

Relatório técnico relacionado ao mapeamento e à análise da população elegível ao tratamento com inclisirana na UAT 171

Este manuscrito contém observações e sinalização de alguns pontos críticos sobre o estudo de Impacto Orçamentário relacionado à incorporação no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) da inclisirana para tratamento de uma subpopulação específica com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista em pacientes adultos de doença aterosclerótica e histórico de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) ou estenose coronariana >70%, que persistem com LDL-C igual ou superior a 100 mg/dL a despeito do uso de estatinas em dose máxima tolerada, associada ou não ao ezetimiba.

Foram examinados, em um primeiro momento, os seguintes documentos enviados em pdf:

- Relatório do estudo de impacto orçamentário final
- Relatório da Análise Crítica da ANS sobre a proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde sobre a inclusão do medicamento
- Resposta Consulta Pública da ANS sobre a Inclisirana Versão Final 24-11-25
- Apresentação_Final_Inclisirana_COSAÚDE_27-01-2026_

O objetivo da AIO realizada foi estimar os custos médicos diretos a serem incorridos pela inclusão de inclisirana na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica sob a perspectiva da saúde suplementar.

Para tal, utilizou-se um modelo com horizonte temporal de cinco anos (2025-2029), a partir de uma estimativa da população alvo utilizando o método epidemiológico, considerando os usuários do sistema de saúde suplementar acima de 18 anos de idade com taxa de cobertura de planos privados no país como ponto de partida

O caso-base para a AIO consistiu na comparação entre o cenário atual — composto pelo tratamento com estatinas e ezetimiba (não cobertos pela saúde

suplementar) — e dois cenários alternativos, que consideram a adição da inclisirana ao esquema terapêutico considerando duas diferentes situações de difusão entre os pacientes-alvo ao longo de 5 anos: baixa difusão (variação nas proporções de 5% a 25%) e alta difusão (20% a 60%).

Os cenários de adesão a nova tecnologia simulados, mesmo não referenciados e aparentemente estabelecidos como pressupostos, parecem adequados em termos das proporções adotadas, considerando que uma nova tecnologia tende a ter sua adoção lentificada e dependente dos padrões de prática e do grau de informação (inclusive sobre sua disponibilidade no sistema/subsistema) dos prescritores.

O uso de método epidemiológico para estimativa da população alvo é o primeiro ponto positivo a ser ressaltado. Este método estima todos os indivíduos elegíveis para uma nova tecnologia a partir de dados populacionais como prevalência (no caso de doenças crônicas, como aquelas objeto do estudo) e incidência, tendendo a ser mais abrangente e acurado em termos populacionais que a estimativa baseada na demanda aferida já conhecida, baseada em dados de faturamento. Nesse sentido, a priori e na dependência dos parâmetros utilizados para alimentar a estimativa desse ponto de partida em diante, tenderia a potencialmente superestimar o uso real futuro, ou seja, ser mais conservadora.

O uso de método epidemiológico tem, contudo, desvantagens, sendo as principais (i) a necessidade de dados epidemiológicos robustos e acurados de prevalência/ incidência, subgrupos específico da doença e taxas de crescimento da população elegível; (ii) as incertezas na taxa de penetrabilidade/adoção da nova tecnologia proposta, e (iii) a complexidade no acompanhamento da história natural, porque se assume taxas diversas como estável, mas a própria introdução da nova tecnologia pode, mesmo no médio prazo, modificar a história natural da doença, alterando a incidência de complicações e os custos.

A esse respeito, vale mencionar o esforço de obtenção das melhores informações epidemiológicas disponíveis, sempre que possível usando estudos de base nacional e com foco em pacientes da saúde suplementar. Entretanto, a falta de diversos dados locais consistentes ou mais abrangentes traz complexidade e dificuldades na representação do contexto brasileiro atual.

Nesse sentido, sublinho aqui minha primeira crítica e sugestão. Não foi realizada qualquer análise de sensibilidade (AS) da estimativa da população alvo. As análises de sensibilidade determinísticas realizadas estão desenhadas para examinar parâmetros alimentados após a definição da população alvo da nova tecnologia. Dessa forma, se concentraram apenas nos riscos basais de ocorrência das consequências da hipercolesterolemia (IAM, AVC, revascularização), nas reduções desses riscos com a inclisirana, e nos custos.

De forma a justificar essa sugestão, aponho abaixo alguns comentários específicos aos parâmetros inicialmente utilizados para a estimativa da população alvo da AIO apresentada à ANS.

A prevalência de doença arterial coronariana (DAC) na população brasileira, oriunda da Estatística Cardiovascular 2016 (Oliveira, 2022), usada no modelo foi de 1,85%, tendo por ano de referência 2019). Essa prevalência bruta provavelmente superestima a prevalência da população alvo, porque inclui também aqueles com angina estável e porque nem todos os pacientes com DAC sofreram síndrome coronariana aguda, revascularização ou possuem estenose coronariana superior a 70%. A população alvo efetiva com DAC candidata ao medicamento a ser adicionado no Rol possivelmente seria menor, ainda mais porque definida com histórico desses eventos e que estão em uso de dose máxima de estatina e sem conseguir controle do LDL-C.

Além disso, o funil epidemiológico empregado considerou que 96,0% dos pacientes com doença coronariana (ou risco equivalente) possuíam níveis de LDL-C $\geq 100\text{mg/dL}$, utilizando informação procedente do estudo ELSA-Brasil (Lotufo, 2016), nos quais 68,2% da coorte estudada possuíam seguro privado. Importante ressaltar que, no estudo longitudinal original, esse percentual de 96% se referia a pacientes com doença coronariana de risco muito elevado (DC associada a diabetes, tabagismo atual e síndrome metabólica) e com níveis de colesterol de correspondente a LDL-C $\geq 70\text{ mg/dL}$ (definição da categoria = *CHD at very high risk: LDL-cholesterol $\geq 70\text{ mg/dL}$*). Para pacientes classificados apenas como CHD ou com risco equivalente de CHD) esse percentual é até mais baixo (86,5%), assinalando-se que o intervalo de confiança de 95% disposto não se sobrepõe ao dos pacientes de alto risco (IC 95% de 95-97%). Qual seja, é bastante possível que o percentual de pacientes com valor de LDL-C igual ou

superior a 100mg/dL fosse menor. Novamente, a impressão é que os valores usados no modelo foram conservadores.

O estudo de Birk et al (2019), que traz dados em separado de pacientes com doença coronariana autorrelatada por tratamento e classe terapêutica, foi utilizado para alimentar para o filtro de pacientes tratados com estatinas (de forma isolada ou agregada a outras classes farmacológicas). Utilizou-se, como percentual, 60% (241 usavam estatinas em 405 = 59,6%), ressaltando-se que 74,3% dessa população usuária possuíam plano ou seguro saúde. E dos 239 onde existia informação sobre adesão, apenas 53,6% eram aderentes ao tratamento com estatinas, configurando o perfil inicial de pacientes candidatos a incluí-los. Vale ressaltar que, para os dois percentuais utilizados, estatinas aqui está sendo medido como classe, não se restringindo ao tratamento com estatinas de alta potência (independente do uso associado ou não ao ezetimiba). Nesse caso, é bastante possível que o percentual de pacientes em uso das estatinas mais efetivas nessa redução fosse menor.

Um outro parâmetro relevante se ser mencionado é o de pacientes com DAC submetidos à terapia com estatinas que não alcançariam um LDL-C inferior a 100 mg/dL com o tratamento. Penso que, novamente, ‘estatinas’ é diferente de estatinas de alta potência (rosuvastatina e atorvastatina), mais eficazes na redução rápida e acentuada do LDL-C. Mas, na modelagem da população alvo, foi utilizado um valor procedente do estudo de Ballantyne et al. (2014), onde 4,4% dos pacientes com DAC submetidos à terapia otimizada com rosuvastatina 20 mg + ezetimiba não alcançariam a meta preconizada de LDL-C inferior a 100 mg/dL. Esse percentual, portanto, representaria a proporção de pacientes que, mesmo com uma abordagem intensiva, permanecem fora do alvo terapêutico, evidenciando a necessidade de estratégias adicionais na prática clínica.

Fazendo um interregno, considero que vale mencionar que, ao longo do manuscrito encaminhado sobre a AIO se revezam “estatinas” (como classe terapêutica, genérica) e “estatinas de alta potência”. Seria importante padronizar e deixar claro que seriam estes últimos produtos, com ou sem uso associado do ezetimiba, o foco farmacológico de uso dos pacientes candidatos ao medicamento proposto. A sugestão também se aplica a qualquer DUT

desenhada para o uso: especificar que são os pacientes já em uso de estatinas de alta potência e sem alcançar a meta de LDL-C inferior a 100mg/dL.

Independente das estatinas de alta potência serem as preconizadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia como a terapia padrão para prevenção secundária após eventos cardiovasculares e pacientes com alto risco de eventos, uma parte da população possivelmente não é tratada com esses fármacos, ainda mais considerando o custo mais elevado dessa categoria de medicamentos (ainda mais porque seu custo não é coberto pelos planos). E os percentuais de controle (qual seja, obtenção de LDL-C <100mg/dL) são menores com uso da sinvastatina, tanto na dose diária de 40mg+EZE 10mg (12,6%) quanto da sinvastatina 80mg + EZE 10mg (11,4%).

Dada a ausência de informações disponíveis sobre o perfil de estatinas utilizadas na saúde suplementar e por conta dessa possibilidade, bastante concreta, no tocante a esse parâmetro específico, talvez pudesse ser usado percentual mais elevado que 4,4% ou, alternativamente, na análise de sensibilidade da estimativa da população alvo, simular com percentual correspondente a sinvastatina, ainda mais que é razoável se pensar que o uso do ezetimiba é sempre colocado como 'associado ou não'. Penso que essa seria uma estratégia mais conservadora, para evitar críticas de subestimação proposital.

Por fim e fechando o funil epidemiológico usado na estimativa da população alvo, o percentual de pacientes que persistem no tratamento com inclisirana a partir do 2º ano de tratamento foi estimado em 80,2%, obtido do estudo, descrito como longitudinal retrospectivo, de Niu et al. (2023). A referência se refere a um abstract de congresso. Seria importante buscar se o artigo completo já foi publicado ou alguma outra referência que possa dar suporte adicional a essa proporção usada. Talvez, o estudo de Ballantyne et al. (2025)¹ possa ser uma alternativa, vale olhar.

Nesse sentido e considerando as observações acima dispostas, sugiro fortemente realizar uma análise de sensibilidade (AS) da estimativa da

¹ Ballantyne CM, Graham TE, Van Anglen LJ, Iteld BJ, Serota H, Niu X, McElligott S, Hanna KE, Varisco TJ. Real-World Adherence and Effectiveness of Inclisiran in Lowering LDL-C: Results from 1 Year of Follow-Up. *Cardiol Ther.* 2025 Dec;14(4):671-685. doi: 10.1007/s40119-025-00438-0.

população alvo, apoiada em um esforço adicional de verificar novamente a literatura e buscar referências adicionais que pudessem criar valores (sobretudo valores para limites superiores) para os parâmetros empregados. Penso que isso é mandatório para a reunião que rediscutirá a inclusão no rol. Porque essa é a principal ou mais forte crítica presente no relatório da análise crítica da ANS.

Não sobre esse ponto, mas nesse caso relativo à análise de sensibilidade apresentada, duas palavras sobre os custos utilizados no modelo e algumas limitações decorrentes.

Os dados referentes aos custos dos eventos (custo de angina estável, IAM, AVC e revascularização) são, em sua maioria, oriundos de estudos desatualizados (2006 a 2017), mesmo que tendo por foco a população de usuários da saúde suplementar. Mesmo quando corrigidos pela inflação geral, podem não representar a dinâmica particular dos custos médicos, porque a inflação médica tende a superar a inflação geral medida pelo IPCA possivelmente em níveis superiores a um desvio padrão de 10% usados na AS. Mudanças tecnológicas nos processos de diagnóstico e tratamento também podem ter ocorrido e não estar representadas nesses custos. Nesse sentido, as estimativas de custo tenderiam também a ser também conservadores.

Pergunta: Não seria possível gerar, a partir de dados da própria ANS relativo ao atendimento aos usuários dos planos, valores (médios ou medianos ou ainda faixas) para testar esse item do modelo de AIO? Acredito que daria valores acima dos dispostos nos parâmetros, o que reforça que os valores de custos que alimentaram o modelo foram conservadores. E, ademais, valia ressaltar que o custo da morte não foi incluído; isso também fortalece a ideia de valores de custo conservadores no que se refere a potenciais economias obtidas com a adição da inclisirana no Rol

A análise crítica da ANS contém alguns pontos que merecem considerações.

O primeiro se refere à inadequação do cálculo da estimativa da população alvo realizada pelo proponente, considerada subestimada, cujos principais elementos de justificativa foram:

(a) estimativa da prevalência média da doença, sem considerar as diferentes prevalências por faixa etária e sexo relatadas na publicação de origem, o que

poderia resultar na subestimação do número de pacientes com DAC. Isso poderia ser contemplado na análise de sensibilidade da população alvo sugerida nesse parecer, se os dados disponíveis o permitirem.

(b) crítica à referência empregada para o percentual de pacientes que aderem ao tratamento (Birk et al, 2019), sob o argumento que, na prática clínica, os prescritores não aplicam rotineiramente instrumentos de mensuração de adesão, sendo esta inferida a partir de resposta clínica (ou sua falta, que poderia incluir não aderentes) ou relatos espontâneos, não sendo possível garantir que apenas pacientes com adesão adequada ao tratamento com estatinas utilizariam o inclisirana. É fato que rotineiramente não se utilizam instrumentos de adesão, mas isso se aplica a praticamente qualquer tratamento utilizado (inclusive na saúde suplementar) que se dê por auto-administração e onde não exista um marcador que sinalize para níveis séricos de um medicamento (que, ainda assim, seriam uma *proxy*). Também é possível que a falta de resposta inclua alguns pacientes não aderentes, sendo isso impossível de se aferir. Uma maior flexibilização do parâmetro utilizado (no sentido de valor maior) ou a busca de outros dados de mundo real relacionados ao uso do medicamento proposto (existe na literatura alguns procedentes de registro) poderiam ser úteis e alimentar a AS da estimativa populacional.

(c) crítica ao percentual de pacientes não respondentes ao tratamento com estatinas (i.e) que não atingiram a meta de 100mg/dl, que utilizou o valor de Ballantyne et al. (4,4%) correspondente a rosuvastatina+ezetimibe, inferior àqueles relativos aos tratados com sinvastatina+ezetimibe (12%). O argumento é válido, vide comentários dispostos anteriormente nesse parecer. Sugere-se que a AS inclua a variação do parâmetro usando dados relativos à sinvastatina + ezetimibe como limite superior, bem como verificar com cuidado às duas referências mencionadas no relatório crítico (57, 58) para verificação e alguma outra alternativa – razoável – para o parâmetro a alimentar a AS a ser gerada.

(d) fonte do percentual de pacientes que persistem no tratamento com inclisirana procedente de um abstract de congresso (Niu et al, 2023). A fonte dos dados baseada nesse tipo de publicação realmente é frágil, já tendo sido sugerido acima fazer um esforço de obtenção de mais dados, via procura do estudo completo (abstract publicado em 2023) ou outros estudos.

(e) estimativa presente no estudo de Braga et al. (2025) de existirem 110 mil pacientes em prevenção secundária tratados com estatinas associadas ou não ao ezetimibe não atingiriam o alvo de $LDL \leq 70$ mg/ml na saúde suplementar.

Cabe ressaltar que o estudo de Braga em questão tinha como objetivo estimar toda a população brasileira (SUS e saúde suplementar) com doença cardiovascular aterosclerótica em prevenção secundária com o tratamento hipolipemiante (estatinas e ezetimibe) que não atingem a meta, considerando ano-base em 2024.

Fez parte da estratégia metodológica do estudo, um painel Delphi que buscou um consenso (grau de concordância superior a 70%) sobre a meta de LDL-c a ser adotada em pacientes em prevenção secundária, a partir das metas mais frequentemente citadas na primeira rodada. Os especialistas foram selecionados em uma amostragem por conveniência, limitação aliás reconhecida pelos autores. Houve consenso para a meta de <70 mg/dL entre especialistas da saúde suplementar e de <50 mg/dL entre os especialistas do sistema público de saúde. Rosuvastatina foi o hipolipemiante mais prescrito na terapia ($n = 14/29$), seguida da atorvastatina ($12/29$); no caso da saúde suplementar correspondia a rosuvastatina ($11/17$). O espectro de especialistas participantes ($n = 29$) mostra um predomínio de profissionais atuantes no Estado do Rio de Janeiro, em particular na sua capital ($n = 23$). Essa concentração geográfica advoga contra uma representação de caráter mais nacional. Igualmente, pode também ser discutível se a preponderância das estatinas de alta potência apontada poderia representar uma realidade nacional mais ampla, considerando que a rosuvastatina, de custo mais elevado, não é coberta pelo SUS, não integra a RENAME e nem é disponibilizada no rol do Programa Farmácia Popular, e que a atorvastatina é disponibilizada apenas via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, desde que atendidos os critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de dislipidemia.

Outro ponto, no caso da saúde suplementar, foram os códigos de procedimentos do painel D-TISS (2019) envolvendo eventos cardiovasculares utilizados, que incluíam manifestações coronariana e cerebrovascular, mas também manifestação vascular periférica. Ademais, cada procedimento no ano foi considerado como um paciente, sem levar em conta que um mesmo indivíduo

poderia ser submetido a mais de um procedimento no mesmo ano). Nesse sentido, é bastante razoável considerar que essa população esteja, de princípio, superestimada.

Igualmente parece superestimada porque parte do suposto que (i) todos são tratados com estatinas (e estatinas de grande potência), (ii) são aderentes à terapia, e (iii) a pergunta tinha como foco limite de LDL-C $\geq 70\text{mg/dL}$ e não de LDL-C $\geq 100\text{ mg/dL}$, que é a população escolhida como alvo da adição da inclisirana. Dito de outra maneira: os números oriundos do manuscrito de Braga (2025) não se referem estritamente à população alvo pretendida para a AIO da inclisirana.

Sinalizada esses aspectos acima, o total de pacientes (110.071) do estudo de Braga (2025) foi considerado como a prevalência da condição elegível (e assumido como constante ao longo do horizonte temporal para fins de simplificação) na nova AIO calculada pelos pareceristas.

A ‘substituição’ do valor total inicial (10.324) pelo novo procedente do estudo de Braga (2025) parece ter eliminado não apenas os passos do filtro que gerou a população alvo do medicamento, mas parecem também não ter considerado todos os riscos (de AI, IAM e demais desfechos) a que pacientes (de ambos os braços testados) estariam sujeitos, resultando em uma simplificação que me parece excessiva, pois se limita a incluir no braço da inclisirana apenas os custos decorrentes de seu uso (custos do medicamento + custo da administração), de acordo com os percentuais relativos à participação no mercado aos cenários de difusão mais lenta ou mais rápida.

Ademais, ainda que seja verdadeira a indisponibilidade de dados sobre os impactos da inclisirana nos desfechos definitivos, há razoável evidência acumulada na literatura de que reduções nos níveis de LDC-L se correlacionam a redução nos desfechos cardiovasculares de longo prazo, sendo o LDL-C um desfecho substituto validado e com plausibilidade biológica não questionável. Aliás, é exatamente considerando estes inúmeros estudos que se advoga e recomenda o tratamento intensivo e a busca de atingimento das metas presentes nas diversas diretrizes, inclusive nacionais.

Retornando ao relatório de análise crítica e a nova estimativa de AIO contida no referido documento, a inclusão dos custos relacionados aos eventos cardiovasculares na AIO encaminhada foi considerada inadequada pelos pareceristas, sob o argumento que a evidência sobre a eficácia do inclisirana na prevenção destes eventos ainda não é robusta, porque precedente de desfechos exploratórios nos ensaios ORION e ainda sem confirmação em estudos de longo prazo com acompanhamento. Por conseguinte, esses custos não foram incluídos na reavaliação da AIO, com os custos se limitando apenas aos custos da inclisirana (e sua administração).

Considerar que os custos da situação de base (qual seja, sem adição da inclisirana) são igual a zero, porque a saúde suplementar não cobre os medicamentos hipolipemiantes utilizados corriqueiramente na prática dos profissionais, certamente não faz sentido sabendo da magnitude dos custos do tratamento desses diversos eventos no sistema de saúde, seja público, seja na saúde suplementar. E limita por si só a nova AIO oferecida no relatório, pois a adição só implicaria em custos e desconsideram a possibilidade de alguma economia futura decorrente da adição, o que, por si só, sacrifica — *a priori* — a tecnologia nova proposta.

O relatório crítico assinala ainda que estes custos não têm impacto importante sobre os valores de impacto orçamentário incremental, não sendo capazes de alterar sua ordem de grandeza. Essa argumentação precisaria ser provada, já que a inclusão dos custos relativos aos eventos em questão não foi feita, ficando, portanto, apenas no território da impressão dos pareceristas, ainda mais que estes referem que *“revisões sistemáticas recentes concluíram que as evidências disponíveis sugerem que o inclisiran reduz significativamente o LDL-C e pode estar associado à redução de IAM, mas não há comprovação robusta de redução de AVC ou de eventos cardiovasculares maiores até o momento”*. Ou seja, alguma evidência, ainda que preliminar e frágil, já existe, mesmo que de escopo restrito apenas a um dos desfechos relacionados.

No que concerne à avaliação por outras agências internacionais de ATS, o documento de crítica à incorporação da inclisirana enumera — detalhadamente — um conjunto desses organismos de apoio à decisão nos diversos sistemas de saúde que recomendaram a adição da (Canadá, NICE, Austrália, Escócia,

França), com populações de uso em geral mais restritas e, em vários casos, similares ao proposto. A esse respeito, parece ser interessante ser mencionado que as bases de evidência no tocante aos benefícios na redução do LDL-C e em seu potencial impacto na diminuição nos desfechos cardiovasculares de longo prazo provavelmente seriam as mesmas que apoiaram a análise brasileira, dado tendo sido consideradas como satisfatórias e suficientes por essas agências internacionais para suas aprovações/recomendações.

Por fim, sobre a Diretriz de Uso proposta, os critérios de elegibilidade me pareceram deixar claro que apenas seriam candidatos ao tratamento com inclisirana aqueles pacientes com diagnóstico de DAC em prevenção secundária em uso de estatinas de alta potência (rosuvastatina 20/40mg ou atorvastatina 40/80mg) associada ao uso do ezetimiba, com LDL-C sérico nos últimos 3 meses $\geq 100\text{mg/dL}$. Nesse sentido, a DUT sinaliza para uma população de uso potencialmente mais restrita ainda que a configurada para a AIO.

Por outro lado, a definição clara de critérios de acompanhamento (medidas séricas de LDL-C a cada seis meses) e de interrupção do tratamento (se redução do LDL-C inferior a 50% do valor basal, confirmada ao final de 12 meses da primeira administração) pode prevenir a continuidade da terapia em situações de potencial não adesão dos pacientes. Nesse caso, estaria se testando, no concreto, o percentual de adesão alimentado na AIO de 80,2% do estudo de Niu et al (2024), evitando gastos da saúde suplementar com indivíduos não aderentes (e, portanto, não passíveis dos potenciais benefícios de redução e eventos cardiovasculares) advindos do uso da inclisirana associada às estatinas de alta potência.

Comentários pontuais localizados foram incluídos nos documentos em pdf enviados pela empresa

Rio de Janeiro, 19 de março de 2026

R [REDACTED] C [REDACTED]