDL-c. EMI: estatina de moderada intensidade; EAI: estatina de alta intensidade; EZE: ezetimiba; ABp: ácido bempedoico; anti-PCSK9: terapia anti-proteína convertase subtilisina/queixina tipo 9.

*Valores aproximados

DIRETRIZES SBC 2025: Indivíduos de Muito alto risco

Muito alto

Doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica com obstrução ≥ 50%) ou evento aterosclerótico cardiovascular prévio manifesto.
CAC > 300 UA.
DM2 com EMAR ou 3 ≥ EAR.

Recomendações para o uso combinado de estatina, ezetimiba, ácido bempedoico e terapias anti-PCSK9

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em indivíduos de muito alto risco cardiovascular, recomenda-se a favor da terapia inicial com estatina de alta intensidade e ezetimiba, e potencialmente terapia anti-PCSK9, para atingir a meta terapêutica.	FORTE	ALTA

Rached et al.

Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2025

CONCLUSÕES

- FOCO na PREVENÇÃO PRIMORDIAL
- EDUCAÇÃO MÉDICA
- ESTRATÉGIAS TERAPEUTICAS PARA POPULAÇÕES ESPECIAIS

CONCLUSÕES

- **FOCO na PREVENÇÃO PRIMORDIAL**
- **EDUCAÇÃO MÉDICA**
- **ESTRATÉGIAS TERAPEUTICAS PARA
POPULAÇÕES ESPECIAIS**



AME SEU CORAÇÃO

REDUZA O
CONSUMO DE SAL

LIMITE O
CONSUMO
DE ÁLCOOL

TENHA UMA DIETA
SAUDÁVEL

NÃO FUME

MANTENHA UM
PESO SAUDÁVEL

FAÇA
EXERCÍCIOS
TODOS OS
DIAS

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
AMÉRICAS

#CONHEÇASEUSNÚMEROS

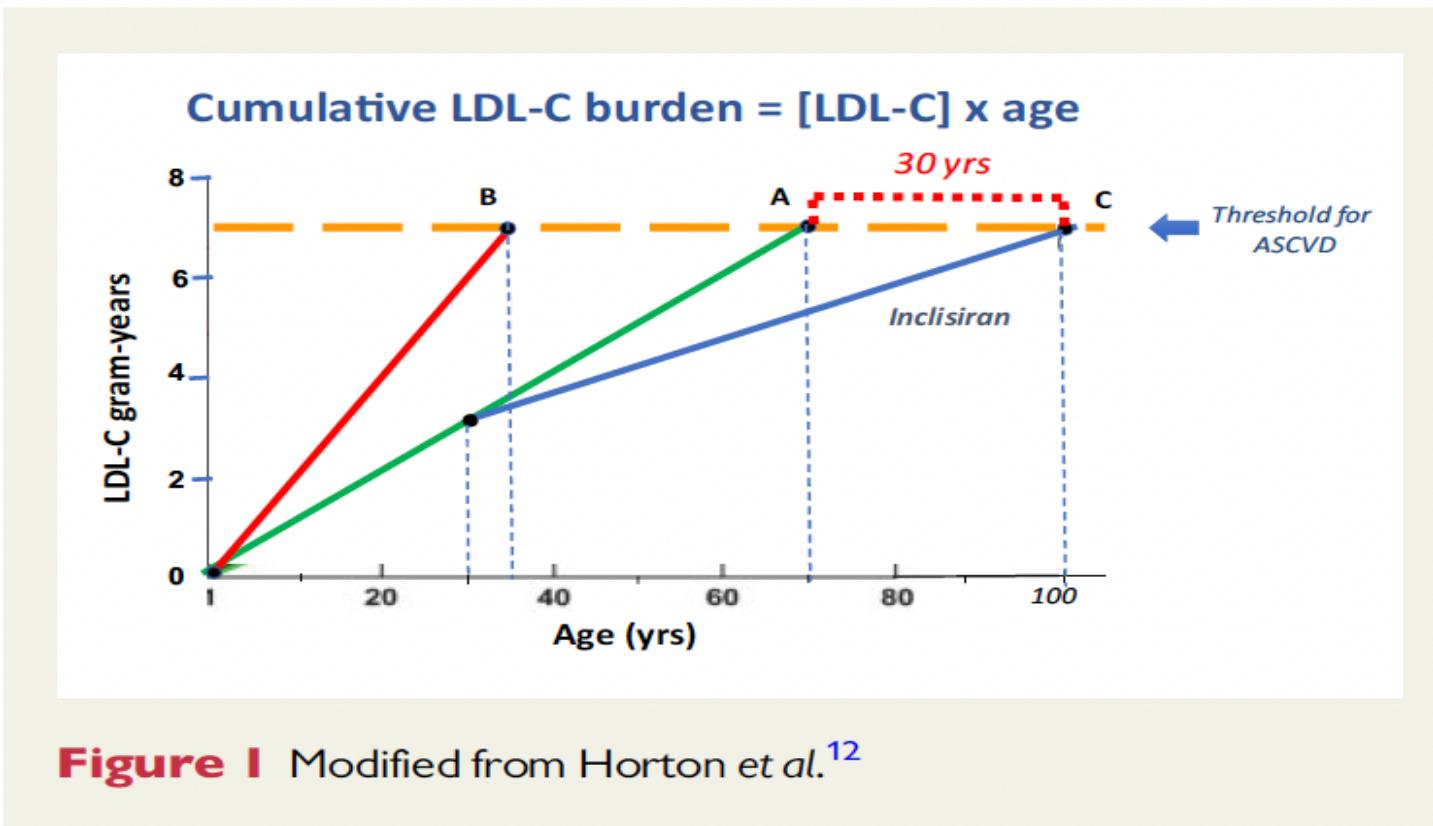
CONCLUSÕES

- FOCO na PREVENÇÃO PRIMORDIAL
- EDUCAÇÃO MÉDICA
- ESTRATÉGIAS TERAPEUTICAS PARA POPULAÇÕES ESPECIAIS

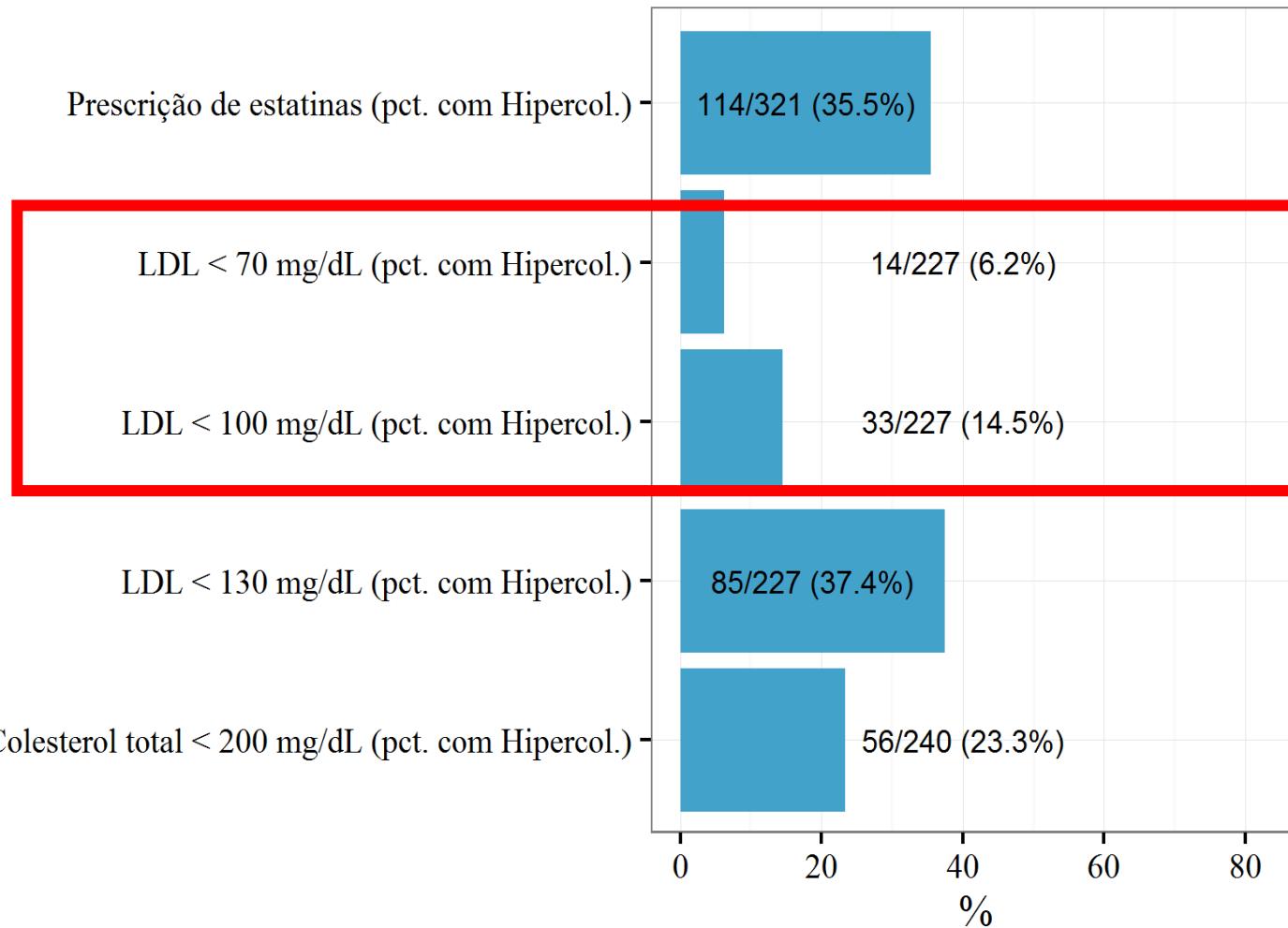
Braunwald's Corner

How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion

Eugene Braunwald ^{1,2,*}



ESTUDO ÉPICO : Meta do LDL-c em pacientes de Alto Risco em uso de estatinas

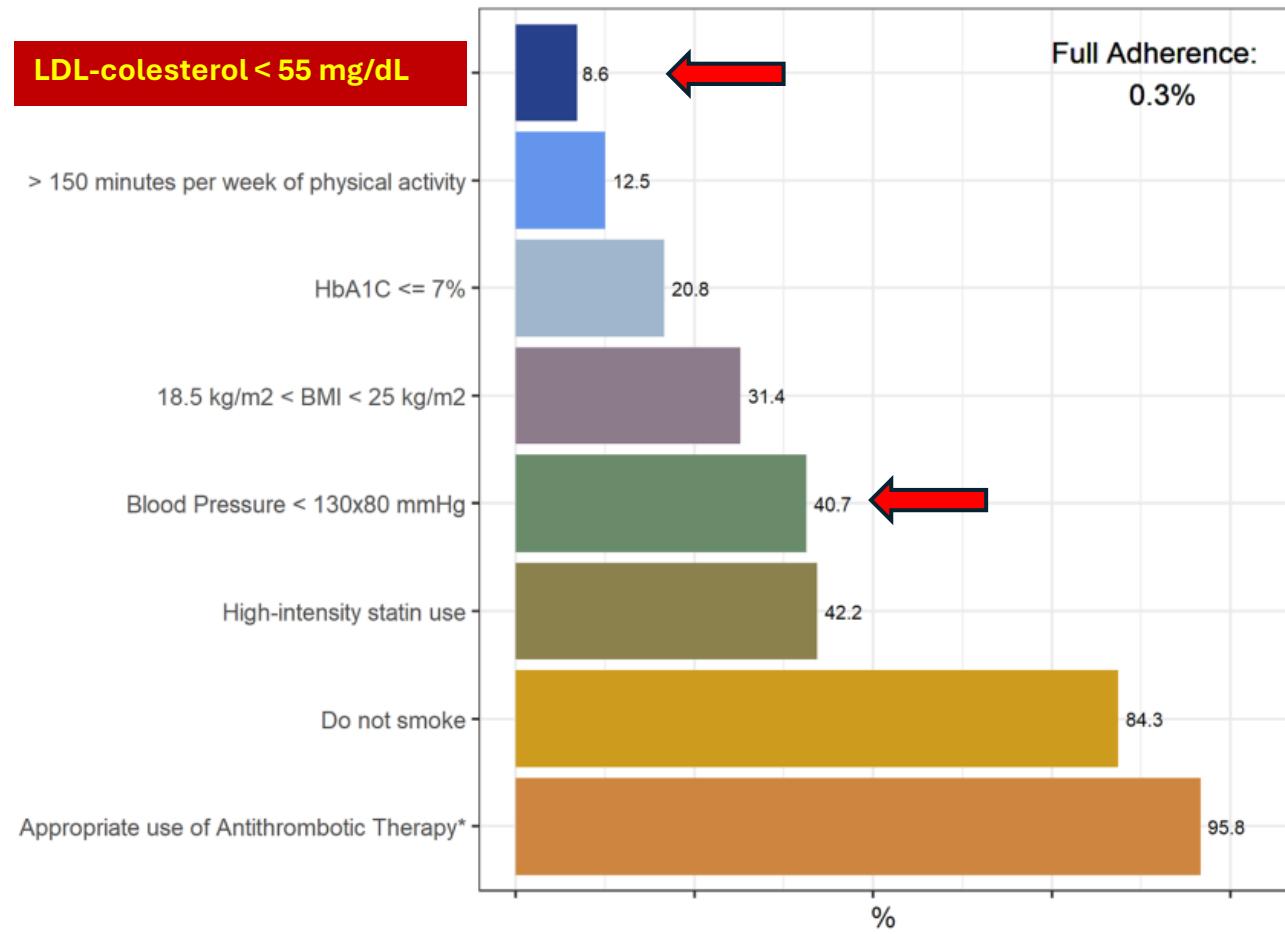


O registro brasileiro NEAT: Subutilização de terapia baseada em evidência em prevenção secundária de doença aterotrombótica¹

2005 pacientes com DAC e/ou DAP
avaliados em 25 centros¹

Principal motivo de má aderência:

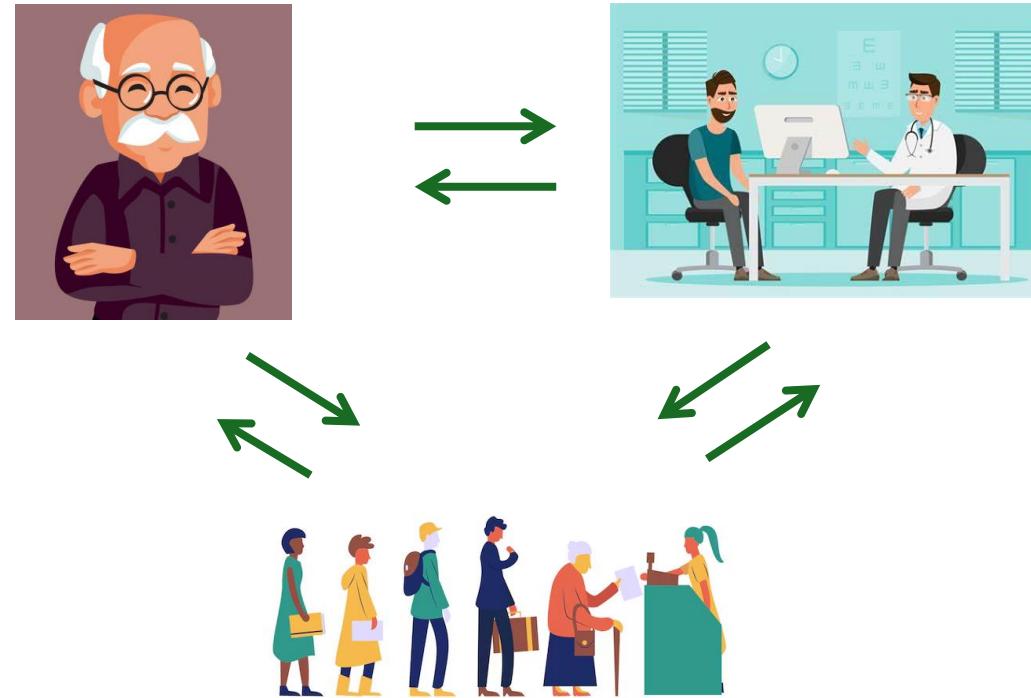
Decisão médica!!!¹



Adaptado de Barros P et al. Scientific Reports 2024

NÃO ADESÃO: UMA QUESTÃO MULTIFATORIAL¹

- Baixa Compreensão sobre a doença.
- Baixa Compreensão sobre o tratamento
- Uso dos medicamentos
- Prescrições complexas



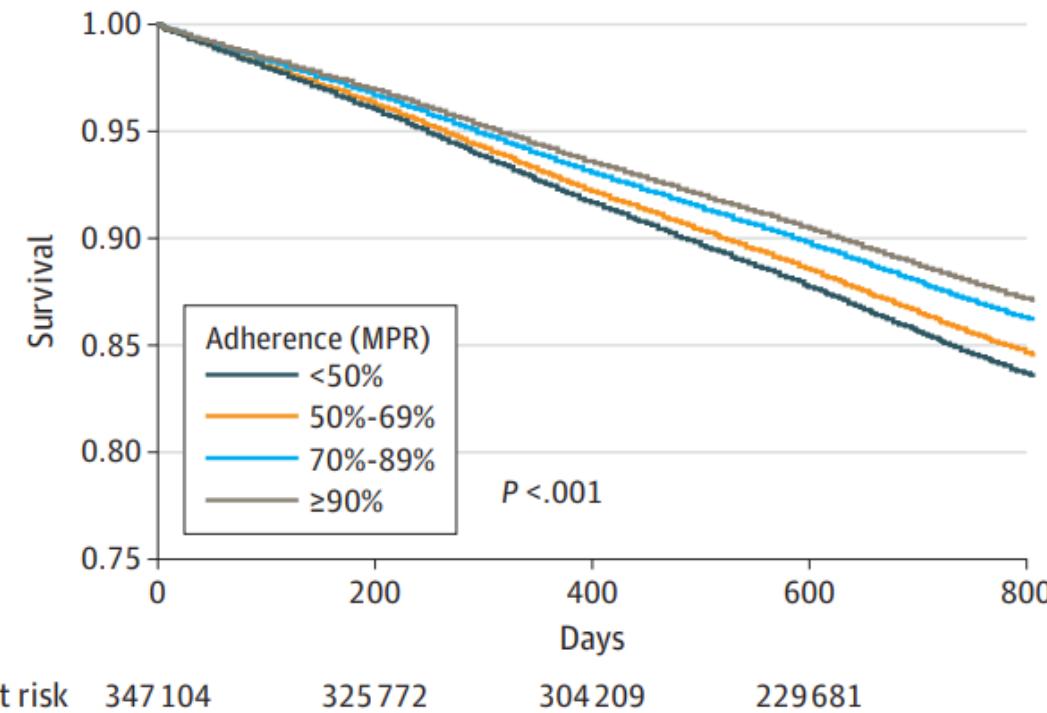
- Má relação médico-paciente.
- Não conhece os custos do tratamento
- Baixo nível de satisfação

- Baixa interação com o Sistema de Saúde.
- Mudanças de médicos
- Altos custos dos medicamentos

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487-97.

Aderência de estatina vs Morte ⁽¹⁾

Figure. Survival Curves by Statin Adherence Level as Defined by Medication Possession Ratios (MPRs)

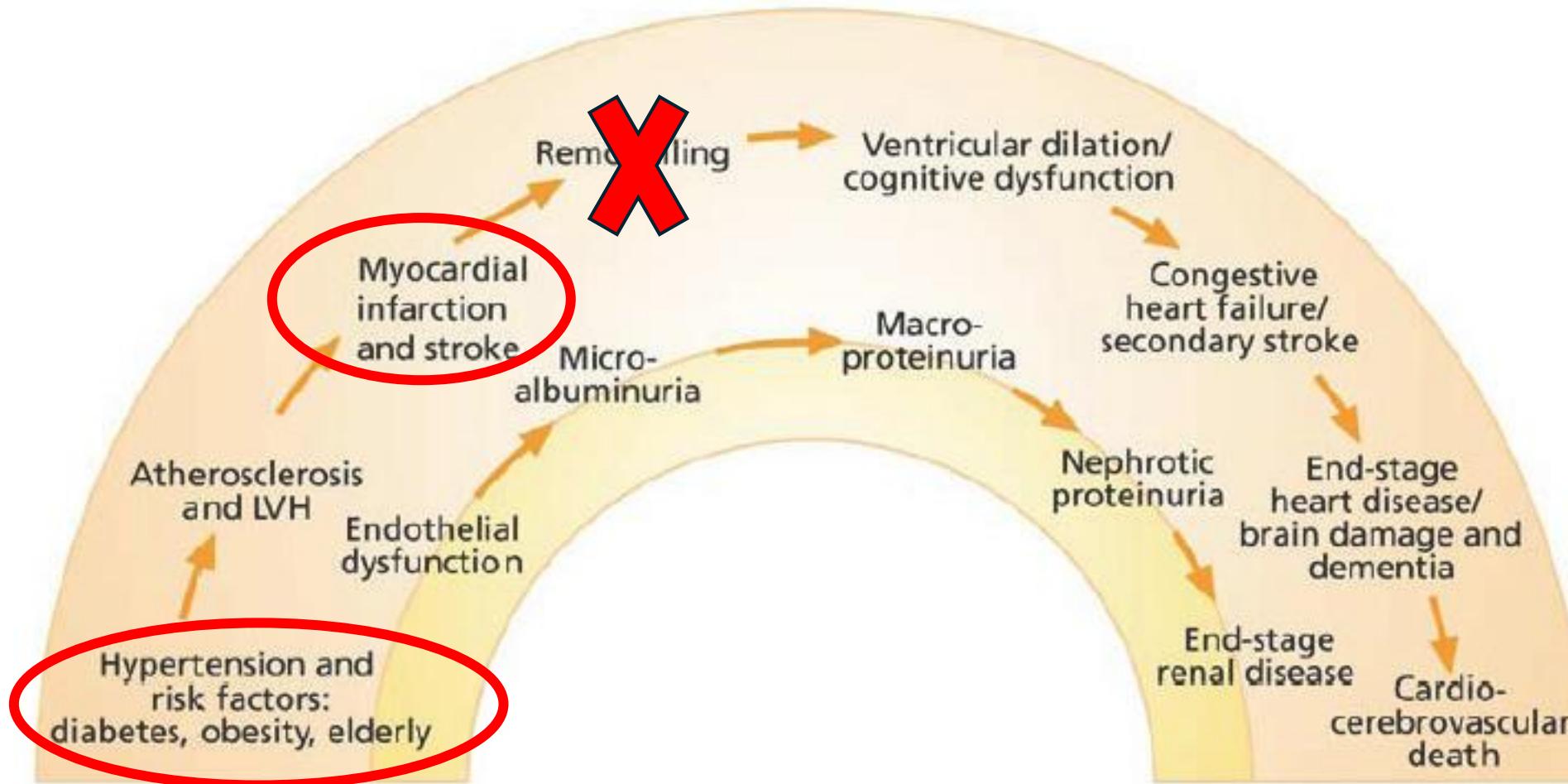


1. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):206–213. doi:10.1001/jamacardio.2018.4936

CONCLUSÕES

- FOCO na PREVENÇÃO PRIMORDIAL
- EDUCAÇÃO MÉDICA
- ESTRATÉGIAS TERAPEUTICAS PARA POPULAÇÕES ESPECIAIS

CONTINUUM CARDIO-RENAL



Desigualdade no acesso aos frutos da Ciência¹

O “legado do colonialismo na investigação científica” é tema de editorial *Science should save all, not just some (A ciência deveria salvar todos, não apenas alguns)*, da edição de agosto de 2024 da revista *Science*, que aponta uma injustiça no acesso aos frutos da ciência. De acordo com o texto assinado pelos professores Madhukar Pai da Universidade McGill

A Ciencia foi concebida para salvar : deveria salvar todos e não apenas alguns

editoriais de revistas científicas e domínio da língua inglesa ou os prêmios científicos conquistados predominantemente por cientistas do Norte Global – temas em torno dos quais normalmente se discutem a equidade global e a justiça na ciência – o texto enfatiza “um problema maior” e indaga “a quem a ciência foi concebida para servir ou salvar”. Trazendo como exemplo o cenário da Covid-19, em que a vacina “não chegou a milhões de pessoas no Sul Global em tempo hábil”, e o medicamento lenacapavir, para pré-exposição ao HIV, ao custo de 42 mil dólares anuais, os autores escrevem: “O compromisso com a exploração capitalista que impulsionou

Estratégias



Insights from Patients living with Elevated Cholesterol (IPEC)

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo

Clinica Geral e Cardiologista

CRM SP 106624

Membro do conselho científico Instituto Lado a Lado pela vida



Experiences of People Diagnosed with High Levels of LDL Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results from a Multinational Qualitative Study



GLOBAL HEART

ORIGINAL RESEARCH

“Patients have a contribution to make by sharing their experiences, which cannot come from anyone else.”

NEIL JOHNSON

JOE VANDIGO

FERNANDA DE CARVALHO

CELINA GORRE

TANYA HALL

SUSAN E. HENNESSY

DHRUV S. KAZI

KORNELIA KOTSEVA

PATSY PETRIE

DAVID KELLY

ANKITA SAXENA

ELISABETH M. OEHRELEIN

*Author affiliations can be found in the back matter of this article

]u[ubiquity press

Research objectives

Compreender as experiências das pessoas que vivem e tratam colesterol alto e ASCVD nos Estados Unidos, Brasil e Austrália

Caminhos e barreiras para um diagnóstico de LDL alto

O peso de gerenciar o LDL alto, incluindo o impacto sobre os membros da família, trabalho ou vida estudantil, comorbidades, finanças e outros fatores da vida/determinantes sociais da saúde.

Conscientização do paciente sobre a associação entre LDL alto e outros fatores de risco para doenças cardíacas e derrames

Perspectivas sobre tratamentos atuais e futuros para LDL alto, incluindo benefícios significativos do tratamento.



Introduction to iPEC



IPEC process overview



INVISIBLE NATION
EXPOSING THE REALITIES OF ASCVD

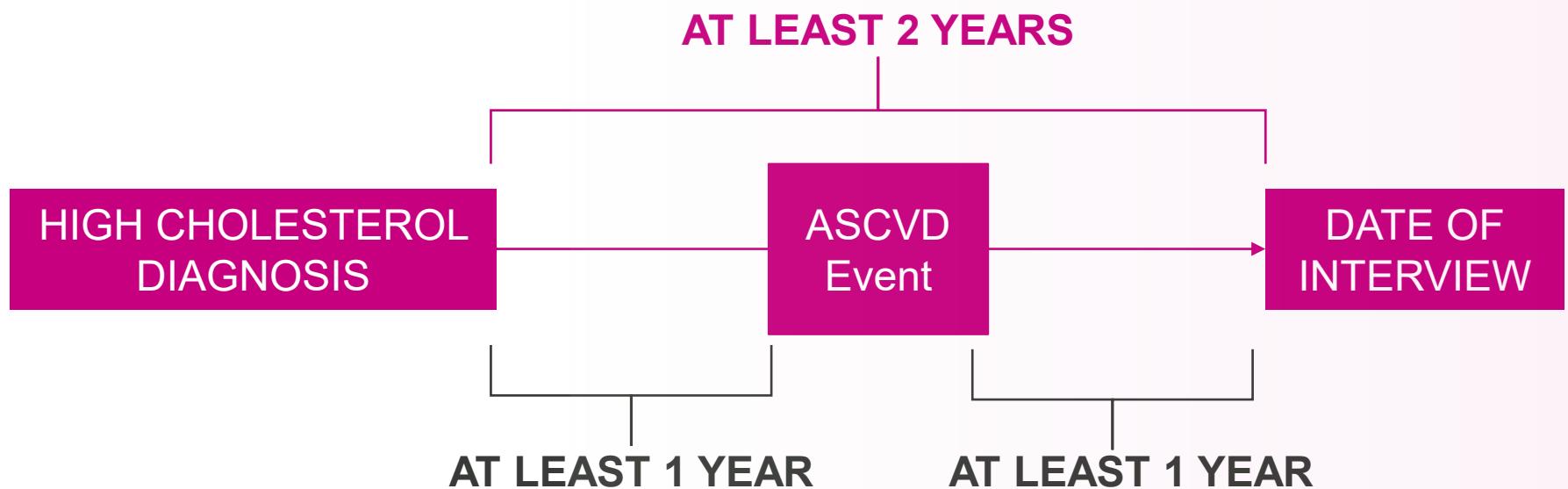


Patient recruitment

PARTICIPANTS
WITHOUT
ASCVD
EVENTS



PARTICIPANTS
WITH ASCVD
EVENTS





Map My Experience

Every patient has different experiences with their health. This map can be used as a guide to think about your own patient experience from your “starting point,” through your diagnosis, to where you are now, and everywhere in between.

Life Factors

As you go along, think about how other "life factors" have played a role in your patient experience, such as:



Developing the draft interview guide(s)

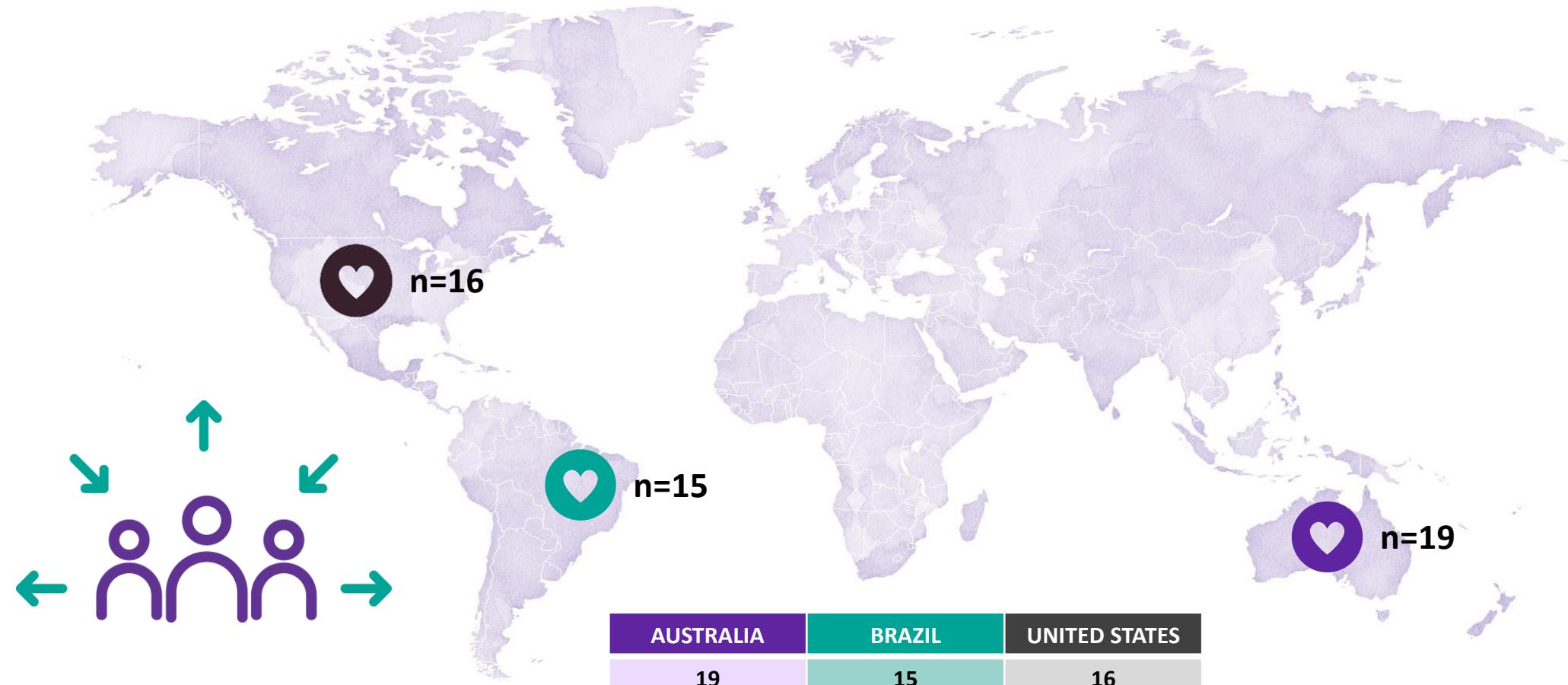
After Steering Committee Review

Life Before Getting a Diagnosis	Getting a Diagnosis	Living with a Diagnosis / Post-event
<ul style="list-style-type: none">• Symptoms• Questions and information gathering• Emotional health and personal goals• Life factors• Transition to seeking a diagnosis• Awareness of LDL-C & of ASCVD• Comorbidities prior to diagnosis 	<ul style="list-style-type: none">• Seeking care• Follow-up care• Changed diagnosis/ misdiagnosis• Treatments• Symptoms• Questions and information gathering• Emotional health and personal goals• Life factors• Transition to living with a diagnosis• Diagnosis prior to or at birth, or as a young child• Understanding if the rationale for treatment was explained (to prevent an event)• Adherence to lifestyle changes & treatment• Understanding if living with cholesterol is lifelong (connecting this to adherence)	<ul style="list-style-type: none">• Impacts on daily life• Care routine & satisfaction with care• Treatment they are currently getting• Treatment they have tried but stopped• Ideal treatment• Surgeries and procedures• Hospitalizations/ urgent care visits• Clinical trials• Life factors• Care coordination & multiple chronic conditions• Quality measurement• Genetic testing• Emotional health and personal goals• Desired outcomes and life aspirations• Understanding what it would take to permanently alter their lifestyle
Awareness of heart disease before event	<ul style="list-style-type: none">• What did you know about your heart disease risk before your [cardiac event]?• Did your doctor explain your overall heart disease risk to you before your [cardiac event]? How?• Do you have a family history of heart conditions?	For individuals who have had an event <ul style="list-style-type: none">• Level of understanding of risk factors for heart disease and stroke prior to their cv event• Level of understanding of the role LDL-C plays in cardiovascular disease• Change in lifestyle habits & adherence to the changes• Level of concern about having a second event• Understanding if being on treatment provides enough confidence to not look back at the event
LDL-C: awareness before event	<ul style="list-style-type: none">• Were you aware that you had high cholesterol before [event or symptoms]? Could you tell me more about what you knew?	
LDL-C: medicine before event	<ul style="list-style-type: none">• Were you taking medication for high cholesterol before [event or symptoms]?• What medicines were you taking? Were you aware at that time that the medicines were for high cholesterol?	

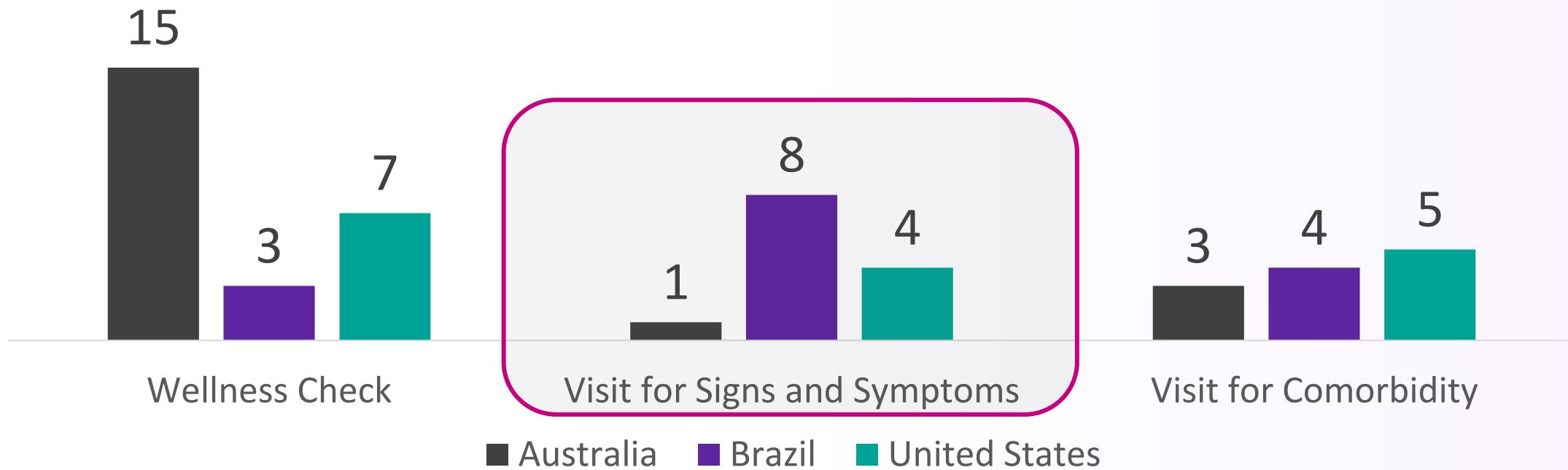
IPEC findings: General overview



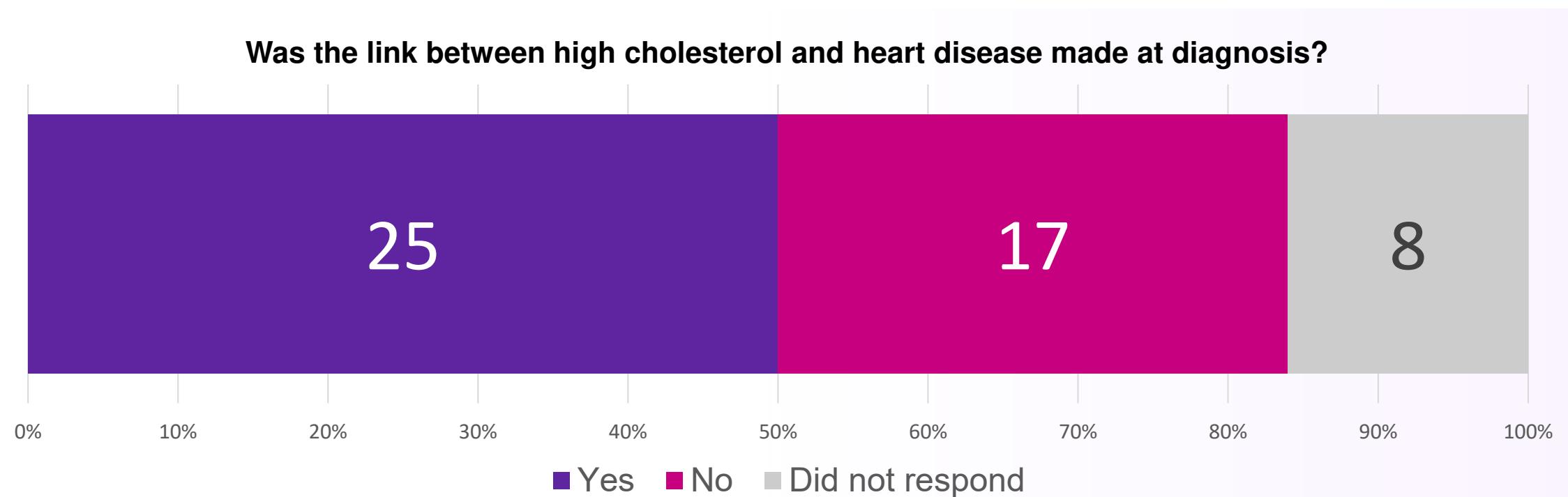
Study participants



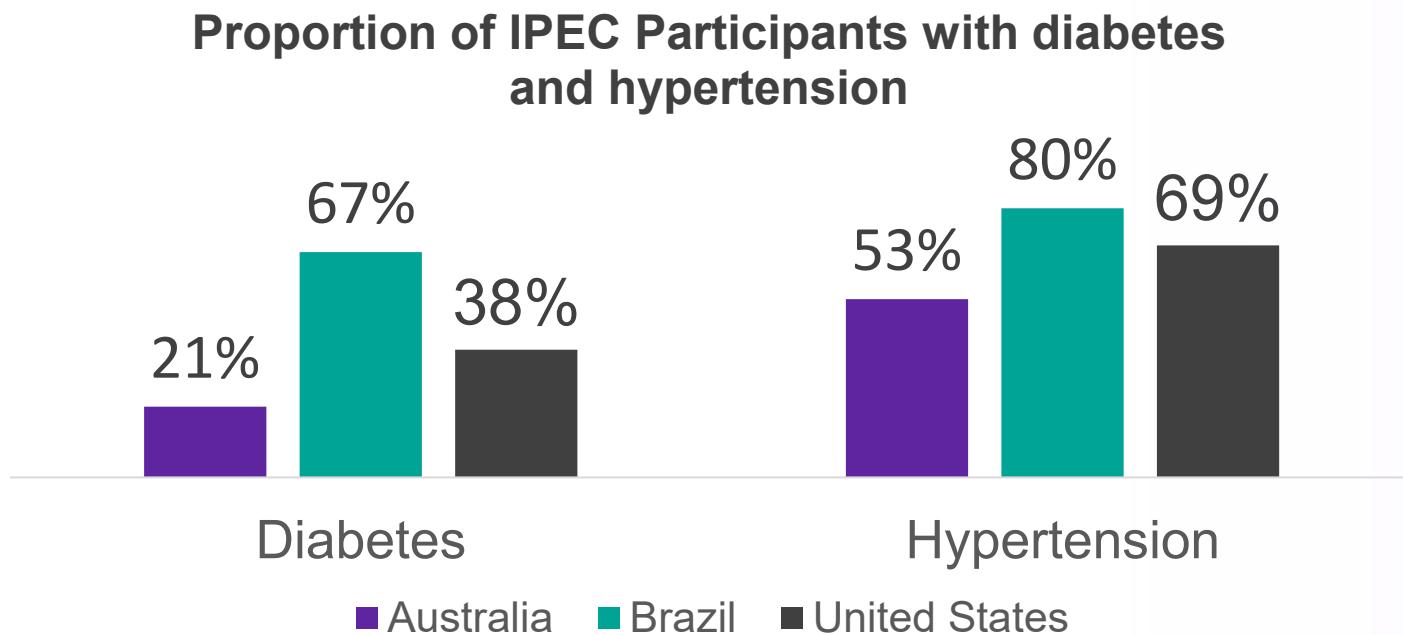
In the iPEC study, only half of the participants received their initial high cholesterol diagnosis from a PCP during an annual physical exam.



The tone and clarity of HCP's discussions about lifestyle changes and risk factors played a crucial role in patients' understanding of high cholesterol's severity.



When HCPs appear to prioritize comorbidities over high cholesterol, patients may not perceive high cholesterol as a significant concern.



*“My diabetes is under control, but [care provider] always put a lot **more emphasis on diabetes** than a heart problem that could be caused by high cholesterol.*

IPEC participant from Brazil who has experienced an ASCVD event



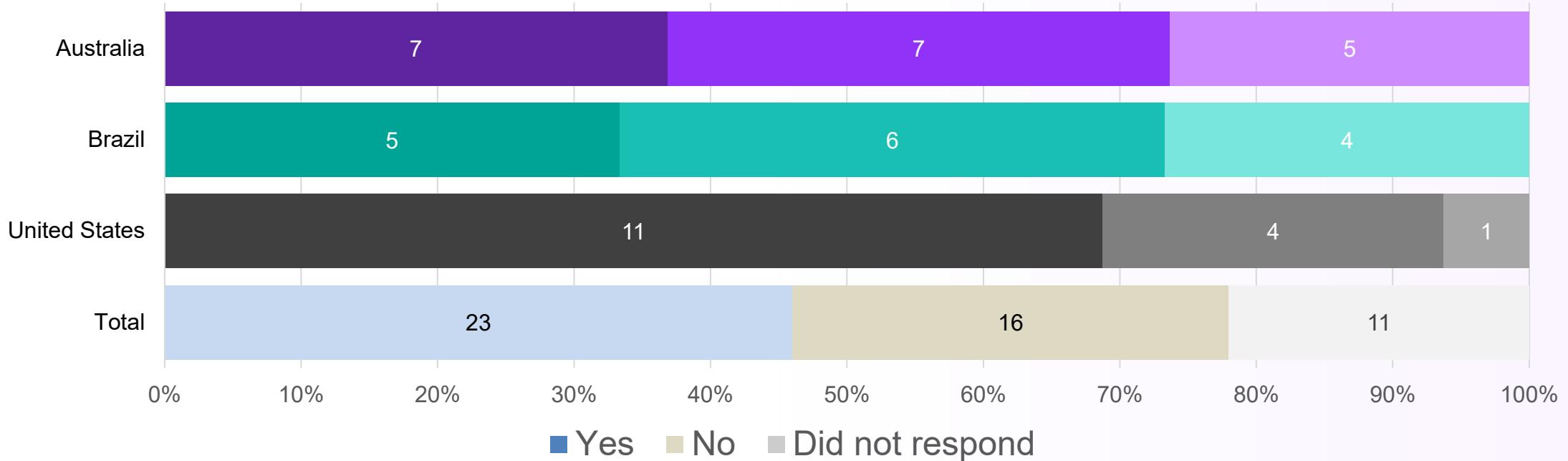
INVISIBLE NATION
EXPOSING THE REALITIES OF ASCVD



Many participants rely on HCPs to explain their laboratory results to them...



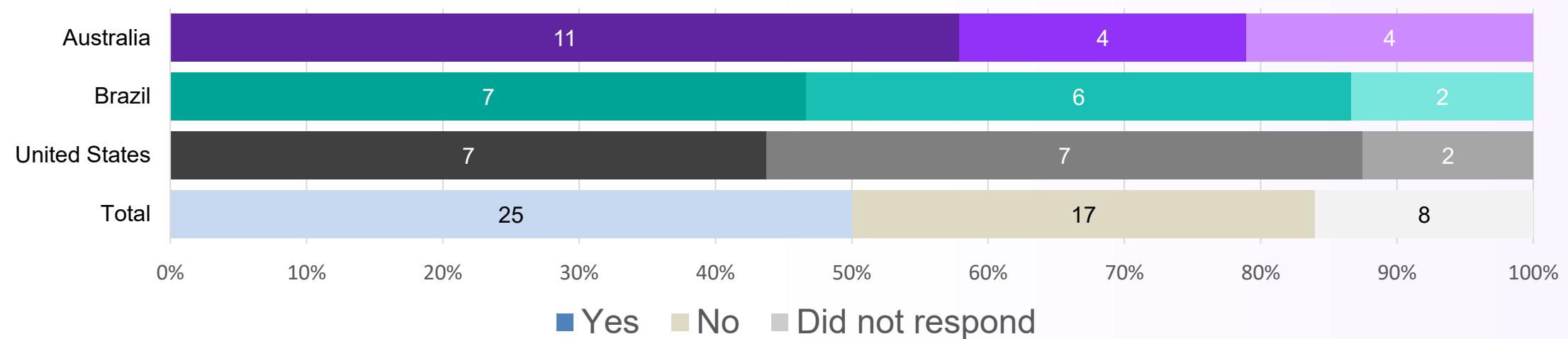
Described Knowing How to Interpret Laboratory Results



... however, the timing when lab testing occurs relative to their appointment varies across participants and settings, impacting opportunities to communicate about the results

Sometimes, lab work occurs before, during, or after their appointments. This determines whether results are available during appointment discussions or if follow-up discussions are needed.

Discussed Laboratory Results with Care Team



Survival and quality time with loved ones were top priorities for iPEC participants pre and post event. They also found motivation in seeing improvements in their lab results because it confirmed that their treatment and lifestyle changes were effective.

Improvements in lab values:

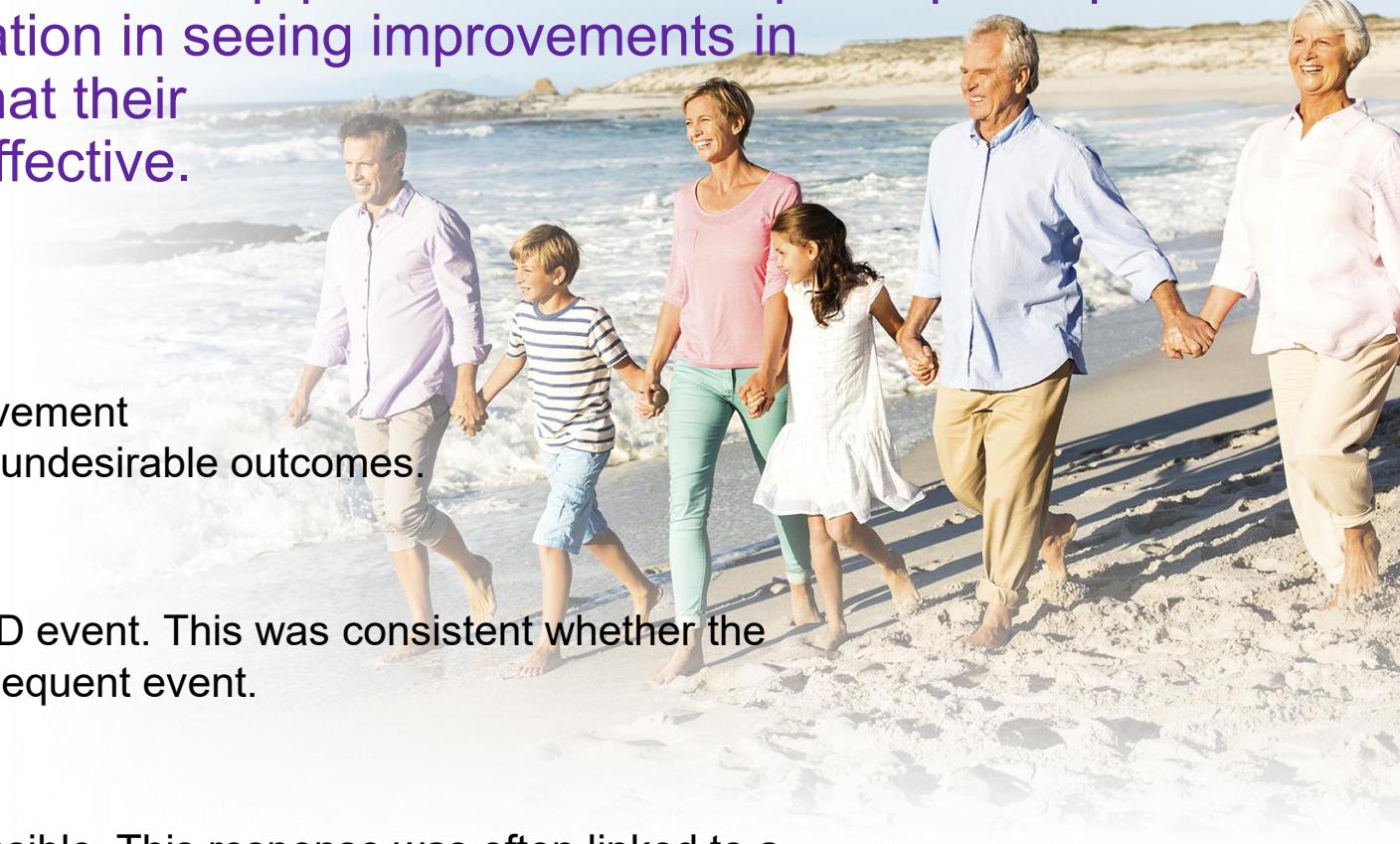
Participants highlighted the value of seeing an improvement in lab values and being on track to reduce the risk of undesirable outcomes.

Avoid ASCVD event:

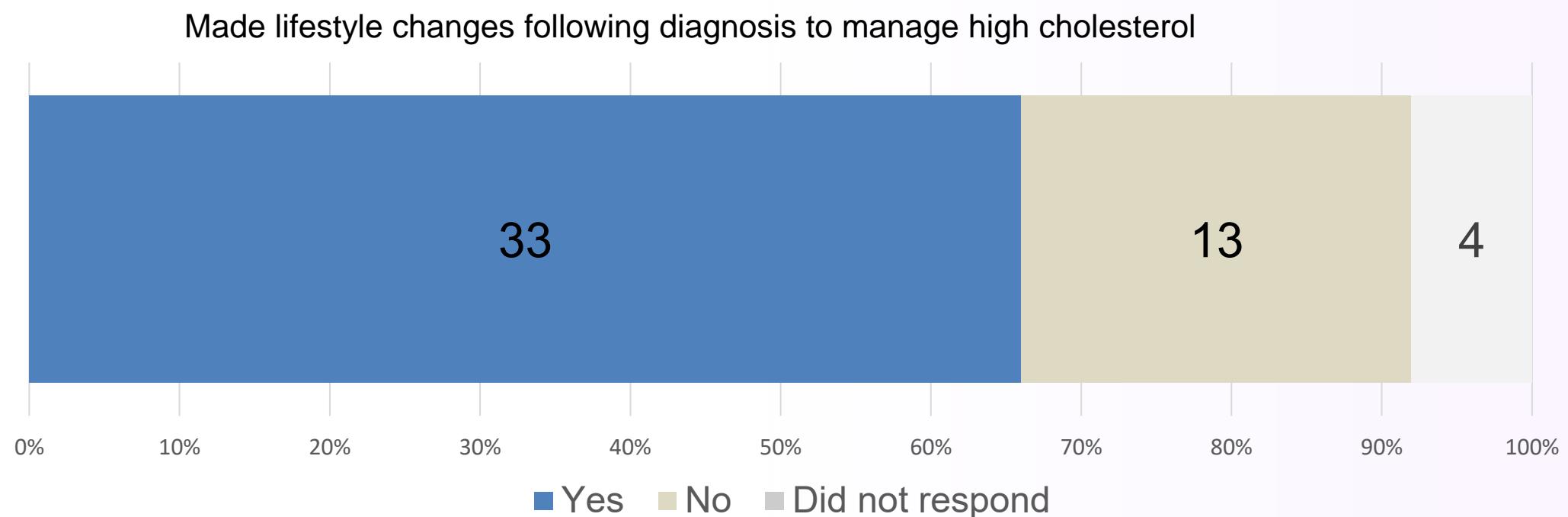
Participants discussed their desire to avoid an ASCVD event. This was consistent whether the individual wanted to prevent an initial event or a subsequent event.

Long life:

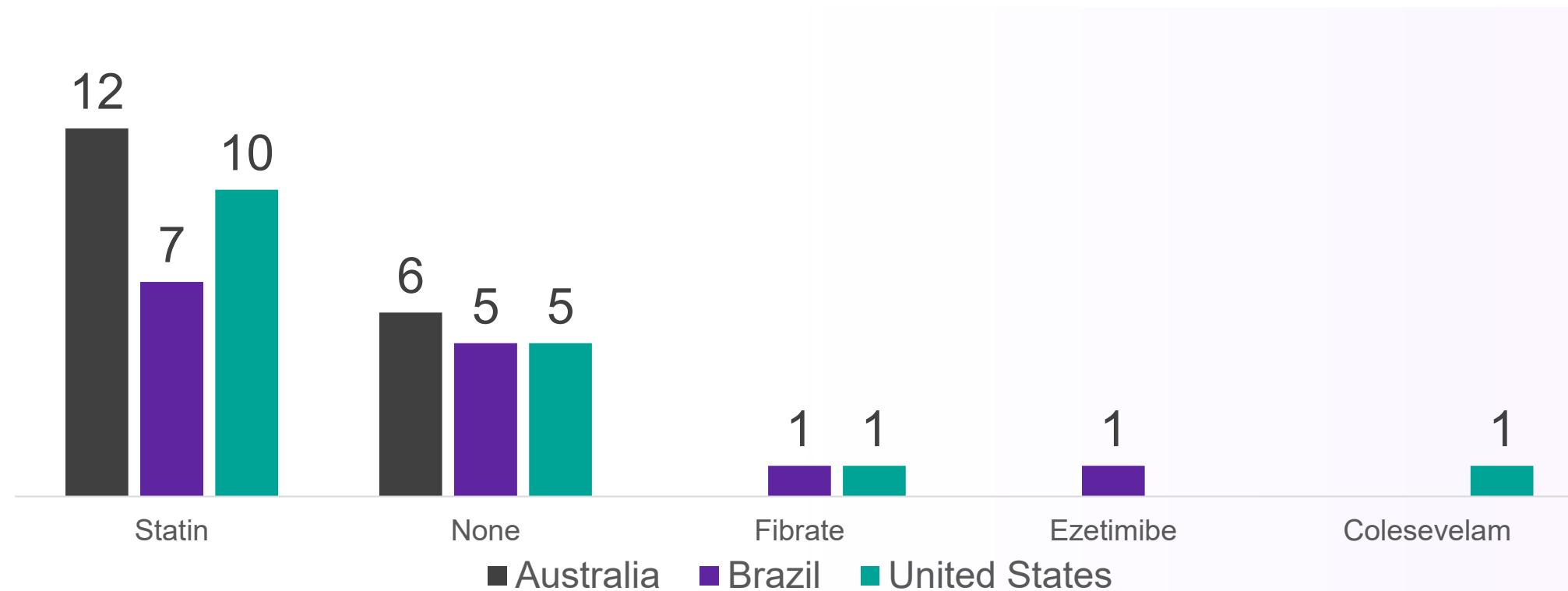
Participants expressed a desire to live as long as possible. This response was often linked to a desire to spend more time with loved ones, including family and friends.



Two-thirds of iPEC study participants attempted lifestyle modifications following their diagnosis, including focusing on healthier eating, increased physical activity, and reducing behaviors like smoking and alcohol consumption.



Over half of the participants in the iPEC study were prescribed statins right after diagnosis. Among participants who were not initially put on medication, half eventually started taking statins.



INVISIBLE NATION
EXPOSING THE REALITIES OF ASCVD



Many participants who experienced an event did not take recommendations to make lifestyle changes or monitor their lab values seriously following a high cholesterol diagnosis.

“ Well, you need a scare to make a radical change like I did, right? What motivated me was my family, my children and my granddaughter. That was the most important factor in my life. **And then I started to take more control of my life. I became more responsible, and I valued myself more, right?** So that was the end of those street values, friends, beer, partying and then I started to be a man, this has been going on for eight years more or less, I started to be a more committed man, I valued my family more, my family helped a lot, that was the X factor for me for my change today.

IPEC participant from Brazil who has experienced an ASCVD event



Healthcare providers are the main source of information for many people with high cholesterol. Other important sources include online resources, family experiences, and expert advice from within personal networks.

Participants emphasized the need for direct, clear communication about the risks of high cholesterol and the importance of medication adherence, with personal stories and persistent messaging.

Generally to the doctor, I don't get my opinions from the internet, not like that. I listen to the rheumatologist the most. We talk more, we get more... I think she talks about things more deeply, she understands the problem better than my cardiologist. The cardiologist I know understands what he's doing, but he's not the kind of doctor who talks, who explains.

IPEC participant from Brazil who experienced an ASCVD event

So, there's a group on Facebook that actually has... They populate all the different articles about it. [. . .] So, this particular group is all these people that have been diagnosed with it. And so, we share what has worked and what has been told to us so that we're aware of what doctors are saying. And it wasn't until later on that I had, and even moreso recently, that I've come across actual Puerto Ricans vegans on TikTok and actual cultural nutritionists and dietitians that actually honor our recipes that I've actually been able to apply those things and stick with those things.

IPEC participant from the United States who experienced an ASCVD event



INVISIBLE NATION
EXPOSING THE REALITIES OF ASCVD

 **Global Heart Hub**

A major challenge and barrier to cholesterol management is personal and perceived healthcare provider apathy towards high cholesterol, even among those who have experienced an event.

PERSONAL

*I was in my early 40s, [Healthcare provider] said let's exercise, let's stop eating this, eat this, eat that and I didn't follow those rules. **That's when these other consequences came because I continued to eat things I shouldn't have, I continued to be sedentary. I think it just increased over time.***

IPEC participant from Brazil who experienced an ASCVD event

*I was a little surprised, but it didn't particularly worry me because as far as I'm concerned, my diet is reasonably okay. It's not excellent, but it's certainly not a bad diet. **I don't have any takeaway food or anything like that.** So I was a little bit surprised, but it didn't worry me because he said he would put me on the lowest dose of statins.*

IPEC participant from Australia who had not experienced an ASCVD event

HEALTHCARE PROVIDER

I don't know that I felt that the doctor took it seriously. So, I didn't take it seriously. It was sort of like, hey, your cholesterol is elevated. That can be a precursor for this and that. So, you want to watch your diet, watch your salt intake, and thanks for coming, you know, we'll see you next year or whatever. And that was about it.

IPEC participant from the United States who had experienced an ASCVD event

*[Attending physician] said, "**You've had a heart attack**" but he said, "**It's very mild.** I said "Oh, okay." I said "Oh, gee, that's not great." He said, "Well, I could take you downstairs", downstairs meaning the mortuary obviously, "and show you how unlucky others have been." So he put it into some sort of perspective. **He was quite jokey, he was quite nice about it.** [. . .] **Very gentle, very nice, and so he was having a joke, but then putting me not back in my box, but just saying "Well you've had a very mild heart attack, it's okay, don't worry about it or stress."** After that, I felt quite relieved that he actually said that to me. He was nice about it, he wasn't rude or curt.*

IPEC participant from Australia who experienced an ASCVD event

Conclusões do IPEC: Brasil



INVISIBLE NATION
EXPOSING THE REALITIES OF ASCVD



A maioria dos participantes do Brasil procurou atendimento após apresentar sintomas (por exemplo, falta de ar, náusea, tontura)

Consulta anual/Consulta de rotina

Visita de rotina sem causa subjacente

Minha primeira experiência com isso foi durante um exame de rotina. Naquela época eu ainda estava no SUS (Sistema Único de Saúde), foi no posto de saúde... e aí o médico pediu uns exames de rotina, e mostrou esse colesterol alto. Até então, minha mãe sempre teve. E aí apareceu em mim. [Participante do Brasil sem histórico de evento de ASCVD]

Consulta por sinais e sintomas

Sinais e sintomas associados à doença cardiovascular

Comecei a fazer exames, porque comecei a me sentir mal, tive muitas dores de cabeça, tonturas, mal-estar. Então fui ao médico e ele me encaminhou para um cardiologista. O cardiologista fez alguns exames e descobriu que eu estava com colesterol alto, pressão alta e tudo mais. [Participante do Brasil com histórico de um evento de ASCVD]

Consulta de rotina por comorbidade

Consulta de rotina por condição de comorbidade

Sim, na verdade, como tenho diabetes há muitos anos, 29 anos, sempre fiz exames de rotina a cada 3-6 meses. Portanto, os médicos sempre me pediam exames. E aí um exame de colesterol de rotina mostrou que o colesterol estava alterado. [Participante do Brasil sem histórico de evento de ASCVD]



As descrições de atendimento de alta qualidade no Brasil foram caracterizadas pela disponibilidade do profissional/médico envolvimento significativo durante o encontro clínico, e acesso a especialistas e opções de tratamento.

DISPONIBILIDADE DO PROFISSIONAL

É possível ver um profissional de saúde (especialista ou clínico geral) em seu agendamento

CONSISTÊNCIA DO PROFISSIONAL E COORDENAÇÃO DO ATENDIMENTO

É possível consultar o mesmo médico/cardiólogo e os encaminhamentos são coordenados entre os provedores

ESCOLHA DOS PROFISSIONAIS/ MÉDICOS

É possível selecionar o profissional de saúde/médico de preferência

ENVOLVIMENTO COM O PROFISSIONAL DE SAÚDE

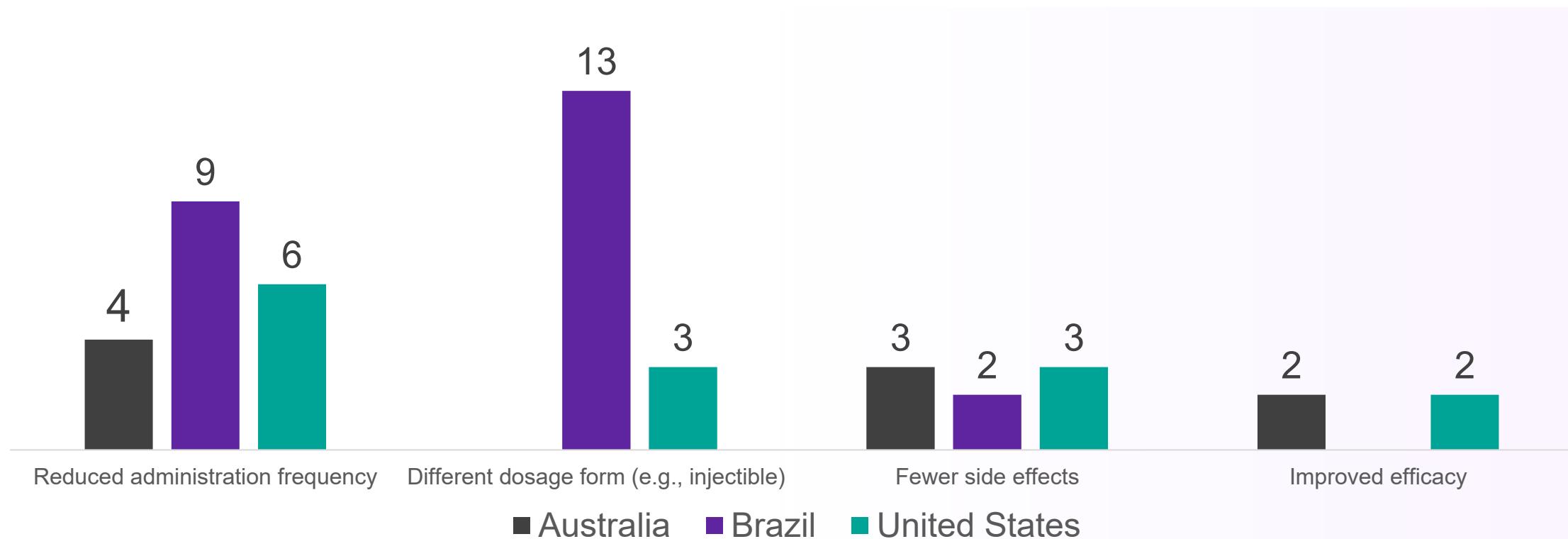
Estão engajados e oferecem consultas clínicas de alta qualidade

DISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS

Os medicamentos prescritos estão disponíveis no SUS/ Plano de saúde/ e são acessíveis ou fazem parte da farmácia popular



Os participantes no Brasil geralmente preferiram opções de tratamento que apoiassem a adesão por meio de dosagens menos frequentes, com efeitos colaterais mínimos e dosagens específicas por meio de métodos de administração como injeções ou adesivos.





Fronteira no manejo da Doença Cardiovascular Aterosclerótica

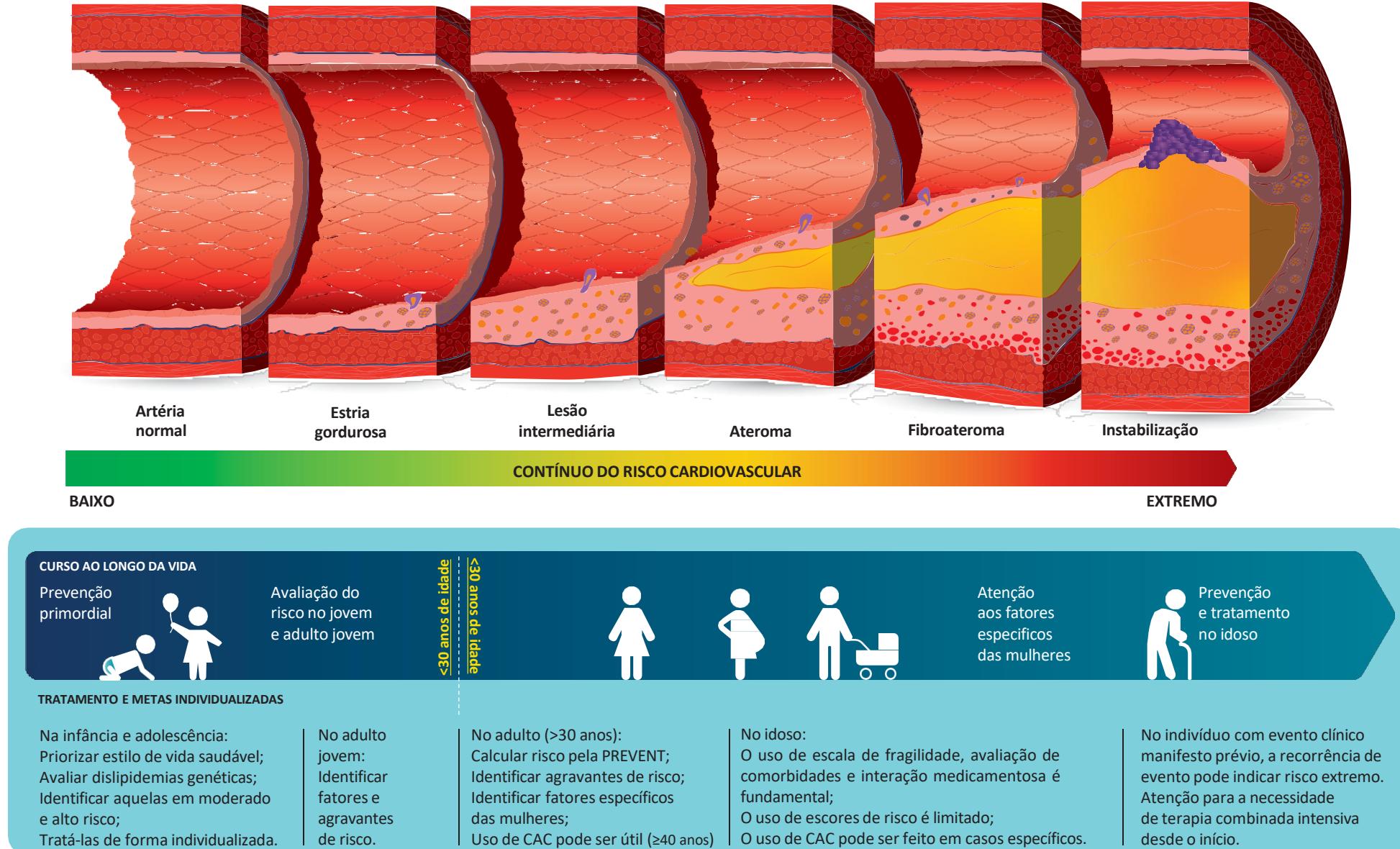
Prof. Fabiana Rached
Doutora em Medicina pela FMUSP
PhD – FMUSP – Universidade
Pierre et Marie Curie – Paris
Medica Assistente do INCOR / FMUSP
Professora HCFMUSP
Diretora científica do Departamento de Atherosclerosis (SBC)

Conflito de interesses



**Por trás de cada evento cardiovascular, há histórias interrompidas e laços abalados.
A prevenção cardiovascular não salva apenas pacientes — ela preserva histórias, vínculos e futuros.**

FIGURA CENTRAL - MODELO INTEGRADO DE PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR AO LONGO DO CURSO DE VIDA



Baixa capacidade de prever risco CV atrasa prevenção e intensificação da terapia

Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study

Jessica Schubert  ^{1*}, Bertil Lindahl  ^{1,2}, Håkan Melhus  ¹, Henrik Renlund  ², Margrét Leosdóttir  ^{3,4}, Ali Yari  ⁵, Peter Ueda  ⁶, Stefan James  ^{1,2}, Stephanie R. Reading  ⁷, Paul J. Dluzniewski ⁷, Andrew W. Hamer ⁷, Tomas Jernberg  ⁵, and Emil Hagström ^{1,2}



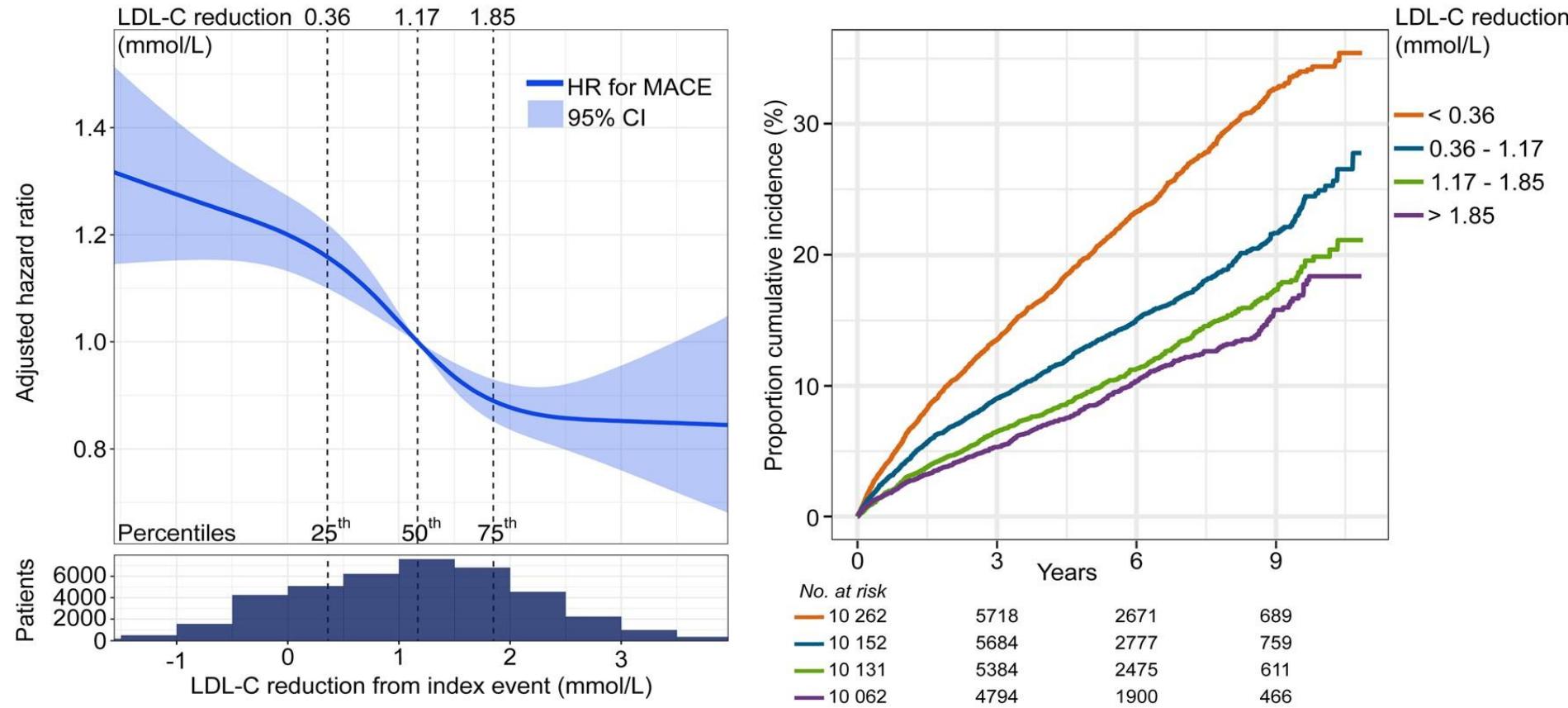
Table I Patient characteristics at admission for index event

Variable	LDL-C reduction from index event to cardiac rehabilitation visit (mmol/L)										
	Overall		<0.36		0.36–1.17		1.17–1.85		>1.85		
Number of patients	40 607		10 262		10 152		10 131		10 062		
Demographics											
Age (years)	64	(57–69)	[0]	66	(59–71)	64	(57–69)	63	(56–69)	62	(55–68)
Female	10 321	(25%)	[0]	2741	(27%)	2427	(24%)	2427	(24%)	2726	(27%)
BMI (kg/m ²)	27	(25–30)	[2761]	27	(25–30)	27	(25–30)	27	(25–30)	27	(25–30)
Medical history											
Current smoker	11 902	(30%)	[882]	2753	(28%)	3193	(32%)	3079	(31%)	2877	(29%)
Hypertension	16 927	(42%)	[3]	5498	(54%)	4342	(43%)	3721	(37%)	3366	(34%)
Diabetes mellitus	7768	(19%)	[55]	3234	(32%)	2021	(20%)	1351	(13%)	1162	(12%)
Prior myocardial infarction	4935	(12%)	[3]	2793	(27%)	1182	(12%)	554	(6%)	406	(4%)
Prior revascularization ^a	5400	(13%)	[3]	3230	(32%)	1248	(12%)	538	(5%)	384	(4%)
Prior heart failure	989	(2%)	[0]	604	(6%)	232	(2%)	90	(1%)	63	(1%)
Prior ischaemic stroke	1512	(4%)	[28]	751	(7%)	381	(4%)	207	(2%)	173	(2%)
Laboratory variables											
LDL-C (mmol/L)	3.1	(2.4–3.9)	[0]	2.1	(1.7–2.7)	2.8	(2.3–3.2)	3.4	(3.0–3.8)	4.3	(3.8–4.8)
eGFR	87	(73–96)	[589]	84	(68–94)	88	(74–96)	88	(75–96)	88	(76–96)
Systolic blood pressure (mmHg)	150	(130–170)	[511]	145	(130–165)	150	(130–167)	150	(133–170)	155	(137–173)
Diastolic blood pressure (mmHg)	88	(77–100)	[1613]	84	(74–95)	86	(75–98)	90	(79–100)	90	(80–100)
Lipid-lowering therapy											
Ongoing statin therapy											
No therapy	31 263	(77%)	[0]	4335	(42%)	7737	(76%)	9521	(94%)	9670	(96%)
Low intensity	719	(2%)		370	(4%)	257	(2%)	63	(1%)	29	(<1%)
Medium intensity	7289	(18%)		4592	(45%)	1895	(19%)	486	(5%)	316	(3%)
High intensity	1336	(3%)		965	(9%)	263	(3%)	61	(1%)	47	(1%)

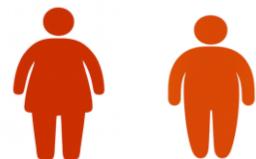
Adaptado de Schubert, J, et al. 2021

Intensidade da terapia hipolipemiante impacta nos desfechos cardiovasculares

Adjusted hazard ratio and incidence rates for major adverse cardiovascular events by change in LDL-C 6-10 weeks after myocardial infarction



HR for 1.85 vs 0.36 mmol/L LDL-C reduction: **0.77 (95% CI 0.70 - 0.84)**

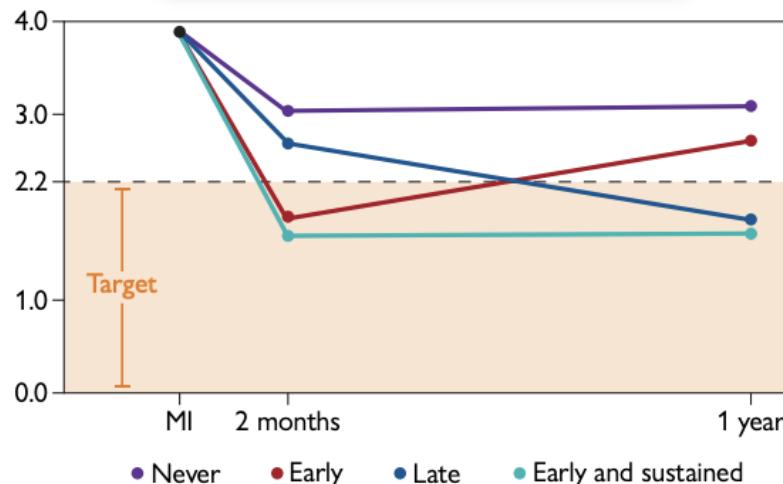


Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda

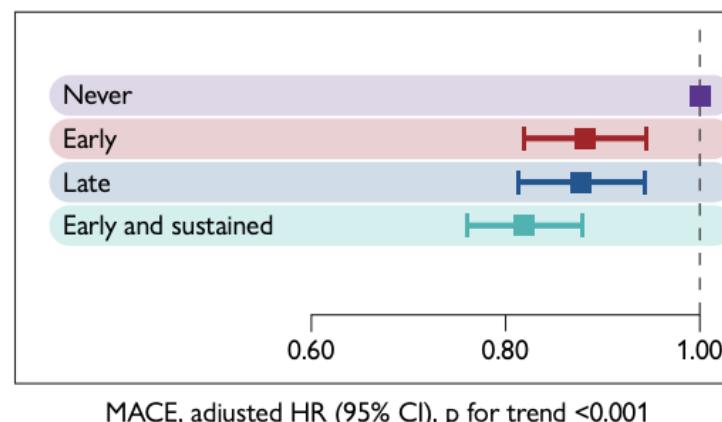
Timing of reaching and duration of staying at non-HDL-C target

46 518 patients with MI and 7407 MACE (all-cause mortality, MI, or stroke)

Median non-HDL-C (mmol/L)



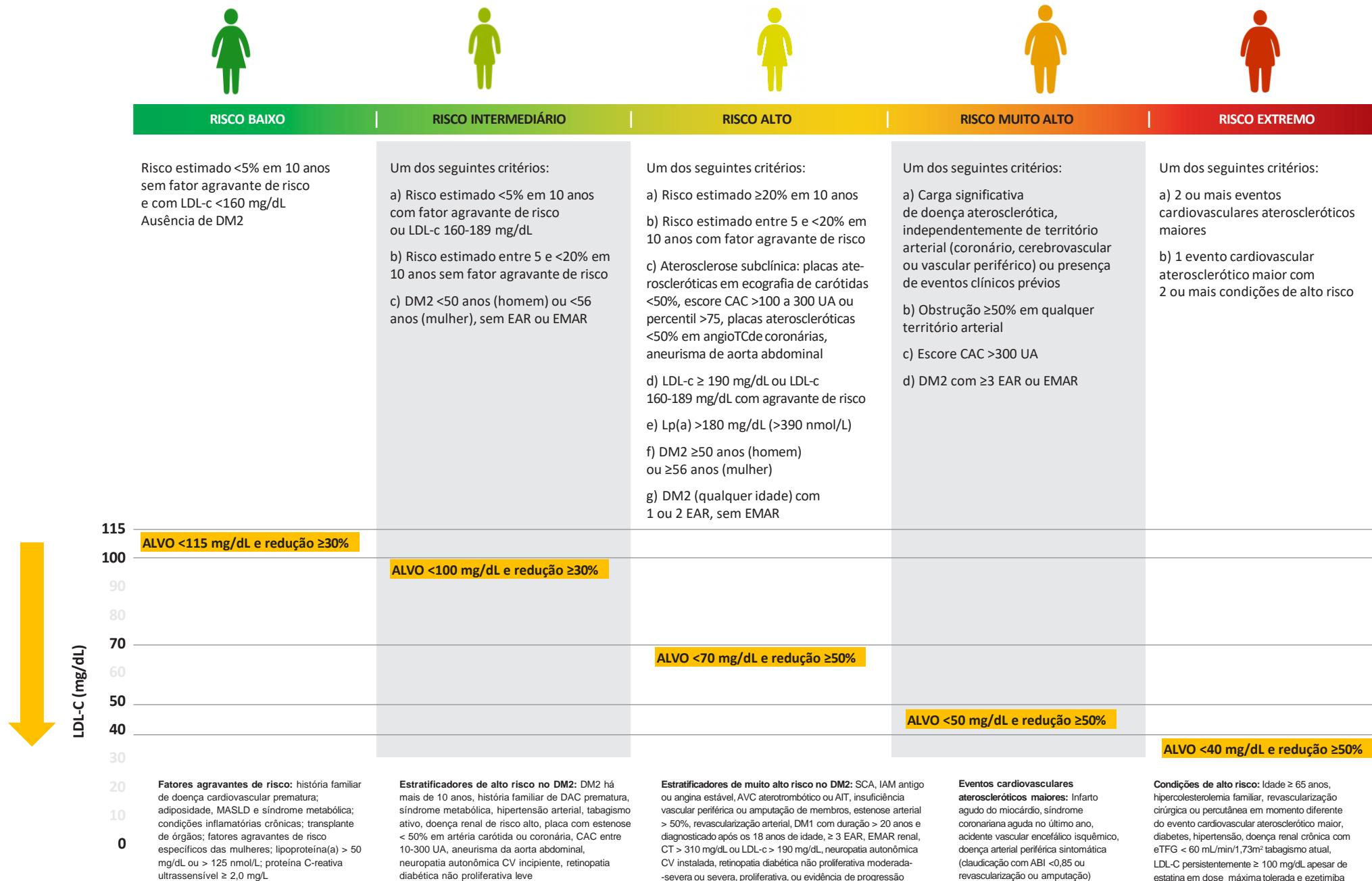
Timing



- ❖ Apresentam risco muito elevado de eventos recorrentes;
- ❖ Uma abordagem escalonada pode atrasar a redução ideal do LDL;
- ❖ Estudos de imagem demonstram que a redução aguda e intensiva do LDL melhora a composição da placa vulnerável.



METAS DE TRATAMENTO POR CATEGORIA DE RISCO CARDIOVASCULAR





PREVENT Calculator



A calculadora PREVENT é a ferramenta oficial do AHA para predição de risco

cardiovascular

Algoritmo de Estratificação de Risco Cardiovascular

Algoritmo

Diretriz Brasileira

ETAPA 2 DE 9

Quantificação

Quantos eventos
sintomática)

0 eventos

ETAPA 1 DE 9



Algoritmo

Diretriz Brasileira

Apresenta 2

Evento C

Tem evento c
periférica)?

Sim

Idade \geq 65 anos

LDL-c \geq 100 mg

Sim

CONCLUÍDO

Risco Extremo

Classificação final da estratificação de risco cardiovascular aterosclerótico.

Metas Terapêuticas

Redução de LDL-c

\geq 50%

Meta primária LDL-c

< 40 mg/dL

Meta co-primária não HDL-c

< 70 mg/dL

Terapia Recomendada

Estatina de alta intensidade + ezetimiba + anti-PCSK9 \pm ácido bempedoico

← Voltar para editar

Nova avaliação

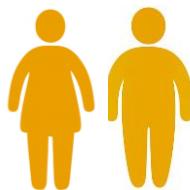
Estratégias terapia hipolipemiante a depender do risco CV

Recomendações para o uso combinado de estatina, ezetimiba, ácido bempedoico e terapias anti-PCSK9

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em indivíduos de alto risco cardiovascular, recomenda-se a favor da terapia inicial com estatina de alta intensidade e ezetimiba para atingir a meta terapêutica.	FORTE	ALTA
Em indivíduos de muito alto risco cardiovascular, recomenda-se a favor da terapia inicial com estatina de alta intensidade e ezetimiba, e potencialmente terapia anti-PCSK9, para atingir a meta terapêutica.	FORTE	ALTA
 Em indivíduos de extremo risco cardiovascular, recomenda-se a favor do uso de terapia inicial com estatina de alta intensidade, ezetimiba e terapia anti-PCSK9 para atingir a meta terapêutica.	FORTE	ALTA
Em indivíduos que não atingirem a meta terapêutica com estatina de alta intensidade e ezetimiba, recomenda-se a favor de adicionar terapia anti-PCSK9 ou ácido bempedoico, conforme a meta terapêutica.	FORTE	ALTA
<small>Em indivíduos com HF ou LDL-c \geq 190 mg/dL, recomenda-se a favor do uso de estatina de alta intensidade + ezetimiba como terapia inicial para atingir a meta terapêutica.</small>	FORTE	ALTA
Em indivíduos com intolerância à estatina, recomenda-se a favor da terapia combinada adaptada (por exemplo, ácido bempedoico com ezetimiba ou terapia anti-PCSK9 com ou sem ezetimiba), conforme meta terapêutica.	FORTE	ALTA

HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; PCSK9: proproteína convertase subtilisina/quexina tipo 9.

Muito alto risco



Muito alto

Doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica com obstrução \geq 50%) ou evento aterosclerótico cardiovascular prévio manifesto.

CAC $>$ 300 UA.

DM2 com EMAR ou 3 \geq EAR.

Recomendações para o uso combinado de estatina, ezetimiba, ácido bempedoico e terapias anti-PCSK9

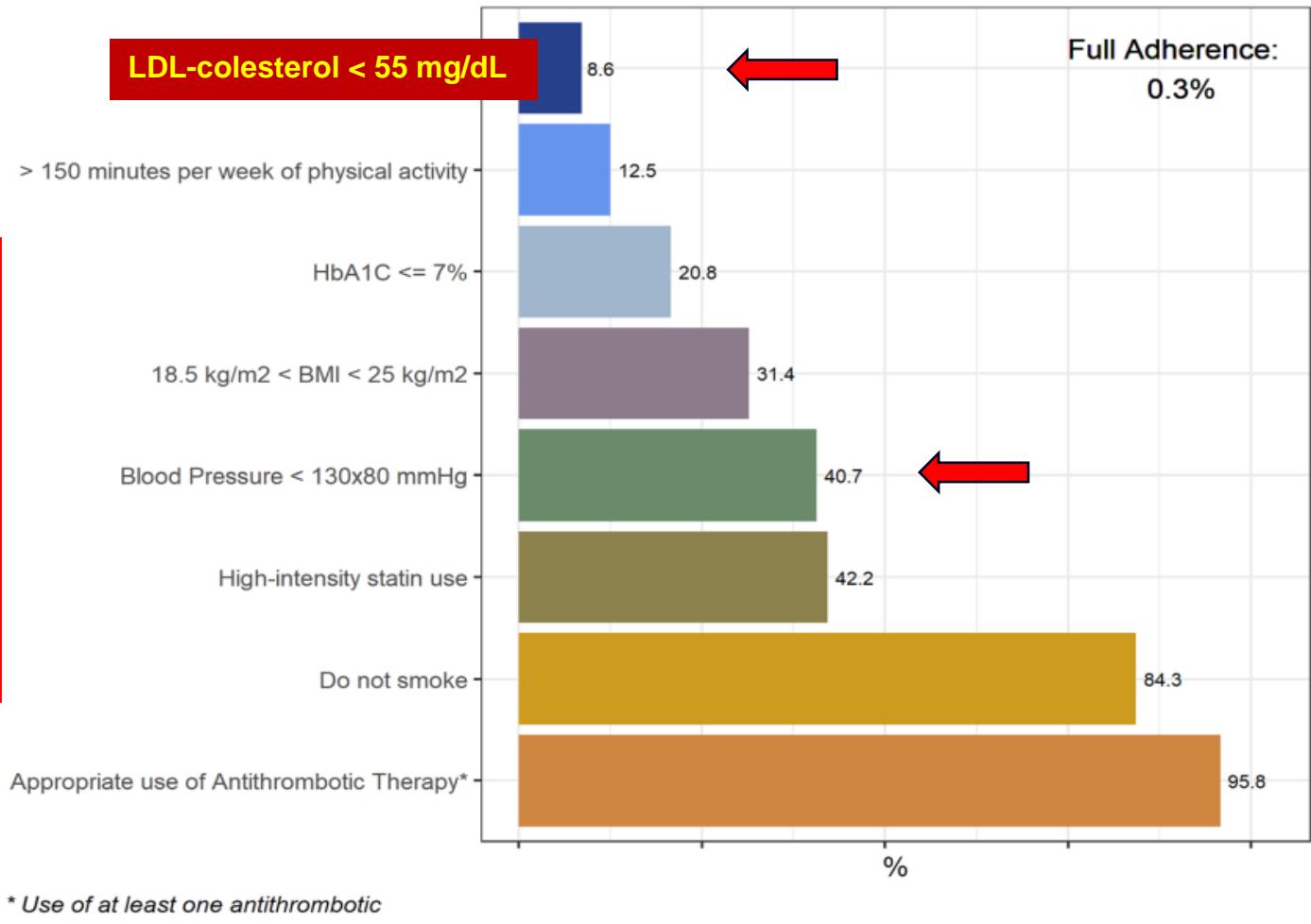
Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em indivíduos de muito alto risco cardiovascular, recomenda-se a favor da terapia inicial com estatina de alta intensidade e ezetimiba, e potencialmente terapia anti-PCSK9, para atingir a meta terapêutica.	FORTE	ALTA

O registro brasileiro NEAT: Subutilização de terapia baseada em evidência em prevenção secundária de doença aterotrombótica¹

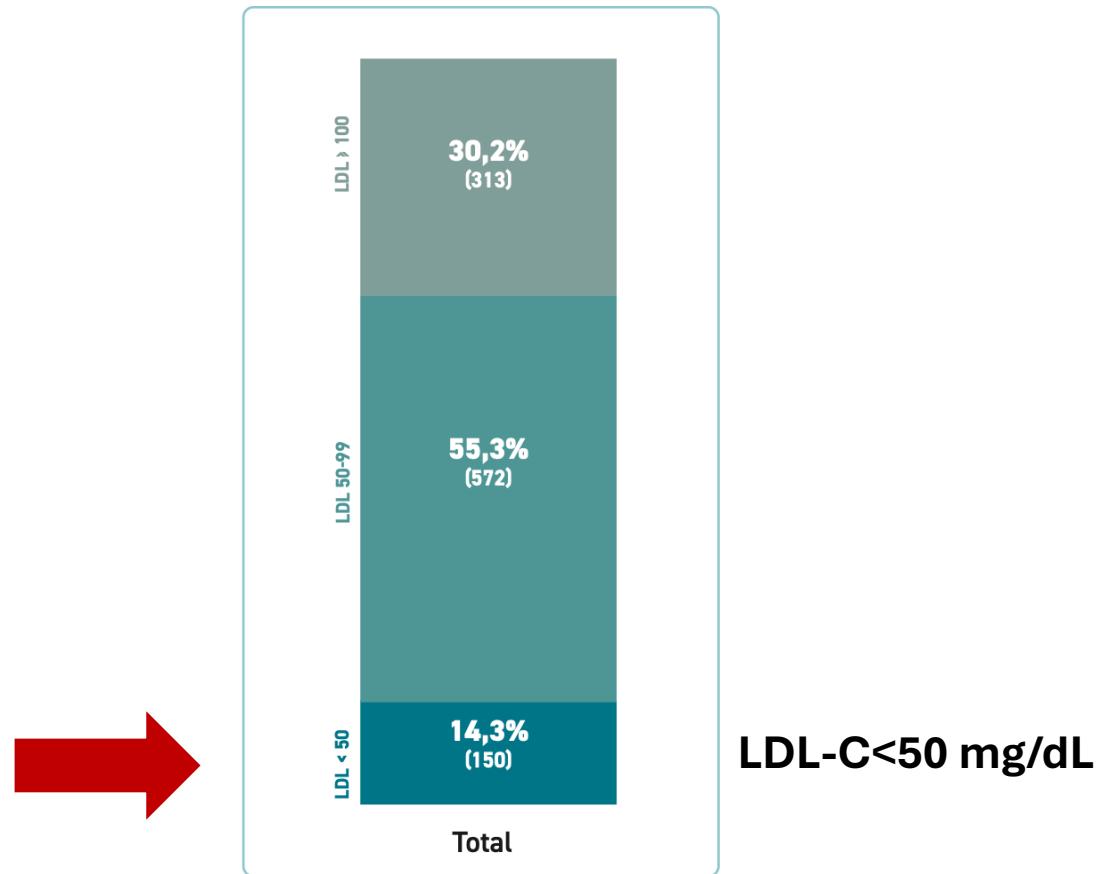
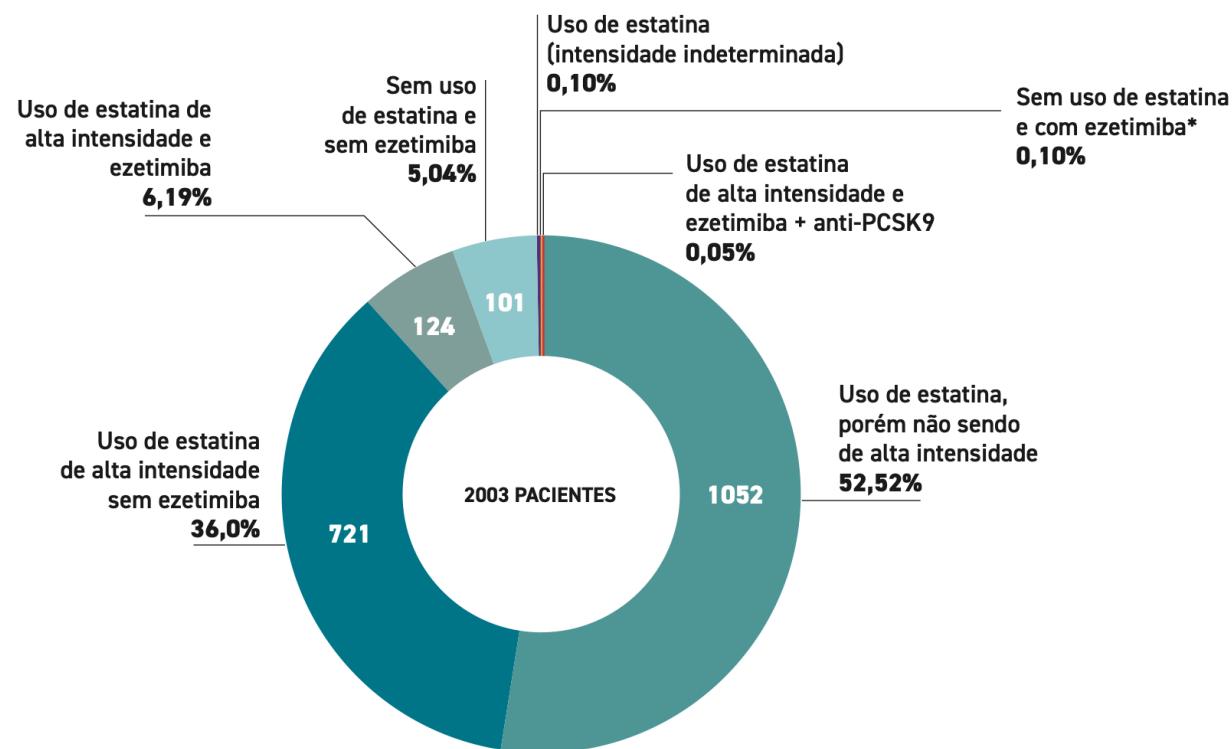
2005 pacientes com DAC e/ou DAP
avaliados em 25 centros¹

Principal motivo de má aderência:

Decisão médica!!!¹

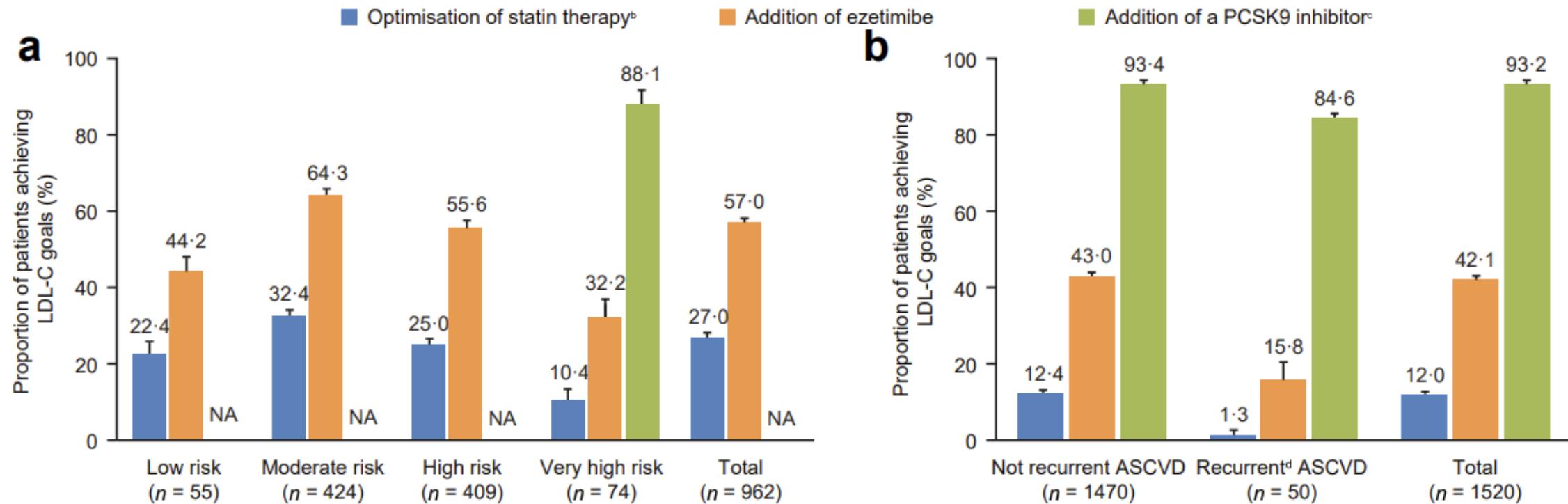


NEAT-Baixa utilização de terapias combinadas



Implementação: simulação

2.482 pacientes não atingiram as metas de LDL-c DA VINCI



Pacientes com DAC (n = 1.520):

12,0% (n = 183) atingem as metas na etapa 1
42,1% (n = 641) na etapa 2
93,2% (n = 1.416) na etapa 3

Com e sem DAC, a otimização do tratamento pode resultar em:

RRR: 24,0% (com DAC) e 17,7% (sem DAC)
ARR: 8,1% (com DAC) e 2,6% (sem DAC)

“Na realidade, seguir as diretrizes melhora o prognóstico dos nossos pacientes, reforçando sua importância como ferramenta essencial na prática assistencial. Além disso, elas fornecem uma matriz que pode contribuir para o desenho de políticas de saúde pública, baseadas em evidências científicas convincentes, identificam os obstáculos à implementação das melhores práticas e, em última análise, oferecem soluções potenciais a serem adaptadas em diferentes regiões.”

Fausto J Pinto

Quando vamos nos incomodar com o maior assassino do Brasil e do mundo? Cada infarto, cada AVC, não é apenas um evento clínico — é uma vida marcada, uma família transformada, uma história interrompida. A indiferença também mata.

45ª Reunião Técnica da COSAÚDE
21/10/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA LÚCIA PADUELLO	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS)
2	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
3	ANTONIO PAZIN FILHO	NATS - HCFMRP-USP
4	BARBARA ALEMAR BESERRA	ROCHE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS
5	BEATRIZ AMARAL	ABRAMGE
6	BRUCE KANO	ELI LILLY
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
8	CAMILA DE LIMA TOSTES	ELI LILLY
9	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILLO	ANS
10	CARLA VALÉRIA MARTINS RODRIGUES	ANS
11	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
12	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
15	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
16	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DPRJ
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR CONSULTORIA
19	EDUARDO GOMES LIMA	INCOR
20	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO - MTE
21	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
22	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
23	GUILHERME MUZY	CNS

24	GUSTAVO GUIDA GODINHO DA FONSECA	SBGM
25	HELAINE CARNEIRO CAPUCHO	INTERFARMA
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	IONE AYALA GUALANDI DE OLIVEIRA	NOVARTIS
28	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JOAQUIM CUSTÓDIO DA SILVA JÚNIOR	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM)
31	JOSÉ BRUNO DE ALENCAR PINTO	ANS
32	JULIA TEIXEIRA TUPINAMBÁS	UNIMED
33	KARINA BARREIRA SOBRINHO	ANS
34	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
35	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
36	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
37	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
38	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CONFEDERAÇÃO DO COMERCIO DE BENS, SERVIÇOS E TURISMO
39	MARCUS CARVALHO BORIN	UNIMED DO BRASIL/BH
40	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
41	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
42	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
43	NORMA DE PAULA MOTTA RUBINI	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA
44	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
45	PRISCILA TORRES DA SILVA	BIORED BRASIL
46	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	CFO
47	SILVANA MÁRCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/BH
48	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
49	TALITA BARBOSA GOMES	CFF
50	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE
51	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
52	VERONICA MATA	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

53	WAGNER GUIMARAES GALVAO CESAR	PRODERMA
54	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME - MDS.
55	WOLFGANG WILLIAM SCHMIDT AGUIAR	SBCT