

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

REPATHA (EVOLOCUMAB)

Tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidémicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

19/03/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 12/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Evolocumab

Nome do medicamento: Repatha

Apresentação(ões): 1 e 2 Unidades, Solução injetável, 140 mg/1 ml, nºs registo 5658265 e 5658273

Titular da AIM: Amgen Europe, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidémicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Repatha (Evolocumab) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para *Tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidémicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida.*

Concluiu-se que existe indicação de que evolocumab em combinação com terapêutica hipolipidemiante maximizada apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a terapêutica hipolipidemiante maximizada isolamente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Repatha (Evolocumab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador melhores cuidados de suporte.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de morte a nível mundial, não obstante os avanços diagnósticos e terapêuticos ocorridos nas últimas décadas.

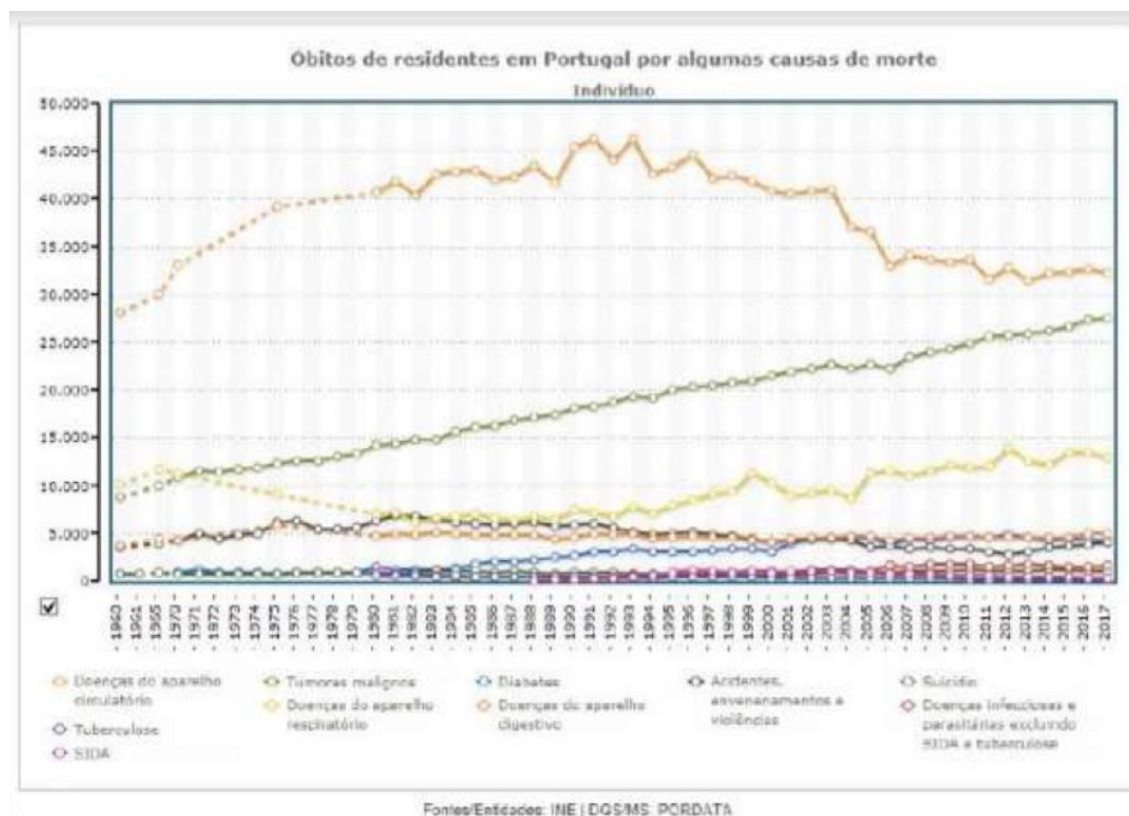
A prevalência da hipercolesterolemia em Portugal Continental é elevada, conforme verificado no estudo “Prevalência de Fatores de Risco Cardiovasculares na População Portuguesa (e_COR)”. O estudo foi realizado sobre uma amostra aleatória de 1688 indivíduos de ambos os sexos, distribuídos equitativamente pelas 5 regiões continentais (NUTS II), obtida entre 2012 e 2014. Foram incluídos 848 homens e 840 mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e 79 anos, divididos por três classes etárias: 1ª) 18-34 anos, 2ª) 35-64 anos e 3ª) 65-79 anos. Uma vez que a amostra não era proporcional à população, os dados recolhidos foram posteriormente ponderados por género, idade e região geográfica com base no CENSOS 2011, de modo a constituírem uma amostra representativa da população portuguesa continental para os estratos considerados. A prevalência de hipercolesterolemia para colesterol das LDL ≥ 130 mg/dL foi de 51,5%, correspondendo a 3 984 409 indivíduos com idade entre os 18 e 79 anos (com base na população de Portugal Continental). A prevalência foi ligeiramente superior no género masculino (57,0% vs 46,9%) e aumentou significativamente com a idade, passando de 23,3% na classe etária dos 18-34 anos para 56,1% na classe etária dos 35-64 anos e atingindo um valor de 80,1% na terceira classe etária.

Tabela 1P - Taxa de prevalência da hipercolesterolemia em Portugal Continental

Risk Factors	Rates	C.I.95%	sampling error
Hypercholesterolemia			
CT $\geq$ 240mg/dL*	31.3%	29.3 – 53.9	2.4
CT $\geq$ 190mg/dL*	52.0%	50.0 – 54.8	2.3
LDL $\geq$ 130mg/dL*	51.5%	49.1 – 53.0	2.2
LDL $\geq$ 115mg/dL*	55.0%	53.0 – 57.8	2.2
*or in therapeutic			

As DCV são a principal causa de morte no mundo, com um impacto considerável e crescente na saúde pública. Na Europa, são responsáveis por 45% de todas as mortes; 49% das mortes entre as mulheres e 40% entre os homens. Mais de 4 milhões de pessoas morrem de DCV na Europa a cada ano e 1,4 milhão dessas mortes ocorrem antes dos 75 anos de idade. Em Portugal, apesar da diminuição verificada nos últimos anos, as DCV continuam a ser a principal causa de morte, tendo representado 29,3% das mortes em 2017 (Fontes/Entidades: INE | DGS/MS, PORDATA; última atualização: 2019-06-14).

Figura 1P – Causas de morte em Portugal



2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O evolocumab é um anticorpo monoclonal humano, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia ADN recombinante, e que se liga seletivamente à pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 PCSK9, evitando que a PCSK9 em circulação se ligue ao recetor de lipoproteínas de baixa densidade na superfície das células do fígado, evitando, assim, a degradação do recetor de lipoproteínas de baixa densidade mediada pela PCSK9. O aumento dos níveis de recetores de lipoproteínas de baixa densidade no fígado resulta em redução do nível sérico do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL).

Na hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista o medicamento é para ser usado quando, apesar da utilização dos fármacos antidislipidémicos existentes (estatinas com ezetimibe ou resinas) nas suas doses máximas, não se atingiram os valores-alvo do colesterol-LDL. Nestas circunstâncias não existe alternativa disponível.

Adequação das apresentações à posologia¹

Apresentação adequada à posologia recomendada. Não se prevê desperdício.

Horizonte temporal¹

O evolocumab no estudo Fourier mantém os resultados atingidos ao longo da duração do estudo, sendo espectável que o mesmo se verifique ao longo da vida dos doentes do estudo.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

O TAIM calculou como número de doentes que correspondem à indicação 115.972, baseando-se nos dados epidemiológicos disponíveis, na taxa de tratamento com estatinas e na percentagem espectável de doentes com níveis de colesterol elevado apesar da utilização de terapêuticas hipolipemiantes. Concorde-se com os cálculos efetuados.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de evolocumab no “*tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidêmicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular (CV) com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida*”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação de evolocumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
▪ Adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidêmicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular (CV) com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida	▪ Evolocumab + Terapêutica hipolipemiante maximizada	▪ Terapêutica hipolipemiante maximizada

Termos de comparação

Tabela 2: termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>Evolocumab</u> Posologia: A dose recomendada de Repatha é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg uma vez por mês. Duração do tratamento: Longo prazo. Acresce-se a terapêutica com estatinas e outros hipolipemiantes maximizada.
	Medicamento comparador	Terapêutica com estatinas e outros hipolipemiantes maximizada.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Mortalidade cardiovascular	9	Crítica
Avaliação da qualidade de vida	9	Crítica
Taxa de enfarte agudo do miocárdio	8	Crítica
Taxa de AVC ou AIT	8	Crítica
Taxa de angina instável com necessidade de hospitalização	8	Crítica
Taxa de revascularização coronária	7	Crítica
Taxa de isquemia das extremidades	7	Crítica
Taxa de insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização	7	Crítica
Variação dos níveis de c-LDL	6	Importante
Variação nos níveis de colesterol não HDL	4	Importante
Variação nos níveis de c-HDL	4	Importante
Eventos adversos	8	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	7	Crítica
Eventos adversos graves	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

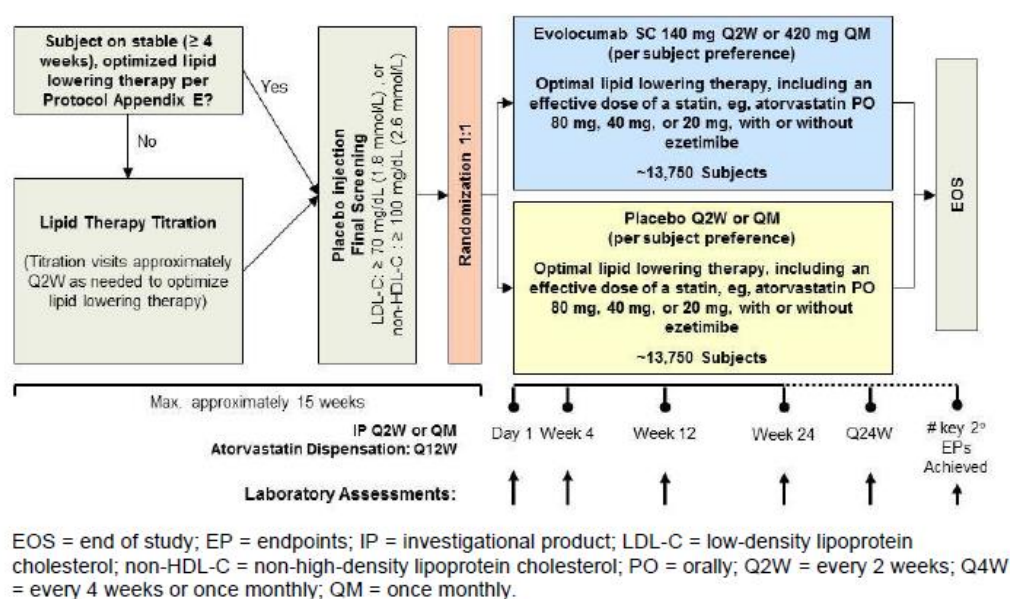
Estudo FOURIER²

Desenho de estudo

O estudo FOURIER ¹² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 27.564 doentes, com idades entre 40 e 85 anos, com doença cardiovascular clinicamente evidente (antecedentes de enfarte miocárdio, AVC não hemorrágico ou doença arterial periférica sintomática), e pelo menos um fator de risco maior ou dois fatores de risco menor, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem evolocumab (n= 13.782) ou placebo (n= 13.780), e avaliou o risco de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária (o que ocorresse primeiro).

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo FOURIER*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idades entre 40 e 85 anos, com uma história de enfarte miocárdio, AVC não hemorrágico ou doença arterial periférica sintomática (definida como claudicação intermitente com um índice tornozelo-braço $<0,85$, ou procedimento de revascularização arterial periférico ou amputação devido a doença aterosclerótica), e pelo menos um fator de risco major ou dois fatores de risco minor. Foram considerados fatores de risco major diabetes mellitus, enfarte do miocárdio ou AVC nos 6 meses anteriores, idade superior a 65 anos, e hábitos tabágicos atuais. Foram considerados fatores de risco minor revascularização coronária não relacionada com enfarte do miocárdio, doença arterial coronária residual com uma estenose superior a 40% em dois grandes vasos, colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) inferior a 40 mg/dL nos homens ou inferior a 50 mg/dL nas mulheres, uma PCR superior a 2,0 mg/dL, um C-LDL colesterol superior a 130 mg/dL ou um colesterol não HDL superior a 160 mg/dL, ou a presença de síndrome metabólico.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na relação de 1:1, para evolocumab ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O esquema de aleatorização foi gerado por computador. A aleatorização foi estratificada por nível de C-LDL colesterol (<85 ou ≥ 85 mg/dL), e região geográfica (Europa vs EUA e Canadá vs América Latina VS Ásia-Pacífico e África do Sul).

O estudo teve um desenho em dupla ocultação, através do uso de dispositivos de administração de evolocumab e placebo com aspeto idêntico. Adicionalmente, os resultados do laboratório central do painel lipídico, ApoA1, ApoB, lipoproteína(a) e proteína C reativa de alta sensibilidade só foram reportados ao investigador após a desocultação do estudo.

Procedimentos

Os doentes receberam, evolocumab subcutâneo, na dose de 140 mg Q2W ou evolocumab 420 mg QM, ou placebo SC Q2W ou placebo SC QM, de acordo com a preferência dos doentes. As primeiras auto-administrações foram feitas sob observação do investigador. Após a visita 4 foi permitida a auto-administração fora do centro de investigação. Não foram permitidas alterações da dose durante o estudo.

Os doentes foram avaliados na visita basal, e nas semanas 2, 4, 12, 24, 36 e 48, e fim de estudo.

Os eventos que ocorreram após a aleatorização foram considerados *endpoints* potenciais (mortalidade global, enfarte do miocárdio, AVC, revascularização, hospitalização por angina instável, hospitalização por insuficiência cardíaca, e acidente isquémico transitório). Estes *endpoints* potenciais eram avaliados por uma Comissão de Eventos Clínicos. Se o evento era recusado como *endpoint*, era re-classificado como evento adverso.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Timepoint/Frequency ^a	Initial Titration	Titration ^b	Final Screen Placebo Run-in	Rand. D1	W2	W4	W12	W24	W36	W48	Q12W	Q24W	Q48W	EOS
General Procedures														
Informed consent	X		X											
Medical history	X		X											
Vital Signs (sitting BP, HR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Review for AEs/SAEs/PEPs	X ^c	X ^c	X ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant therapy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dietary instruction	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Physical exam; neurological exam and Modified Rankin at final screen & EOS	X		X											X
Body height, waist circumfer.			X											
Body weight			X	X				X		X		X	X	X
12 lead ECG			X	X			X ^d	X ^d						
Randomization				X										
Central Laboratory^e														
Fasting lipids	X	X	X	X		X	X	X		X		X	X	X
PK ^f , PCSK9				X ^d			X ^d	X ^d						X ^d
ApoA1, ApoB, Lp(a)				X			X	X		X				X
hsCRP			X	X						X				X
Biomarkers (blood)			X	X				X						X
Chemistry, fasting glucose	X		X	X			X	X		X		X	X	X
Hematology	X		X	X			X	X		X		X	X	X
TSH, T4 ^g			X											
HbA1c				X				X		X		X		X
Anti-evolocumab antibodies				X				X		X			X	X
HCV antibodies ^h			X										X	X
HCV viral load ^h				X			X	X		X		X	X	X
Serum pregnancy, FSH ⁱ			X	X				X		X		X	X	X
Urinalysis (w. microscopic)			X	X				X		X		X	X	X
Urine microalbumin				X						X				X
Placebo run-in ^j	(X)	(X)	(X)											
Statin instruction/dispensation ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IP in-office administration ^l				X	X ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IP dispense/reconcile ^l						X	X	X	X	X	X	X	X	X

Page 2 of 2

AE = adverse event; ApoA1 = apolipoprotein A1; ApoB = apolipoprotein B; BP = blood pressure; D = day; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; FSH = follicle stimulating hormone; HbA1c = hemoglobin A1c; HCV = hepatitis C virus; HR = heart rate; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; IP = investigational product; Lp(a) = lipoprotein a; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PEP = potential endpoint; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event; TSH = thyroid stimulating hormone; T4 = thyroxine; W = week.

^a D1 = day of first administration of IP; for visit windows see [Protocol Section 7 \(Section 16.1.1 of this report\)](#); If the EOS visit is < 30 days after last IP, the subject was contacted (eg, by phone) at 30 days (+ 7 days) after last IP for safety follow-up unless the subject was enrolled in an Amgen extension study at that time.

^b Titration visits could be repeated as needed for optimizing lipid therapy; local or central laboratory could be used.

^c Only adverse events possibly related to study procedures and serious adverse events were collected during the screening period.

^d Only at sites that were provided with centralized ECG services equipment

^e If the subject consented to pharmacogenetics analyses, DNA was extracted from some of the blood samples, eg, biomarker samples

^f PK samples had to be taken prior to IP administration, if applicable

^g T4 only tested if TSH < LLN or > 1.5 x ULN

^h HCV antibodies only in high risk subjects ([Protocol Section 7.1.5.8, Section 16.1.1 of this report](#)), subjects with a positive history of HCV infection, or if ALT or AST > 2x ULN at any time during screening; viral load only in subjects positive for HCV antibody

ⁱ Serum pregnancy in women of childbearing potential, FSH only at screening if needed

^j Placebo run-in was a 1-time administration of 1 mL of placebo and could be done at any visit during screening or lipid therapy titration

^k Included counseling on the importance of statin dosing/dispensation if applicable; uptitrated during therapy titration if necessary, discussed compliance at each visit

^l Subjects initiated treatment at the Q2W or QM schedule and could switch every 3 months between Q2W and QM, provided the appropriate approvals and supply of IP were available. IP could be kept at study center if administered in office. IP administration at week 2 only if on Q2W schedule.

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi um evento composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária.

A primeira medida de resultado secundário foi um evento composto de mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC. As medidas de resultado secundárias foram tempo até à morte cardiovascular, tempo até à morte de qualquer causa, tempo até ao primeiro enfarte do miocárdio (fatal ou não fatal), tempo até ao primeiro AVC, tempo até à primeira revascularização coronária, tempo até à morte cardiovascular ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca, tempo até AVC fatal ou não fatal ou acidente isquémico transitório.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados, independentemente do tratamento que realmente receberam. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na primeira medida de resultado secundário, que foi um evento composto de mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC, assumindo uma taxa de eventos no grupo placebo de 2% por ano, um período de recrutamento de 26 meses, um total de 3% de perdas para seguimento, e uma duração de estudo de aproximadamente 56 meses. Assumiu-se uma razão de riscos para a primeira medida de resultado secundária de 0,8. O erro global de tipo I foi controlado para um nível de significância de 0,05. Estimou-se que seriam necessários 27.500 doentes, e 1630 eventos compostos de mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC, para que o estudo tivesse um poder de 90%. Estimou-se que esta amostra tinha um poder de 99,8% para detetar uma diferença entre grupos de tratamento na medida de resultado primária.

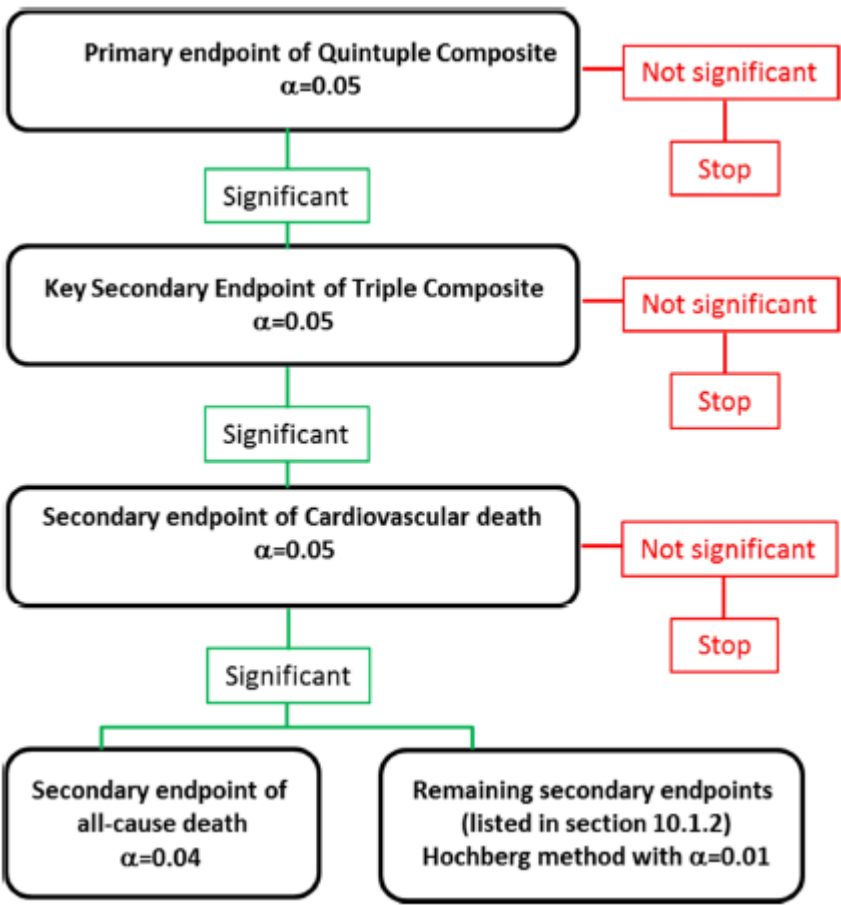
Não foram planeadas análises interinas ou regras para interromper o estudo por eficácia ou futilidade.

De forma a controlar para um erro de tipo I global a um nível de significância de 5%, a análise estatística seguiu uma sequência hierárquica de testes com a seguinte ordem: medida de resultado primária (quíntupla), primeira medida de resultado secundária (tripla), morte cardiovascular, e mortalidade global /restantes medidas de resultado secundárias (enfarte do miocárdio, AVC, revascularização

coronária). No caso de se observar uma diferença no efeito do tratamento na medida de resultado primária a um nível de significância de 0,05, era testada a primeira medida de resultado secundária a um nível de significância de 0,05. No caso de ter significado estatístico, era testado o efeito do tratamento na mortalidade cardiovascular a um nível de significância de 0,05. No caso de ter significado estatístico era testada a mortalidade global a um nível de significância de 0,04, e o conjunto das restantes medidas de resultado secundária a um nível de significância de 0,01.

A Figura 2 mostra o diagrama com o ajustamento para multiplicidade.

Figura 2: *ajustamento para multiplicidade*



Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

Mil duzentos e quarenta e dois centros de 49 países participaram no estudo, tendo tido lugar entre 8 de fevereiro de 2013 e 18 de janeiro de 2017.

Fluxo de doentes

O estudo FOURIER incluiu 27.564 doentes, dos quais 13.784 alocados ao grupo evolocumab, e 13.780 alocados ao grupo placebo.

Completaram o estudo, 13.662 doentes (99,1%) no grupo placebo, e 13.691 doentes (99,3%) no grupo evolocumab. Descontinuaram tratamento, 1682 doentes (12,2%) no grupo evolocumab, e 1746 doentes (12,7%) no grupo placebo, a maioria a pedido do doente (6%) ou por eventos adversos (4,4%).

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

	Placebo (N = 13780) n (%)	EvoMab (N = 13784) n (%)	Total (N = 27564) n (%)
Investigational product accounting			
Subjects who never received IP	24 (0.2)	15 (0.1)	39 (0.1)
Subjects who received IP	13756 (99.8)	13769 (99.9)	27525 (99.9)
Subjects who discontinued IP	1746 (12.7)	1682 (12.2)	3428 (12.4)
Adverse event	581 (4.2)	628 (4.6)	1209 (4.4)
Subject request	881 (6.4)	786 (5.7)	1667 (6.0)
Decision by Sponsor	37 (0.3)	22 (0.2)	59 (0.2)
Physician decision	47 (0.3)	34 (0.2)	81 (0.3)
Protocol specified criteria	11 (<0.1)	14 (0.1)	25 (<0.1)
Other	189 (1.4)	198 (1.4)	387 (1.4)
Study completion accounting			
Subjects who completed study	13662 (99.1)	13691 (99.3)	27353 (99.2)
Death	419 (3.0)	438 (3.2)	857 (3.1) ^a
Subjects who discontinued study	118 (0.9)	93 (0.7)	211 (0.8)
Full consent withdrawn	105 (0.8)	88 (0.6)	193 (0.7)
Lost to follow-up	13 (<0.1)	5 (<0.1)	18 (<0.1)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 62,5 anos, e 9,2% tinha mais de 75 anos. A maioria dos doentes era do sexo masculino (75,4%), raça branca (85,1%), e europeu (62,9%).

As características demográficas das populações incluídas no estudo FOURIER por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: Características demográficas das populações

	Placebo (N = 13780)	EvoMab (N = 13784)	Total (N = 27564)
Sex - n (%)			
Male	10398 (75.5)	10397 (75.4)	20795 (75.4)
Female	3382 (24.5)	3387 (24.6)	6769 (24.6)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	80 (0.6)	60 (0.4)	140 (0.5)
Asian	1349 (9.8)	1374 (10.0)	2723 (9.9)
Black or African American	352 (2.6)	317 (2.3)	669 (2.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	11 (<0.1)	15 (0.1)	26 (<0.1)
White	11710 (85.0)	11748 (85.2)	23458 (85.1)
Multiple	12 (<0.1)	19 (0.1)	31 (0.1)
Other	266 (1.9)	251 (1.8)	517 (1.9)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic/Latino	1084 (7.9)	1093 (7.9)	2177 (7.9)
Not Hispanic/Latino	12694 (92.1)	12688 (92.0)	25382 (92.1)
Region - n (%)			
North America	2284 (16.6)	2287 (16.6)	4571 (16.6)
Europe	8669 (62.9)	8666 (62.9)	17335 (62.9)
Latin America	910 (6.6)	913 (6.6)	1823 (6.6)
Asia Pacific ^a	1917 (13.9)	1918 (13.9)	3835 (13.9)
Asia	1102 (8.0)	1113 (8.1)	2215 (8.0)
Other ^a	815 (5.9)	805 (5.8)	1620 (5.9)
Age (years)			
N	13780	13784	27564
Mean	62.5	62.5	62.5
SD	8.9	9.1	9.0
Median	63.0	63.0	63.0
Q1, Q3	56.0, 69.0	56.0, 69.0	56.0, 69.0
Min, Max	40, 86	40, 85	40, 86
Age group - n (%)			
≥ 65 years	6093 (44.2)	6161 (44.7)	12254 (44.5)
≥ 75 years	1240 (9.0)	1286 (9.3)	2526 (9.2)

Fonte: Extraído de referência 2

Do total, 81,1% tinham tido um enfarte do miocárdio, 19,4% um AVC, e 13,2% doença arterial periférica sintomática. No basal, recebiam tratamento de alta intensidade com estatinas 69,3%, e tratamento de moderada intensidade com estatinas 30,4%, sendo que 79,1% estavam medicados com atorvastatina, e 13,2% com rosuvastatina. Recebiam ezetimibe 5,2%. A maioria dos doentes (92,6%) estavam medicados com anti-agregantes, 84,9% com aspirina, 32,4% com clopidogrel, 2,9% com prasugrel, e 3,7% com ticagrelor. As características clínicas das populações incluídas no estudo FOURIER por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características clínicas das populações

	Placebo (N = 13780)	EvoMab (N = 13784)	Total (N = 27564)
Cardiovascular (CV) event - n(%)			
Myocardial infarction (MI)	11206 (81.3)	11145 (80.9)	22351 (81.1)
≤ 12 months from MI to enrollment	2890 (21.0)	2821 (20.5)	5711 (20.7)
≤ 6 months from MI to enrollment	1811 (13.1)	1760 (12.8)	3571 (13.0)
≤ 3 months from MI to enrollment	778 (5.6)	782 (5.7)	1560 (5.7)
Non-hemorrhagic stroke	2651 (19.2)	2686 (19.5)	5337 (19.4)
≤ 12 months from stroke to enrollment	600 (4.4)	635 (4.6)	1235 (4.5)
≤ 6 months from stroke to enrollment	304 (2.2)	309 (2.2)	613 (2.2)
≤ 3 months from stroke to enrollment	110 (0.8)	108 (0.8)	218 (0.8)
Symptomatic PAD (intermittent claudication with ABI < 0.85, or peripheral arterial revascularization procedure, or amputation due to atherosclerotic disease)	1784 (12.9)	1858 (13.5)	3642 (13.2)
MI alone	9588 (69.6)	9525 (69.1)	19113 (69.3)
Non-hemorrhagic stroke alone	1671 (12.1)	1695 (12.3)	3366 (12.2)
Symptomatic peripheral arterial disease (PAD) alone	748 (5.4)	757 (5.5)	1505 (5.5)
≥ 1 CV events	13773 (99.9)	13774 (99.9)	27547 (99.9)
2 CV events	1664 (12.1)	1679 (12.2)	3343 (12.1)
3 CV events	102 (0.7)	118 (0.9)	220 (0.8)

ABI = ankle-brachial index; EvoMab = Evolocumab (AMG 145); MI = myocardial infarction; N = number of subjects randomized; PAD = peripheral arterial disease

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação aos fatores de risco major, 36,6% eram diabéticos, 44,5% tinham mais de 65 anos, 18,6% tinham tido um enfarte do miocárdio ou um AVC não hemorrágico nos últimos 6 meses, e 28,2% eram fumadores.

Em relação aos fatores de risco minor, 16% apresentavam LDL-colesterol superior ou igual a 130 mg/dL ou colesterol não HDL superior ou igual a 160 mg/dL, e 6,4% apresentavam pelo menos 2 fatores de risco minor e nenhum fator de risco major.

O tempo mediano de seguimento foi de 26,1 meses.

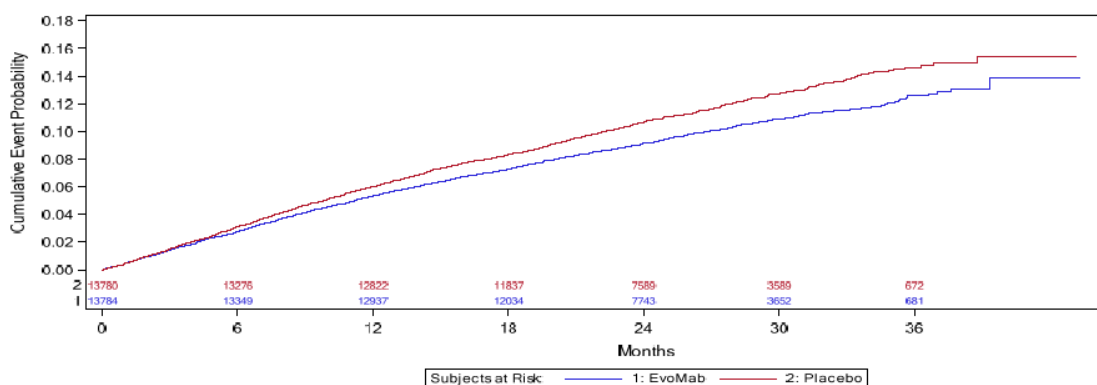
Eficácia

Evento quántuplo (evento composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária)

Após um período mediano de seguimento de 26,1 meses, foi observado um evento quántuplo em 1344/13784 doentes (9,8%) no grupo evolocumab, e em 1563/13780 doentes (11,3%) no grupo placebo (razão de riscos: 0,85; IC95% 0,79 a 0,92; $p < 0,0001$).

A incidência cumulativa da medida de resultado primária nos dois grupos de tratamento é apresentada no Figura 3.

Figura 3: incidência cumulativa da medida de resultado primária

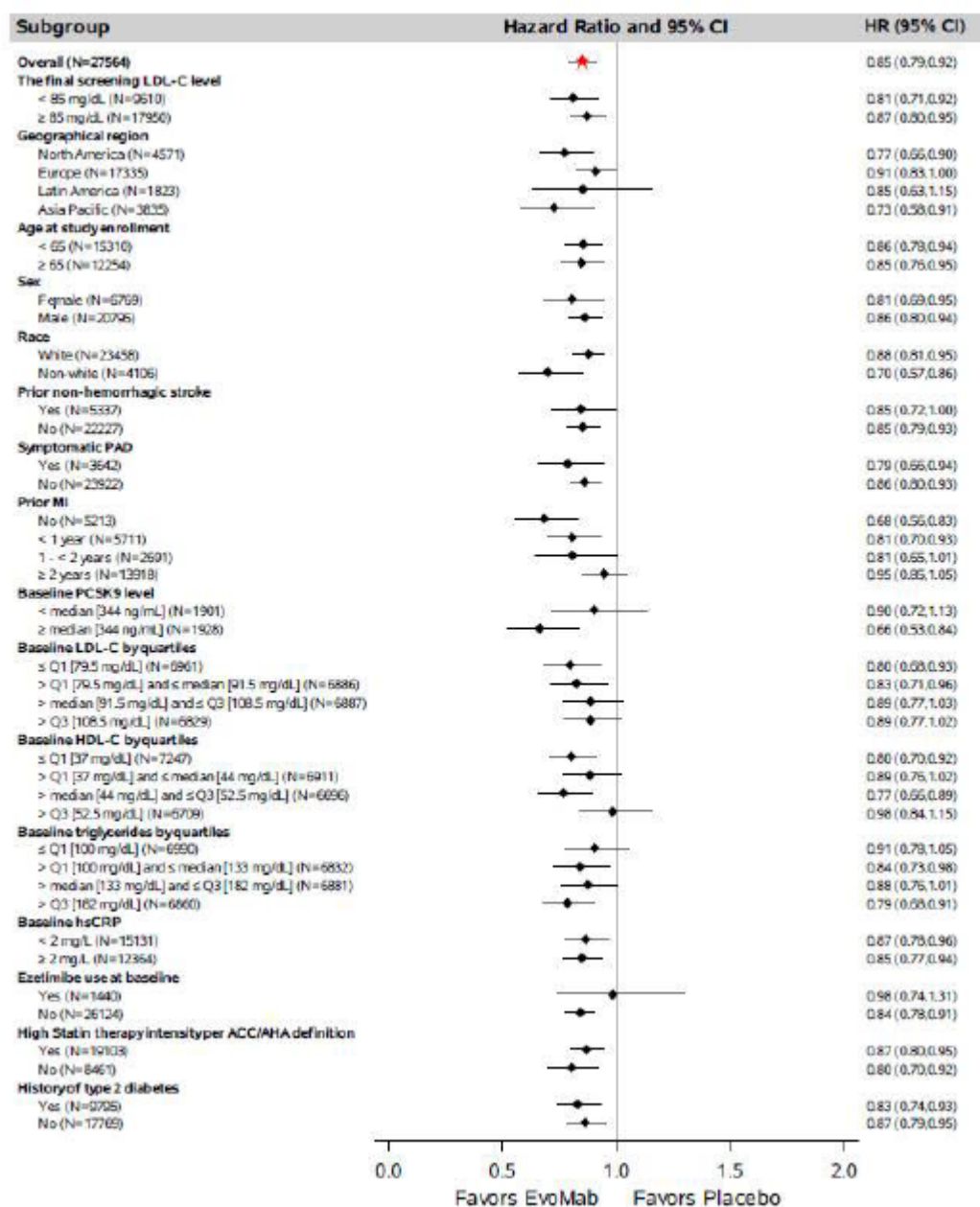


Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na medida de resultado primária foi consistente em todos os subgrupos predefinidos, nomeadamente, em função do nível de LDL colesterol, do grupo etário (<65 anos ou superior a 65 anos), ou da presença de diabetes.

O efeito do tratamento na medida de resultado primária nos diferentes subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 4.

Figura 4: efeito do tratamento na medida de resultado primária – análise de subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Em relação aos componentes da medida de resultado primária, observou-se morte cardiovascular em 161/13.784 doentes (1,17%) no grupo evolocumab, e em 142/13.780 doentes (1,03%) no grupo placebo; observou-se enfarte do miocárdio em 329/13.784 doentes (2,39%) no grupo evolocumab, e em 423/13.780 doentes (3,07%) no grupo placebo (risco relativo 0,778; IC95% 0,675 a 0,896; p nominal = 0,0005); observou-se hospitalização por angina instável em 169/13.784 doentes (1,23%) no grupo evolocumab, e em 160/13.780 doentes (1,16%) no grupo placebo (risco relativo 1,056; IC95% 0,852 a 1,309; p nominal = 0,619); observou-se revascularização coronária em 349/13.784 doentes (2,53%) no grupo evolocumab, e em 394/13.780 doentes (2,86%) no grupo placebo (risco relativo 0,911; IC95%

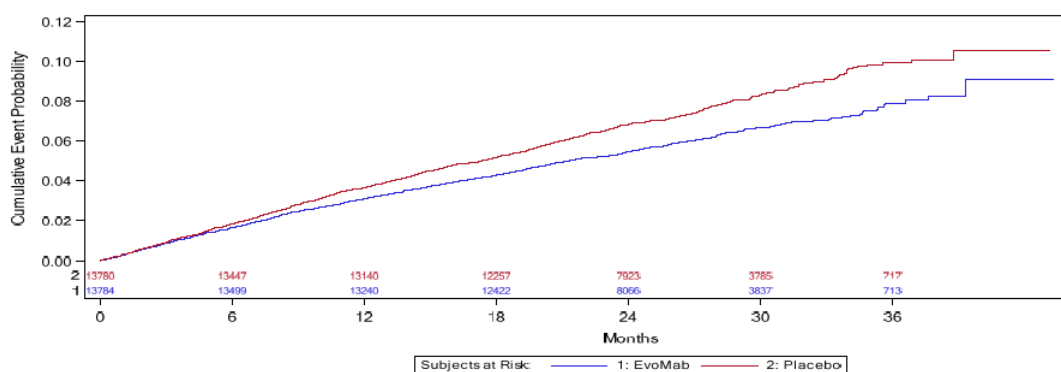
0,790 a 1,050; p nominal = 0,198); e observou-se AVC em 184/13.784 doentes (1,33%) no grupo evolocumab, e em 226/13.780 doentes (1,64%) no grupo placebo (risco relativo 0,814; IC95% 0,671 a 0,987; p nominal = 0,0367).

Evento triplo (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC)

Foi observado um evento triplo em 816/13784 doentes (5,9%) no grupo evolocumab, e em 1013/13780 doentes (7,4%) no grupo placebo (razão de riscos: 0,80; IC95% 0,73 a 0,88; $p < 0,0001$).

A incidência cumulativa da primeira medida de resultado secundária nos dois grupos de tratamento é apresentada no Figura 5.

Figura 5: incidência cumulativa da primeira medida de resultado secundária

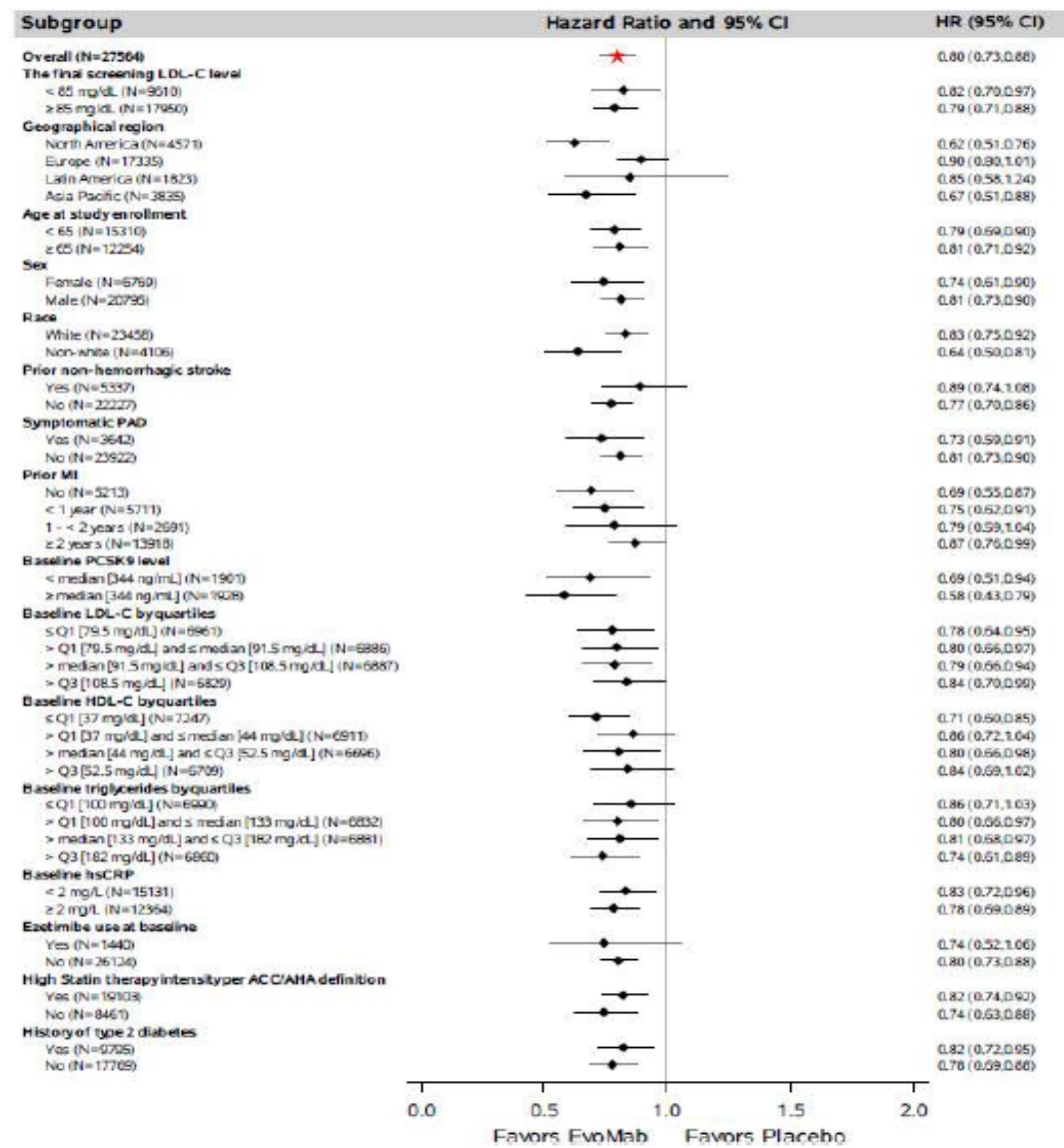


Fonte: Extraído de referência 2

O efeito do tratamento na primeira medida de resultado secundária foi consistente em todos os subgrupos predefinidos, nomeadamente, em função do nível de LDL colesterol, do grupo etário (<65 anos ou superior a 65 anos), ou da presença de diabetes.

O efeito do tratamento na primeira medida de resultado secundária nos diferentes subgrupos pré-especificados é apresentado na Figura 6.

Figura 6: efeito do tratamento na primeira medida de resultado secundária – análise de subgrupos



Fonte: Extraído de referência 2

Morte cardiovascular

Foi observado uma morte cardiovascular em 251/13784 doentes (1,8%) no grupo evolocumab, e em 240/13780 doentes (1,7%) no grupo placebo (razão de riscos: 1,05; IC95% 0,88 a 1,25; p=0,6188).

Mortalidade de todas as causas

Foi observado morte de todas as causas em 444/13784 doentes (3,2%) no grupo evolocumab, e em 426/13780 doentes (3,1%) no grupo placebo (razão de riscos: 1,04; IC95% 0,91 a 1,19; p=0,5368).

De acordo com o procedimento hierarquizado de testes para manter o erro de tipo I em 5%, a mortalidade global já não deveria ser testada, uma vez que a mortalidade cardiovascular que a precede na sequência de testes, já não teve significado estatístico.

Níveis de LDL colesterol

O nível mediano de LDL colesterol no basal era de 91,5 mg. No grupo do evolocumab, as reduções medianas de LDL-colesterol ao longo do estudo variaram entre 63,8% (32,3-76,8) e 69,5% (55,7-79,1).

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 10.664/13.769 doentes (77,4%) no grupo evolocumab, e em 10.644/13.756 doentes (77,4%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos graves em 3410/13.769 doentes (24,8%) no grupo evolocumab, e em 3404/13.756 doentes (24,7%) no grupo placebo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos em 608/13.769 doentes (4,4%) no grupo evolocumab, e em 573/13.756 doentes (4,2%) no grupo placebo.

A incidência dos diferentes eventos adversos foi semelhante nos grupos evolocumab e placebo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O evolocumab não mostrou benefício adicional em relação a placebo, em termos de mortalidade cardiovascular. Foi observado uma morte cardiovascular em 251/13784 doentes (1,8%) no grupo evolocumab, e em 240/13780 doentes (1,7%) no grupo placebo (razão de riscos: 1,05; IC95% 0,88 a 1,25; p=0,6188).

Não foi possível avaliar o benefício adicional de evolocumab em relação a nenhuma das outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Evolocumab mostrou benefício adicional em relação ao efeito do tratamento num evento quártuplo, composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária. Foi observado um evento quártuplo em 1344/13784 doentes (9,8%) no grupo evolocumab, e em 1563/13780 doentes (11,3%) no grupo placebo (razão de riscos: 0,85; IC95% 0,79 a 0,92; $p < 0,0001$).

Evolocumab mostrou também benefício adicional em relação ao efeito do tratamento num evento triplo, composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC. Foi observado um evento triplo em 816/13784 doentes (5,9%) no grupo evolocumab, e em 1013/13780 doentes (7,4%) no grupo placebo (razão de riscos: 0,80; IC95% 0,73 a 0,88; $p < 0,0001$).

Estes resultados parecem ser sobretudo influenciados pelo efeito do tratamento sobre a incidência de enfarte do miocárdio e de AVC.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado o risco de viés do estudo FOURIER. O risco de viés foi considerado baixo.

A certeza da evidência foi classificada como moderada por imprecisão. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de evolocumab no *“tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidêmicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de evolocumab numa única população: adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidêmicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, em que a intervenção era evolocumab mais terapêutica hipolipidemiante maximizada, e o comparador era terapêutica hipolipidemiante maximizada.

A indicação aprovada faz referência a uma população de muito alto risco cardiovascular. Para suportar o benefício adicional nesta população o TAIM submeteu um único estudo (estudo FOURIER). Os critérios de inclusão do estudo FOURIER incluíam uma história de enfarte miocárdio, AVC não hemorrágico ou doença arterial periférica sintomática e pelo menos um fator de risco major ou dois fatores de risco minor. Foram considerados fatores de risco major diabetes mellitus, enfarte do miocárdio ou AVC nos 6 meses anteriores, idade superior a 65 anos, e hábitos tabágicos atuais. Foram considerados fatores de risco minor revascularização coronária não relacionada com enfarte do miocárdio, doença arterial coronária residual com uma estenose superior a 40% em dois grandes vasos, HDL colesterol inferior a 40 mg/dL nos homens ou inferior a 50 mg/dL nas mulheres, uma PCR superior a 2,0 mg/dL, um LDL colesterol superior a 130 mg/dL ou um colesterol não HDL superior a 160 mg/dL, ou a presença de síndrome metabólico. Do total, 81,1% tinham tido um enfarte do miocárdio, 19,4% um AVC, e 13,2% doença arterial periférica sintomática. Em relação aos fatores de risco major, 36,6% eram diabéticos, 44,5% tinham mais de 65 anos, 18,6% tinham tido um enfarte do miocárdio ou um AVC não hemorrágico nos últimos 6 meses, e 28,2% eram fumadores. Em relação aos fatores de risco minor, 16% apresentavam LDL-colesterol superior ou igual a 130 mg/dL ou colesterol não HDL superior ou igual a 160 mg/dL, e 6,4% apresentavam pelo menos 2 fatores de risco minor e nenhum fator de risco major. Assim, trata-se de uma população que, no contexto português, é considerada como uma população de muito alto risco cardiovascular tendo por esse motivo, o estudo FOURIER sido considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo FOURIER ¹² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 27.564 doentes, com idades entre 40 e 85 anos, com doença cardiovascular clinicamente evidente (antecedentes de enfarte miocárdio, AVC não hemorrágico ou doença arterial periférica sintomática), e pelo menos um fator de risco major ou dois fatores de risco minor, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem evolocumab (n= 13.782) ou placebo (n= 13.780), e avaliou o risco de um evento composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária (o que ocorresse primeiro). Na população incluída no estudo FOURIER, 36,6% eram diabéticos, e 63,4% eram não diabéticos. O evolocumab mostrou benefício adicional em relação a placebo, no que diz respeito ao efeito do tratamento neste evento composto (quíntuplo). Foi observado um evento quártuplo em 1344/13784 doentes (9,8%) no grupo evolocumab, e em 1563/13780 doentes (11,3%) no grupo placebo (razão de riscos: 0,85; IC95% 0,79 a 0,92; p<0,0001).

Contudo, a evidência submetida representa um importante desafio à presente avaliação, e, nomeadamente, aos critérios definidos na matriz de avaliação. Com exceção da morte cardiovascular, o desenho do estudo FOURIER não permite avaliar o efeito do tratamento em nenhuma das outras sete medidas de eficácia consideradas mais relevantes (qualidade de vida, enfarte agudo do miocárdio, AVC ou AIT, angina instável com necessidade de hospitalização, revascularização coronária, isquemia das extremidades, ou insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização) definidas na matriz de avaliação. O estudo sugere benefício adicional de evolocumab num evento composto, não sendo claro qual(is) o(s) componente(s) que influencia(m) este resultado. Dos resultados do estudo conclui-se que evolocumab não reduz a mortalidade cardiovascular e, provavelmente, também não reduz a mortalidade global. Foi observada uma morte cardiovascular em 251/13784 doentes (1,8%) no grupo evolocumab, e em 240/13780 doentes (1,7%) no grupo placebo (razão de riscos: 1,05; IC95% 0,88 a 1,25; p=0,6188). Foi observada morte de todas as causas em 444/13784 doentes (3,2%) no grupo evolocumab, e em 426/13780 doentes (3,1%) no grupo placebo (razão de riscos: 1,04; IC95% 0,91 a 1,19; p=0,5368). Contudo, de acordo com o procedimento hierarquizado de testes para manter o erro de tipo I em 5%, a mortalidade global já não deveria ser testada, uma vez que a mortalidade cardiovascular que a precede na sequência de testes, já não teve significado estatístico.

De salientar, o estudo não permite quantificar a magnitude do efeito do tratamento nas medidas de eficácia mais relevantes mas, esse efeito, parece marginal.

Concluiu-se que existe indicação de que evolocumab em combinação com terapêutica hipolipidemiante maximizada apresenta benefício adicional não quantificável, em relação a terapêutica hipolipidemiante maximizada isolamente.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de evolocumab no *“tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidémicas, em doentes de muito alto risco cardiovascular com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida”*.

Concluiu-se que existe indicação de que evolocumab em combinação com terapêutica hipolipidemiante maximizada apresenta benefício adicional não quantificável, em relação a terapêutica hipolipidemiante maximizada isolamente.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

Um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 27.564 doentes, com idades entre 40 e 85 anos, com doença cardiovascular clinicamente evidente (antecedentes de enfarte miocárdio, AVC não hemorrágico ou doença arterial periférica sintomática), e pelo menos um fator de risco major ou dois fatores de risco minor, que incluiu 36,6% de diabéticos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem evolocumab em combinação com terapêutica hipolipidemiante maximizada (n= 13.782) ou terapêutica hipolipidemiante maximizada (n= 13.780), e avaliou o risco de um evento composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC, hospitalização por angina instável ou revascularização coronária), mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre braços de tratamento, favorecendo evolocumab: foi observado um evento quádruplo em 1344/13784 doentes (9,8%) no grupo evolocumab, e em 1563/13780 doentes (11,3%) no grupo placebo (razão de riscos: 0,85; IC95% 0,79 a 0,92; p<0,0001).

Evolocumab não reduziu a mortalidade cardiovascular (razão de riscos: 1,05; IC95% 0,88 a 1,25; p=0,6188) e, provavelmente, também não reduziu a mortalidade global (razão de riscos: 1,04; IC95% 0,91 a 1,19; p=0,5368).

Não foi possível avaliar, isoladamente, o efeito de evolocumab na incidência de enfarte de miocárdio, AVC, ou doença arterial periférica sintomática.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do evolocumab no tratamento de doentes adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como complemento da dieta, em combinação com uma estatina ou uma estatina e outras terapêuticas antidislipidémicas, na prevenção de eventos cardiovasculares (CV) em doentes de muito alto risco cardiovascular, com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e valores de LDL-C ≥ 100 mg/dl, através da diminuição dos valores de LDL-C, versus os melhores cuidados de suporte (terapêutica antidislipidémica standard máxima tolerada, TC).

Foram identificados os doentes de alto risco como doentes que apresentam LDL-C ≥ 100 mg/dl, restringindo o pedido de financiamento a esta subpopulação de doentes. O relatório da CE-CATS (2021), porém, não menciona, nenhum valor de referência mínimo para o nível de LDL-C da população a tratar. O TAIM justifica a restrição da população do pedido de financiamento (e do modelo) com o argumento dos doentes que apresentam valores de LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l (≈ 100 mg/dl) serem os que podem obter maiores benefícios com a terapêutica, mantendo simultaneamente a comportabilidade financeira.

De notar que, no estudo clínico FOURIER que fundamentou a avaliação farmacoterapêutica, os doentes incluídos apresentavam um nível sérico de LDL-C em jejum de pelo menos 70 mg/dl. Também, o desenho FOURIER não permite avaliar o efeito do tratamento em nenhuma das medidas de eficácia individuais consideradas relevantes, nomeadamente na incidência de EAM, AVC, ou Doença arterial periférica sintomática. Também não há evidência para suportar benefícios clínicos em termos de: i) Qualidade de vida, ii) Angina instável com necessidade de hospitalização, iii) Revascularização coronária (RV), iv) Isquemia das extremidades, v) Insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização.

A CE-CATS definiu como comparador a “Terapêutica hipolipidemante maximizada, definida esta como dose máxima tolerada de estatina mais ezetimiba (se apropriado). Os autores assumem que 59% da coorte do estudo recebe estatinas de alta intensidade (atorvastatina doseada a 40 mg) e 41% estatinas de intensidade moderada (sinvastatina doseada a 10 mg). 62% dos doentes recebe adicionalmente ezetimiba. No entanto, a distribuição dos tratamentos com estatinas e ezetimiba é muito diferente da observada no estudo FOURIER, onde 69,3% dos doentes recebiam tratamento de alta intensidade com estatinas e 30,4 doentes em tratamento de moderada intensidade com estatinas.

Foi desenvolvido um modelo de Markov, constituído por oito estádios de saúde principais e mutuamente exclusivos: Sem doença CV aterosclerótica estabelecida (sem ASCVD); Enfarte agudo do

miocárdio (EAM); Acidente vascular cerebral isquémico (AVC isquémico); Pós-EAM não fatal; Pós-AVC isquémico não fatal; Outra doença CV aterosclerótica estabelecida (ASCVD); Morte por eventos CV; Morte por outras causas.

O modelo estima as probabilidades de transição entre estádios do modelo, em duas etapas. Na primeira é feito o ajustamento anual da taxa basal de eventos (EAM, AVC isquémico ou morte) dos doentes tratados com estatinas, tendo em conta a idade e o nível de LDL-C. As taxas são ainda ajustadas para riscos acrescidos com eventos CV. Na segunda é aplicado o efeito relativo estimado do tratamento com evolocumab, com base na redução de LDL-C, observado no FOURIER, e as razões de taxas para cada redução observada numa meta-análise de estudos com estatinas. Foi desta forma colmatada a ausência de dados sobre os outcomes mais relevantes no estudo FOURIER.

Foi assumido que os benefícios da terapêutica com evolocumab, em termo de mortalidade CV, ocorriam apenas 2 anos após o início da terapêutica (apesar do estudo FOURIER não demonstrar nenhum benefício nesta dimensão).

O horizonte temporal foi de 49 anos, permitindo captar os custos e os benefícios das terapêuticas até à idade máxima de 120 anos de idade. De notar, que dada a limitação temporal do FOURIER, existe muita incerteza relativamente aos potenciais benefícios da terapêutica com evolocumab no longo prazo.

Os valores de utilidade utilizados foram extraídos de estudo publicado, financiado pelo TAIM, que estimou os valores de utilidade dos eventos CV agudos partir de uma amostra da população do Reino Unido (n=200).

Os custos diretos considerados no modelo incluíram a aquisição de fármacos; a gestão de eventos CV e monitorização dos doentes; a revascularização; a morte por evento CV. Foi dinamizado um painel de peritos nacionais para eliciação dos recursos.

A dose recomendada de evolocumab é de 140mg a cada duas semanas ou de 420mg uma vez por mês. No modelo, foi considerada a administração de 26 canetas por doente por ano.

O modelo considerou o custo anual do tratamento com estatina de intensidade moderada e a estatina de alta intensidade mais baratas: a sinvastatina doseada a 20 mg e a atorvastatina doseada a 40 mg.

A CE-CATS considera o estudo válido para tomar a decisão, salientando, no entanto, que existem grandes fontes de incerteza em relação aos benefícios nos outcomes mais relevantes. A CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o financiamento ser condicional a uma redução do preço.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study assessing the impact of additional LDL-cholesterol reduction on major cardiovascular events when evolocumab (AMG 145) is used in combination with statin therapy in patients with clinically evident cardiovascular disease. 10 April 2017