

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VAZKEPA (EICOSAPENTE DE ETILO)

Para reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular

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

16/07/2024

Vazkepa (Eicosapente de etilo)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 04/07/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Eicosapente de etilo

Nome do medicamento: Vazkepa

Apresentação(ões):

Vazkepa – 120 Unidades, Cápsula mole, 998 mg, registo n.º 5839436

Titular da AIM: Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Redução do risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Concluiu-se que, nas duas subpopulações, de doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular, não é possível concluir sobre o benefício de eicosapente de etilo em relação a fibrato (exceto gemfibrozil). Em relação a estatina em dose otimizada, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de eicosapente de etilo na subpopulação de doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida, havendo assim restrição de financiamento a esta subpopulação. Eicosapente de etilo não deve ser financiado na subpopulação de doentes com diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Eicosapente de etilo não deve ser financiado na subpopulação de doentes com diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Vazkepa (Eicosapente de Etilo) foi sujeito a avaliação económica através de um Estudo de Avaliação Económica para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *“Redução do risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida.”*

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução do seu preço.

Após a 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

Doença cardiovascular (DCV) é um termo generalista usado para descrever um grupo de doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos, sendo frequentemente associado a enfarte agudo do miocárdio e a acidente vascular cerebral (AVC). De acordo com o Global Burden of Disease, as doenças que mais mortes causaram no ano de 2019 foram o AVC e a doença arterial coronária (DAC), em primeiro e segundo lugar, respetivamente. Relativamente aos anos de vida saudável perdidos (*disability adjusted life years* - DALY), as doenças cardiovasculares surgem em segundo lugar, com 4 991 por 100 000 habitantes.

O risco cardiovascular global é uma avaliação que incorpora vários fatores de risco, numa estimativa a 10 anos da mortalidade cardiovascular ou de eventos cardiovasculares (dependendo do sistema utilizado). A maioria dos sistemas classifica automaticamente os doentes com DCV estabelecida na categoria de risco elevado ou muito elevado. A Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda a utilização dos algoritmos SCORE2 e SCORE2-OP para a avaliação do risco cardiovascular global (RCV), sendo que o SCORE2 se aplica a pessoas entre os 40 e 69 anos e o SCORE2-OP a pessoas com mais de 70 anos de idade. Estes algoritmos foram calibrados e validados para estimar o risco de DCV fatal e não fatal a 10 anos, em populações europeias aparentemente saudáveis, sem história de doença

cardiovascular, diabetes mellitus (DM), doença renal crónica ou hipercolesterolemia familiar. As pessoas com DCV estabelecida são consideradas sempre de risco muito alto. Nas pessoas com DM o risco estimado varia entre moderado a muito alto, consoante a presença ou ausência de lesões de órgão alvo, de outros fatores de risco cardiovascular e da duração da diabetes. As pessoas com DM que tenham a diabetes controlada, menos de 10 anos de doença, e sem evidência de lesão de órgão alvo, são consideradas de risco moderado, sendo os restantes diabéticos considerados de risco alto ou muito alto.

A elevação dos níveis de triglicéridos está associada ao aumento da mortalidade global e ao risco de DCV (Dynamed, Cardiovascular Disease Major Risk Factors, 2022). Se ocorrerem níveis de triglicéridos superiores a 500 mg/dL, existe um risco aumentado de pancreatite. Valores de triglicéridos entre 150 - 199 mg/dL são considerados uma hipertrigliceridemia ligeira, sendo recomendadas apenas alterações do estilo de vida pela Endocrine Society (Berglund, 2012). Em doentes com RCV aumentado e triglicéridos > 200 mg/dL, a Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) recomenda as estatinas em primeira linha farmacológica. Em doentes sob terapêutica com estatinas, e com o valor alvo de C-LDL atingido, que apresentem triglicéridos >200 mg/dL, a SEC recomenda que se pondere o tratamento com fenofibrato ou bezafibrato (classe IIb, nível B) (Visseran, 2021). Em doentes de risco alto ou muito alto, que apresentem triglicéridos >135mg/dL, apesar do tratamento com estatinas e das medidas de estilo de vida, a SEC recomenda que se pondere o tratamento com eicosapente de etilo (classe IIb, nível B) (Visseran, 2021). O estudo DYSIS (Marques da Silva, 2011) avaliou o perfil lipídico de doentes já tratados com estatinas. Cerca de 39% dos doentes tinham um valor de triglicéridos elevados. Esta proporção não se alterou significativamente quando foram analisados os subgrupos de doentes com DCV ou de alto risco para DCV.

Número de doentes estimados:

Não foi possível avaliar todos os comparadores e todas as medidas definidas na matriz inicial, porque não foram fornecidos dados que permitam avaliar o eicosapente de etilo comparativamente à alternativa fibratos (excepto gemfibrozil).

Não foi possível concluir individualmente para cada uma das subpopulações definidas na PICO, por não terem sido apresentados resultados para todas as medidas definidas na matriz inicial de avaliação, para

Vazkepa (Eicosapente de etilo)

cada uma daquelas subpopulações. No entanto, e relativamente a placebo, verificou-se uma falta de significado estatístico na redução de risco na coorte de prevenção primária nos indicadores primário e secundário de eficácia.

Assim, não se estima o número de doentes com indicação para a terapêutica com eicosapente de etilo.

Horizonte temporal da doença:

Longo prazo, dependendo do prognóstico dos indivíduos a tratar.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A substância ativa do Vazkepa® é o eicosapente de etilo, um éster etílico estável do ácido gordo eicosapentaenoico, um ácido gordo ómega-3 essencial. Os mecanismos de ação que contribuem para a redução de acontecimentos cardiovasculares com o eicosapente de etilo (EPA) não são completamente compreendidos. Os mecanismos são provavelmente multifatoriais, incluindo melhoria do perfil lipoproteico, com a redução de lipoproteínas ricas em triglicéridos, efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, redução da acumulação de macrófagos, melhoria da função endotelial, aumento da espessura/estabilidade da capa fibrosa e efeitos antiagregantes plaquetários. Cada um destes mecanismos pode alterar benéficamente o desenvolvimento, a progressão e a estabilização da placa aterosclerótica, bem como as implicações da rutura da placa, existindo estudos pré-clínicos e clínicos que corroboram esses benefícios com EPA. Os efeitos anti-inflamatórios sistémicos e localizados do EPA podem resultar da modulação da cascata do ácido araquidónico (um derivado do ácido linoleico e precursor dos eicasonóides: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), direcionando-a para mediadores não ou anti-inflamatórios. Contudo, o significado clínico direto das evidências individuais não é manifesto. O eicosapente de etilo melhora o perfil lipoproteico, suprimindo enzimas sintetizadoras de colesterol, ácidos gordos e triglicéridos (TG), aumentando a β -oxidação de ácidos gordos, e reduzindo a proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTP), resultando na redução dos TG hepáticos e na síntese e libertação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). O eicosapente de etilo também aumenta a expressão da lipoproteína lipase, aumentando a remoção de TG das partículas de VLDL e quilomicra em circulação. Em doentes com níveis de TG elevados, o

eicosapente de etilo reduz os TG, VLDL, colesterol das lipoproteínas remanescentes e níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa. Contudo, a redução dos TG parece contribuir pouco para a redução do risco de acontecimentos cardiovasculares com eicosapente de etilo.

A principal indicação dos fibratos é no tratamento da hipertrigliceridemia e da dislipidemia mista, quando os trigliceridos estão elevados, já que baixam sobretudo a concentração de lipoproteínas ricas em triglicéridos (VLDL e remanescentes de VLDL) e aumentam as concentrações de colesterol das HDL. O seu mecanismo de ação primário envolve a ligação a um receptor nuclear - *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR alfa) - predominantemente nos tecidos que metabolizam ácidos gordos livres, como o fígado, rins, coração e músculo. A ativação dos PPAR alfa promove subsequentemente a modulação e expressão de genes alvo, levando a uma diminuição da síntese da apoproteína CIII (que inibe a lipase lipoproteica) e ao aumento da atividade da lipase lipoproteica, o que leva ao aumento da depuração de triglicéridos. A oxidação hepática de ácidos gordos livres também é estimulada, levando a uma diminuição de VLDL ricas em triglicéridos. Por outro lado, o aumento da síntese de apo-A1 e apo-A2, ou mesmo a redução das partículas ricas em triglicéridos, podem ser os responsáveis pela elevação do colesterol das HDL e pela alteração no tamanho das partículas LDL (de pequenas e densas para grandes). Nos fibratos também têm sido descritos efeitos pleiotrópicos. O PPAR alfa está envolvido no controlo da resposta anti-inflamatória, via inibição da transcrição do factor NFkB. Os fibratos podem atenuar a produção de estímulos pró-inflamatórios, como a interleucina-6 e várias prostaglandinas, bem como de proteínas de fase aguda, nomeadamente do fibrinogénio e da proteína C reativa. Os fibratos também têm efeitos favoráveis na coagulação e na fibrinólise; o ciprofibrato e o fenofibrato mostraram aumentar a fibrinólise e atenuar a hiperagregabilidade plaquetária em indivíduos hipercolesterolémicos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Avaliou-se o benefício adicional de “Eicosapente de etilo (Vazkepa) para reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular

elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.”

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de Eicosapente de etilo (Vazkepa) para reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e doença cardiovascular estabelecida.	Estatina em dose otimizada + Eicosapente de etilo	Estatina em dose otimizada; - Estatina em dose otimizada + Fibrato (exceto gemfibrozil)	Prática clínica corrente
2	Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.	Estatina em dose otimizada + Eicosapente de etilo	Estatina em dose otimizada; - Estatina em dose otimizada + Fibrato (exceto gemfibrozil)	Prática clínica corrente

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose diária oral recomendada de eicosapente de etilo é de 4 cápsulas, tomadas na forma de duas cápsulas de 998 mg duas vezes por dia.
	Medicamento comparador	Fibrato, excepto gemfibrozil, na dose diária oral recomendada no respetivo RCM, e segundo as recomendações clínicas.

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: *Medidas de resultado e classificação da sua importância*

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia e segurança</i>		
Todos os eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos que levem a descontinuação da terapêutica	7	Crítico
Eventos cardiovasculares não fatais	7	Crítico
Eventos adversos de especial interesse (Fibrilhação auricular, Hemorragias)	7	crítico
Eventos adversos graves	8	Crítico
Qualidade de Vida	8	Crítico
Mortalidade por reações adversas	9	Crítico
Mortalidade Cardiovascular	9	Crítico
Mortalidade global	9	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

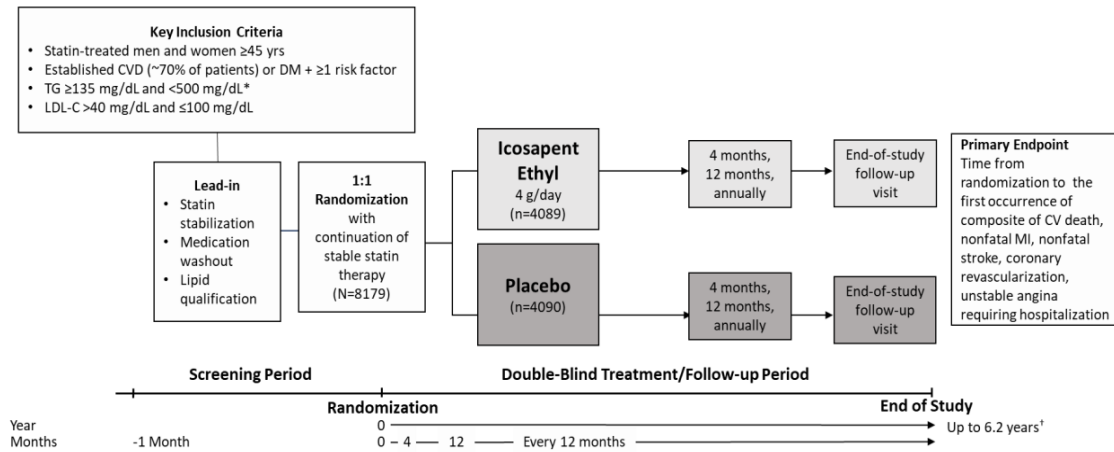
O TAIM não apresentou nenhum estudo relevante para a presente avaliação, uma vez que o único estudo fornecido não permitiu avaliar eicosapente de etilo comparativamente à alternativa fibratos. Salienta-se que foi solicitado ao TAIM a apresentação de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede, de forma a permitir a avaliação do eicosapente de etilo comparativamente à alternativa fibratos (excepto gemfibrozil), não tendo a solicitação sido correspondida.

O TAIM apresentou um único estudo que comparou eicosapente de etilo com placebo: *Clinical Study Report* de “A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease. REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial) “

Tratou-se de um ensaio clínico multicêntrico, de fase 3, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. Adultos com risco elevado de doença cardiovascular, já medicados com estatina em dose otimizada, foram aleatorizados para receber eicosapente de etilo 4g por dia ou placebo, avaliando o tempo para a ocorrência de um evento composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso), acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável.

A figura seguinte descreve o desenho do estudo realizado.

Vazkepa (Eicosapente de etilo)



*Due to the variability of triglycerides, a 10% allowance from the lower qualifying target of >150 mg/dL existed in the initial protocol, which permitted patients to be enrolled with qualifying triglycerides ≥135 mg/dL. Protocol amendment 1 (May 2013) changed the lower limit of acceptable triglycerides from 135 mg/dL to 200 mg/dL, with no variability allowance.
[†]Median trial follow-up duration was 4.9 years (minimum 0.0, maximum 6.2 years).

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

A figura seguinte descreve o cronograma dos principais eventos do estudo.

Study Milestones	Date
Original Protocol	02 August 2011
First Patient Screened	21 November 2011
Last Patient Screened	30 June 2016
First Patient Randomized	28 November 2011
Protocol Amendment 1	16 May 2013
Protocol Amendment 2	08 July 2016
Statistical Analysis Plan Finalization	08 July 2016
Last Patient Randomized	04 August 2016
First DMC Interim Efficacy Review	09 September 2016
Second DMC Interim Efficacy Review	11 August 2017
First Patient Last Visit	01 March 2018
Last Patient Last Visit	31 May 2018
Statistical Analysis Plan Addendum Finalization	15 August 2018
Database Lock	06 September 2018
Database Unblinding	06 September 2018

Abbreviations: DMC = Data Monitoring Committee.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Foram incluídos doentes com os seguintes critérios:

- 1 – Triglicéridos (TG): ≥ 135 mg/dL e < 500 mg/dL. Após adenda ao protocolo, em 16 de Maio de 2013, apenas foram permitidos adultos com TG em jejum ≥ 200 .
- 2 – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) > 40 mg/dL e ≤ 100 mg/dL, terapêutica com estatina otimizada (em combinação ou não com ezetimiba) durante pelo menos 4 semanas antes, de acordo com o período *lead in*.
- 3 – Presença de DCV estabelecida ou elevado risco para DCV.

Foram estabelecidas duas coortes:

- Coorte Prevenção Secundária - Adultos com idade ≥ 45 anos, com ou sem diabetes, e com antecedentes documentados de doença arterial coronária (estenose $\geq 50\%$ em duas ou mais coronárias com/sem revascularização prévia, EAM prévio, síndrome coronário agudo), doença vascular cerebral ou carotídea (AVC prévio, estenose carotídea $\geq 50\%$ com sintomas, estenose carotídea $\geq 70\%$ sem sintomas, revascularização carotídea prévia) ou doença arterial periférica (sintomas de claudicação intermitente e índice tornozelo-braço < 0.9 ou intervenção aorto-ilíaca ou periférica prévia);
- Coorte Prevenção Primária - Adultos com ≥ 50 anos com diabetes mellitus com necessidade de medicação e pelo menos um factor de risco adicional.

Foram excluídas mulheres grávidas, doentes com insuficiência cardíaca congestiva, doenças com prognóstico inferior a 2 anos, doença hepática crónica avançada, diabetes descontrolada (HbA1c $> 10\%$), HTA descontrolada (sistólica ≥ 200 mm Hg ou diastólica ≥ 100 mmHg), intervenção coronária planeada, diagnóstico de dislipidemia familiar, intolerância a estatinas, síndrome de malabsorção ou diarreia crónica, historial de pancreatite aguda ou crónica, hipersensibilidade conhecida a peixes ou moluscos, ou a ingredientes do eicosapente de etilo ou do placebo, uso concomitante outros fármacos ou suplementos alimentares modificadores de lípidos que não estatinas.

A aleatorização foi realizada de forma oculta, com esquema gerado por computador. Foi realizada uma estratificação pela categoria de risco cardiovascular (1- Coorte de prevenção secundária e 2 - Coorte de prevenção primária), uso de ezetimibe e região geográfica. Foi planeada a inclusão de cerca de 7990 indivíduos, com 70% na categoria 1 e 30% na categoria 2.

Os indivíduos foram avaliados quanto à elegibilidade para o estudo na primeira visita de rastreio (visita 1). Aqueles que foram identificados como elegíveis, com base nas avaliações de rastreio na visita 1, regressaram ao centro de estudo no prazo de 42 dias, após a visita 1, para a visita de aleatorização (Dia 0; Visita 2). Nesse dia iniciaram o período de tratamento/seguimento, e receberam a primeira dose de medicamento de estudo.

Os procedimentos do estudo estão descritos na figura seguinte.

Study Day	Screening		Follow-Up (FU) ¹³								
	Up to 42 days before Day 0	If a Visit 1.1 takes place, Visit 1 may occur up to 60 days before Day 0 ²	0	120 ±10	360 ±10	720 ±10	1080 ±10	1440 ±10	1800 ±10	2160 ±10	Last Visit (LV) ¹⁵
Months of FU			0	4	12	24	36	48	60	72	(varies)
Years of FU			0	0.33	1	2	3	4	5	6	(varies)
Visit #	1	1.1	2	3	4	5	6	7	8	9 ¹⁴	LV
Study Procedures:											
Informed consent	X										
Medical, surgical, and family history	X										
Demographics	X										
Evaluate inclusion / exclusion criteria	X ¹	X ³	X								
Physical examination			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Weight, height ⁴	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Waist circumference			X			X					X
12-lead ECG	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Urine pregnancy test ⁶	X		X								
Concomitant meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomization			X								
Dosing at the research site ⁷			X	X	X	X	X	X	X	X	
Efficacy events				X	X	X	X	X	X	X	X
AE evaluations			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Compliance check ⁸				X	X	X	X	X	X	X	X
Chemistry and hematology ⁹	X	X ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fasting lipid profile ¹⁰	X	X ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Genetic testing ¹¹			X								
Biomarkers: hsCRP, apo B, hsTnT			X			X					X

Study Day	Screening		Follow-Up (FU) ¹³								
	Up to 42 days before Day 0	If a Visit 1.1 takes place, Visit 1 may occur up to 60 days before Day 0 ²	0	120 ±10	360 ±10	720 ±10	1080 ±10	1440 ±10	1800 ±10	2160 ±10	Last Visit (LV) ¹⁵
Months of FU			0	4	12	24	36	48	60	72	(varies)
Years of FU			0	0.33	1	2	3	4	5	6	(varies)
Visit #	1	1.1	2	3	4	5	6	7	8	9 ¹⁴	LV
Fasting blood sample for archiving ²			X		X	X	X	X	X	X	X

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; apo B = apolipoprotein B; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen;

CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; FU = follow-up; HbA1c = glycated hemoglobin; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; hsTnT = high-sensitivity troponin T; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LV = Last Visit; meds = medications; RBC = red blood cell; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; VLDL-C = very low-density lipoprotein cholesterol; WBC = white blood cell.

1 Included procedures and (fasting) blood samples (for example, hsCRP, calculated creatinine clearance) as needed to determine the CV risk category (see inclusion criteria).

2 Screening Visit 1.1 was at the discretion of the Investigator to re-evaluate inclusion/exclusion criteria for patients who were not eligible for participation based on data from Visit 1.

3 Inclusion/exclusion criteria were re-evaluated at the discretion of the Investigator for selected study procedures performed on Visit 1.1 because patients failed to meet all specified criteria at Visit 1. Patients were eligible after Visit 1.1 if they met all of the inclusion criteria and no longer failed exclusion criteria.

4 Height at first screening visit only.

5 Vital signs included systolic and diastolic blood pressure (mmHg), heart rate, respiration rate, and body temperature. Participants were to be seated for at least 5 minutes before assessment of vital signs.

6 For women of child bearing potential.

7 The patients fasted for at least 10 hours before arriving at the research site, when all fasting blood samples were obtained. After blood samples were obtained, patients were given drug with food.

8 Study drug compliance was reviewed by unused capsule count, and study personnel discussed with and counseled patients about compliance if needed; final study compliance at last visit.

9 Safety laboratories – complete blood count included RBC, hemoglobin, hematocrit, WBC and differential, and platelet count. Biochemistry included total protein, albumin, alkaline phosphatase, ALT, AST, total bilirubin, glucose, calcium, electrolytes (sodium, potassium, and chloride), BUN, serum creatinine, uric acid, creatine kinase, and HbA1c. Safety laboratory tests may have been repeated as deemed necessary by the Investigator.

10 TG, TC, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, and VLDL-C.

11 Fasting blood samples were stored for future genetic testing at the discretion of the Sponsor. This sample was optional as local regulations may have prohibited genetic samples from being collected or shipped outside the country, or patients may not have provided consent.

12 Used at the Sponsor's discretion to perform repeat analyses described in the protocol or to perform other tests related to CV health.

13 Site personnel contacted each patient by telephone between Visit 2 and Visit 3 and between Visit 3 and Visit 4. After Visit 4 contact was made every 3 months. The purpose of the contact was to collect information about efficacy events, AEs, concomitant medications, confirm the patient's current address and contact information, and remind the patient about taking his/her study medication and logistics for the next visit.

14 Office visits continued at 360-day intervals and phone visits at 90-day intervals until study end date was determined.

15 The LV was targeted to occur within 30 days after the study end date; the actual study end date was based on the number of projected adjudicated events.

Source: Protocol Amendment 2 (Appendix 16.1.1)

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Medidas primárias de resultado:

- Tempo decorrido desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um dos seguintes acontecimentos: morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso), acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável – MACE 5.

Medidas secundárias de resultado

- Tempo decorrido desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um dos seguintes acontecimentos: morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio assintomático), acidente vascular cerebral não fatal – MACE 3.
- Tempo decorrido desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um dos seguintes acontecimentos individuais ou compostos:
 - Morte por evento cardiovascular ou EAM não fatal (incluindo enfarte assintomático)
 - EAM fatal ou não fatal
 - Revascularização coronária não electiva
 - Morte cardiovascular

- Internamento emergente por angina instável
- AVC fatal ou não fatal
- Mortalidade por todas as causas, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio assintomático), acidente vascular cerebral não fatal.
- Mortalidade global

Medidas terciárias de resultado: foram planeadas análises para o total de eventos CV, alteração da glicemia em jejum, tempo até eventos relacionados com insuficiência cardíaca, DAP, DAC, arritmias cardíacas, paragem cardiorrespiratória, AVC, diabetes inaugural, hipertensão inaugural, alterações de peso e relação ente parâmetros laboratoriais metabólicos efeitos de tratamento, análises para subgrupos de adultos diabéticos, com síndrome metabólica.

Com base numa estimativa de taxa de eventos de 5.2% no braço de placebo, e *Hazard Ratio* (HR) 0.85 entre placebo e eicosapente de etilo, estimou-se ser necessário incluir 7.990 doentes por forma a observar 1.612 eventos na medida de resultado primário, para IC 95%. O protocolo permitia o recrutamento de novos doentes, se o número de eventos fosse inferior e incompatível com as projeções. Foram planeadas duas análises interinas, aquando da ocorrência de 59.3% e 75.8% dos eventos previstos.

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados. 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.

Todos os testes estatísticos para os resultados de eficácia foram planeados para serem realizados ao nível global de 5% de significância, em duas faces. Os níveis alfa para as duas análises intercalares pré-especificadas do protocolo, e a análise final, basearam-se num desenho sequencial de grupo com limites *O'Brien Fleming* gerados utilizando a função α -spending *Lan-DeMets*.

Por forma a controlar o risco global, $\alpha=4,37%$ (bilateral), sendo as medidas de resultado primário e secundário testadas numa sequência hierárquica planeada. O procedimento sequencial hierárquico tornou possível avaliar o critério, desde que o resultado anterior fosse significativo no limiar de 0,437.

No caso de um resultado não significativo a montante, a sequência hierárquica foi interrompida. Os atrasos de um evento foram calculados utilizando um teste estratificado de classificação em três fatores de aleatorização: categoria de risco cardiovascular (1 ou 2), utilização de ezetimiba (sim/não) e região geográfica (Ocidente/Europa Oriental/Ásia-Pacífico). O *Hazard Ratio* (HR) comparando os dois braços, bem como o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados utilizando um modelo de regressão aleatória proporcional de Cox estratificado.

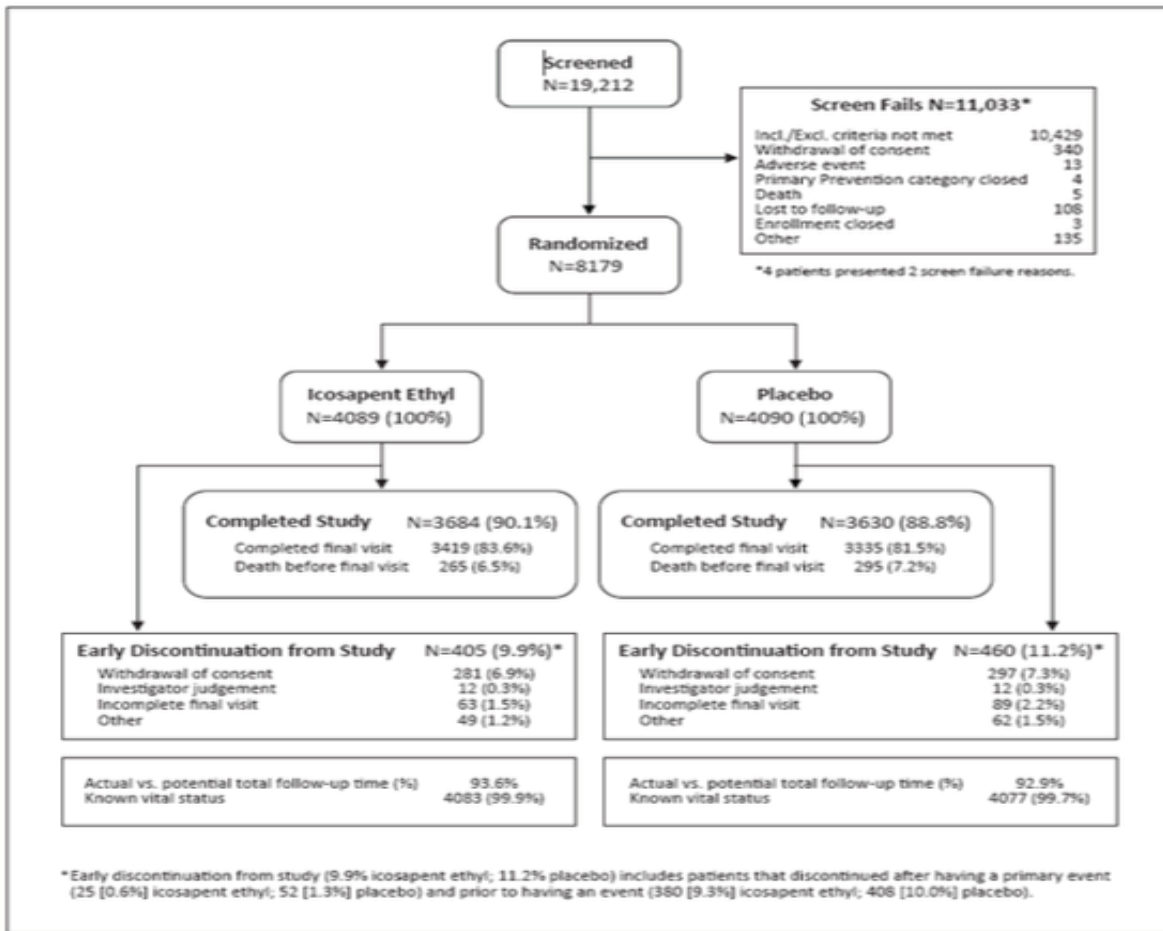
Para análises em subgrupos pré-especificados, CI95% (não ajustados para comparações múltiplas) são apresentados de forma descritiva. No entanto, para os subgrupos, foi realizado um teste de interação. Um p-value < 0,15 foi considerado significativo, indicando que a interação do subgrupo poderia ter um impacto no benefício do tratamento atribuído. Os números de análises dos subgrupos foram insuficientes para observar resultados significativos, particularmente quando um subgrupo incluía menos de 50% da população incluída ou o número de eventos era baixo.

Os resultados de segurança foram apresentados de forma descritiva.

No estudo foram aleatorizados um total de 8179 doentes (4089 no braço do eicosapente de etilo (EPA) e 4090 no braço placebo) de 11 países diferentes. Dos 8179 doentes aleatorizados, 89,4% (7314/8179) completaram o estudo: 90,1% (3684/4089) e 88,8% (3630/4090) nos braços EPA e placebo, respetivamente. Um total de 10,6% dos doentes aleatorizados (865/8179), dos quais 9,9% (405/4089) no braço do EPA e 11,2% (460/4090) no braço do placebo, descontinuaram o estudo precocemente. Dos doentes que terminaram o estudo precocemente, 9,6% (788/8179) terminaram antes de ter um evento primário confirmado: 9,3% (380/4089) e 10,0% (408/4090) nos grupos EPA e placebo, respetivamente. Entre os doentes que terminaram o estudo precocemente, os motivos mais comuns foram:

- Retirada do consentimento;
- Visita final incompleta / perda para o seguimento
- Decisão do avaliador
- Decisão do doente
- Evento adverso
- Decisão do médico

conforme mais bem especificado no fluxograma de distribuição dos doentes do estudo REDUCE-IT, que se segue:



Abbreviations: icosapent ethyl = AMR101; incl./excl. = inclusion/exclusion; vs. = versus.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

A duração mediana do acompanhamento foi de 4,9 anos para os braços do EPA e placebo

Caraterísticas basais da população

Na população total a maioria dos doentes era do sexo masculino (71,2% [5822/8179]) e de raça branca (90,2% [7379/8179]). A média de idade foi de 63,4 anos (intervalo de 44 a 92 anos), com 46,0% (3763/8179) dos doentes com idade \geq 65 anos. As médias de altura, peso e IMC foram de 171,3 cm, 93,0 kg e 31,6 kg/m², respetivamente. Na população global, no início do estudo, 22,2% dos doentes apresentavam insuficiência renal (eGFR <60 mL/min/1,73m²), 86,6% hipertensão arterial, 58,5 %

diabetes, 92,2% síndrome metabólico e 36,3% anomalia da glicemia em jejum. Os grupos de tratamento – EPA e placebo - foram bem equilibrados em relação às características demográficas e de base.

História de doença cardiovascular

Na população total do estudo (N=8179), 69,1% tinham antecedentes de doença cardiovascular aterosclerótica, 58,4% de doença coronária aterosclerótica, 46,7% de enfarte do miocárdio, 15,9% de doença cerebrovascular aterosclerótica e 9,5% doença arterial periférica aterosclerótica. Salienta-se ainda que 22,5% dos doentes tinham antecedentes de cirurgia de revascularização do miocárdio, 8,7% de fibrilhação auricular e 30,4% história de doença cardiovascular prematura (familiares do primeiro grau: masculino <55 anos e feminino <65 anos). A prevalência de antecedentes de doença cardiovascular (CV), ou outras condições prévias que influenciam o risco CV, foram comparáveis entre os grupos EPA e placebo.

Parâmetros lipídicos

No início do estudo, o nível médio de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL) era de 75,0 mg/dL, o nível médio de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) de 40,0 mg/dL e o nível médio de triglicerídeos (TG) de 216,0 mg/dL. 70,7% dos doentes foram incluídos na coorte de prevenção secundária (doentes com uma DCV estabelecida) e os 29,3% restantes foram incluídos na coorte de prevenção primária para risco elevado (doentes com DM e pelo menos um fator de risco adicional).

Medicação concomitante

Na aleatorização (visita 2) e em cada avaliação subsequente, mais de 93% dos indivíduos tratados com estatina estavam recebendo estatinas de intensidade moderada ou alta, mais detalhadamente:

1) 6% dos indivíduos estavam em tratamento com estatina de baixa intensidade (atorvastatina <10 mg, rosuvastatina <5 mg, sinvastatina <20 mg, pravastatina <40 mg, lovastatina <40 mg, fluvastatina <80 mg e pitavastatina <2 mg);

Vazkepa (Eicosapente de etilo)

2) 62% dos indivíduos estavam em tratamento com estatina de intensidade moderada (atorvastatina 10 a <40 mg, rosuvastatina 5 a <20 mg, sinvastatina 20 a <80 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg, pitavastatina 2 mg);

3) 31% dos indivíduos estavam em tratamento com estatina de alta intensidade (atorvastatina 40 mg, rosuvastatina 20 mg e sinvastatina 80 mg).

A alternância entre diferentes estatinas e/ou intensidade foi geralmente incomum (<10%) durante o estudo.

Summary of Concomitant Statins by Type at Randomization (ITT Population)

Statin	AMR101 (N=4089 ¹)	Placebo (N=4090 ²)	Total (N=8179)
Atorvastatin	1624 (39.7%)	1641 (40.1%)	3265 (39.9%)
Simvastatin	1238 (30.3%)	1223 (29.9%)	2461 (30.1%)
Rosuvastatin	888 (21.7%)	867 (21.2%)	1755 (21.5%)
Pravastatin	314 (7.7%)	303 (7.4%)	617 (7.5%)
Lovastatin	62 (1.5%)	67 (1.6%)	129 (1.6%)
Fluvastatin	9 (0.2%)	14 (0.3%)	23 (0.3%)
Pitavastatin	8 (0.2%)	13 (0.3%)	21 (0.3%)
N/A ³	12 (0.3%)	22 (0.5%)	44 (0.5%)

¹ 65 subjects (1.6%) have multiple records of different statins use at randomization

² 59 subjects (1.4%) have multiple records of different statins use at randomization

³ No information available

REFERENCE: Page 55-56, FDA Briefing Document-Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting-November 14, 2019

Relativamente a outros medicamentos basais de interesse especial, as proporções de doentes no início do estudo foram semelhantes nos grupos EPA e placebo, conforme se demonstra na seguinte tabela:

Table 10-4: Overview of Baseline Medications of Special Interest (ITT Population)

Medication Taken at Baseline, n (%)	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)	Overall (N=8179)
Antidiabetic	2190 (53.6)	2196 (53.7)	4386 (53.6)
Antihypertensive	3895 (95.3)	3895 (95.2)	7790 (95.2)
Antiplatelet	3257 (79.7)	3236 (79.1)	6493 (79.4)
ACE Inhibitors	2112 (51.7)	2131 (52.1)	4243 (51.9)
ARBs	1108 (27.1)	1096 (26.8)	2204 (26.9)
ACE Inhibitors or ARBs	3164 (77.4)	3176 (77.7)	6340 (77.5)
Beta Blockers	2902 (71.0)	2880 (70.4)	5782 (70.7)

Abbreviations: ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blockers; ITT = Intent-to-Treat.

Note: Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the ITT population (N).

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Eficácia

Indicador primário de eficácia (objetivo composto de 5 eventos)

Tempo decorrido desde a aleatorização até à primeira ocorrência de qualquer componente do objetivo composto por um dos seguintes eventos: morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso), acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável.

A duração mediana do acompanhamento para o indicador primário de eficácia foi de 4,7 e 4,5 anos para os grupos EPA e placebo, respetivamente. Um evento do indicador primário ocorreu em 17,2% (705/4.089) dos doentes no grupo EPA, em comparação com 22,0% (901/4.090) dos doentes no grupo placebo (HR de 0,752 [95% CI: 0,682 a 0,830; p =0,00000001] (*Table 11-5*); redução do risco relativo [RRR] de 24,8% e número necessário para tratar [NNT] de 21, traduzindo um risco significativamente menor dos 5 eventos cardiovasculares adversos *major* considerados no objetivo de eficácia primário com EPA do que com placebo.

Table 11-5: Stratified Analysis of Time to the Primary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)

Endpoint Statistic	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)
Primary Composite Endpoint, n (%) ¹	705 (17.2)	901 (22.0)
Treatment Comparison ²		
P-value from Log-Rank Test	0.00000001	
HR (95% CI) AMR101/Placebo	0.752 (0.682 – 0.830)	
Components Contributing to Primary Endpoint, n (%) ³		
CV Death ⁴	137 (3.4)	149 (3.6)
Nonfatal MI ⁵	205 (5.0)	280 (6.8)
Nonfatal Stroke	80 (2.0)	105 (2.6)
Coronary Revascularization	189 (4.6)	244 (6.0)
Hospitalization for Unstable Angina	94 (2.3)	123 (3.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; MI = myocardial infarction.

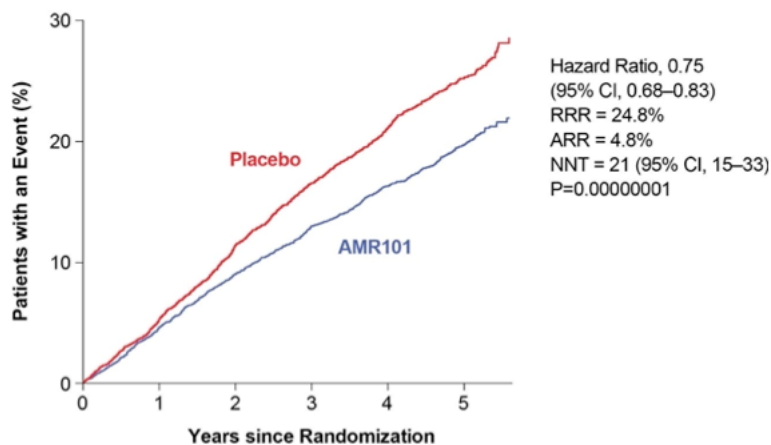
Note: The number of patients with event (n) is the number of patients in the ITT population within each treatment group (N).

- 1 Primary composite endpoint includes CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, and hospitalization for unstable angina determined to be caused by myocardial ischemia by invasive/non-invasive testing.
- 2 Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.
- 3 Based on a patient's first post-randomization occurrence of the event contributing to the primary endpoint.
- 4 CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality.
- 5 Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Os dois braços de tratamento – EPA e placebo - começaram a separar-se aproximadamente um ano após a randomização (Fig 11-1).

Figure 11-1: Kaplan-Meier Curve of Time to Primary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)



No. at Risk	
Placebo	4090 3743 3327 2807 2347 1358
AMR101	4089 3787 3431 2951 2503 1430

Abbreviations: ARR = absolute risk reduction; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; NNT = number needed to treat; No. = number; P = p-value; RRR = relative risk reduction.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Indicador secundário chave de eficácia (objetivo composto de 3 eventos)

Tempo decorrido desde a aleatorização até à primeira ocorrência de qualquer componente do objetivo composto por um dos seguintes eventos: morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso), acidente vascular cerebral não fatal.

A duração mediana do acompanhamento para o indicador secundário chave de eficácia foi de 4,8 e 4,7 anos para os grupos EPA e placebo, respetivamente. Um evento de desfecho secundário importante ocorreu em 11,2% (459/4.089) dos doentes no grupo EPA, em comparação com 14,8% (606/4.090) dos doentes no grupo placebo (HR de 0,735 [95% CI: 0,651 a 0,830; p=0,0000006] (Table 11-6); RRR de 26,5% e NNT de 28), traduzindo um risco significativamente menor dos 3 eventos cardiovasculares *major* considerados no objetivo de eficácia secundário chave com EPA do que com placebo.

Table 11-6: Stratified Analysis of Time to the Key Secondary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)

Endpoint Statistic	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)
Key Secondary Composite Endpoint, n (%) ¹	459 (11.2)	606 (14.8)
Treatment Comparison ²		
P-value from Log-Rank Test	0.0000006	
HR (95% CI) AMR101/Placebo	0.735 (0.651 – 0.830)	
Components Contributing to Key Secondary Endpoint, n (%) ³		
CV Death ⁴	149 (3.6)	167 (4.1)
Nonfatal MI ⁵	230 (5.6)	325 (7.9)
Nonfatal Stroke	80 (2.0)	114 (2.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; MACE = major adverse coronary event; MI = myocardial infarction.

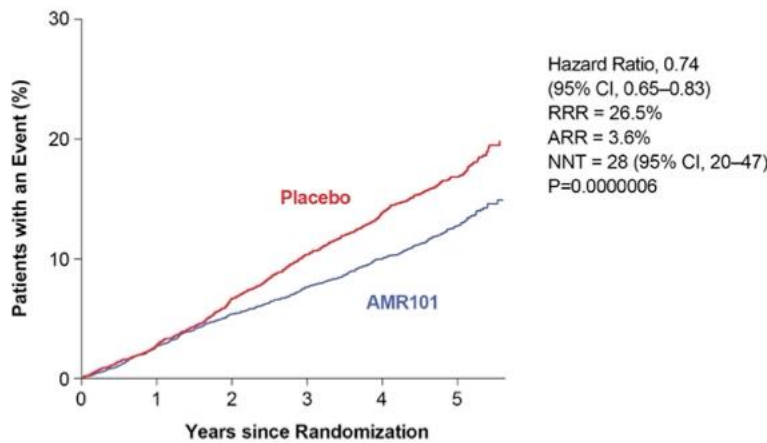
Note: The number of patients with event (n) is the number of patients in the ITT population within each treatment group (N).

- 1 The key secondary composite (i.e., hard MACE) endpoint includes CV death, nonfatal MI, and nonfatal stroke.
- 2 Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.
- 3 Based on a patient’s first post-randomization occurrence of the event contributing to the key secondary endpoint.
- 4 CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality.
- 5 Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Os dois braços de tratamento – EPA e placebo - começaram a separar-se aproximadamente 1,75 anos após a randomização (Fig 11-2).

Figure 11-2: Kaplan-Meier Curve of Time to Key Secondary Composite Endpoint from Date of Randomization (ITT Population)



No. at Risk						
Placebo	4090	3837	3500	3002	2542	1487
AMR101	4089	3861	3565	3115	2681	1562

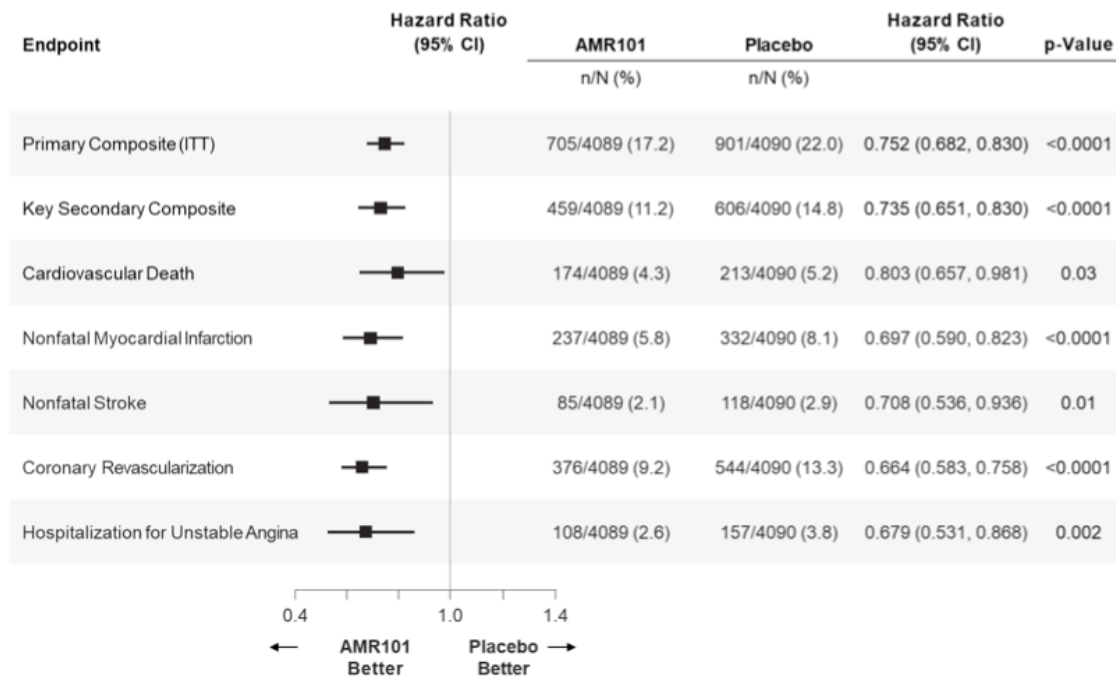
Abbreviations: ARR = absolute risk reduction; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; NNT = number needed to treat; No. = number; P = p-value; RRR = relative risk reduction.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Componentes individuais dos **indicadores primário e secundário chave** de eficácia

Um gráfico em floresta (*forest plot*) de análise dos componentes individuais dos indicadores primário e secundário chave de eficácia, cada um analisado como evento independente (por exemplo, tempo até a primeira ocorrência de enfarte do miocárdio não fatal, independentemente do tempo até a primeira ocorrência de qualquer outro evento para o mesmo doente), é apresentado na *Figure 11-3*. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento, a favor do EPA, em cada um dos componentes individuais dos indicadores primário e secundário chave de eficácia.

Figure 11-3: Forest Plot of Analyses of Individual Components of the Primary and Key Secondary Endpoints (ITT Population)



Abbreviations: CI = confidence interval; MI = myocardial infarction; ITT = Intent-to-Treat.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Outros indicadores secundários de eficácia

Tempo decorrido desde a aleatorização até à primeira ocorrência de qualquer componente individual ou composto que se passam a indicar (testados na ordem listada):

- Indicador composto por morte cardiovascular ou enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso);

- Enfarte do miocárdio fatal ou não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso);
- Revascularização coronária não-eletiva emergente ou urgente;
- Morte cardiovascular;
- Angina instável determinada como sendo causada por isquemia miocárdica por testes invasivos/não invasivos e requerendo hospitalização de emergência;
- Acidente vascular cerebral fatal ou não fatal;
- Indicador composto por mortalidade total, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso) ou acidente vascular cerebral não fatal;
- Mortalidade total.

Foram planejados valores de *P* para todas as análises, mas seriam considerados descritivos após a obtenção do primeiro resultado não significativo.

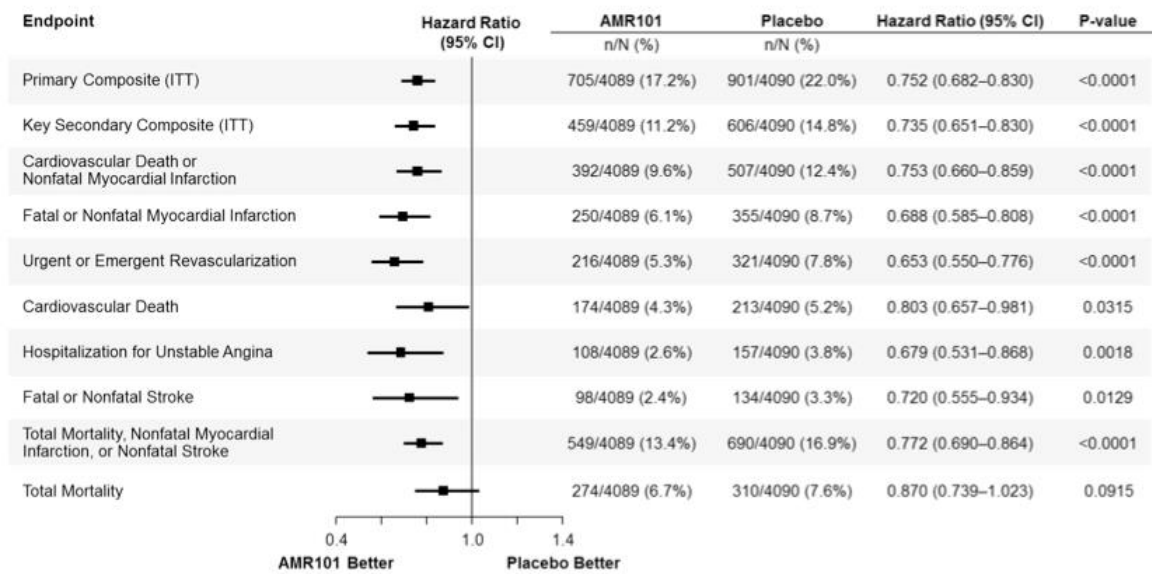
Um gráfico de floresta de análise dos indicadores primário e secundários chave, juntamente com os outros indicadores secundários, em ordem hierárquica conforme pré-especificado no protocolo, é apresentado na *Figure 11-4*.

Verificaram-se reduções estatisticamente significativas em 7 dos 8 indicadores secundários selecionados, favorecendo o grupo do EPA relativamente ao do placebo, e de que se salienta:

- Indicador composto por morte cardiovascular ou enfarte do miocárdio não fatal: 9,6% vs 12,4%; HR de 0,753 [IC de 95%: 0,660 a 0,859; $p < 0,0001$];
- Enfarte do miocárdio fatal ou não fatal: 6,1% vs 8,7%; HR de 0,688 [IC de 95%: 0,585 a 0,808; $p < 0,0001$];
- Morte cardiovascular: 4,3% vs 5,2%; HR de 0,803 [95% CI: 0,657 a 0,981; $p = 0,0315$];
- AVC fatal ou não fatal: 2,4% vs 3,3%; HR de 0,720 [95% CI: 0,555 a 0,934; $p = 0,0129$]

A mortalidade total, o último indicador secundário na hierarquia pré-especificada, foi o único que não alcançou significância estatística, embora tenha apresentado tendência à redução (HR de 0,870 [95% CI: 0,739 a 1,023; $p = 0,0915$]).

Figure 11-4: Forest Plot of Analyses of Other Secondary Endpoint Events (ITT Population)



Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; ITT = Intent-to-Treat; MI = myocardial infarction.

Note: The number of patients with event (n) is the number of patients in the ITT population within each treatment group (N).

Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.

Endpoint events are based on a patient's first post-randomization occurrence of the specified endpoint event.

CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality.

Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Indicadores terciários de eficácia:

a) Eventos cardiovasculares totais

A análise de eventos CV totais foi definida como o tempo desde a aleatorização até a ocorrência do primeiro e de todos os principais eventos CV recorrentes, definidos como morte CV, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo infarto do miocárdio silencioso), acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável determinada como sendo causada por isquemia miocárdica por testes invasivos / não invasivos e requerendo hospitalização de emergência. Um resumo do número total de eventos nos indicadores primário e secundário chave, incluindo eventos recorrentes no mesmo dia, é apresentado na *Table 11-7*.

Table 11-7: Summary of Total Events in the Primary and Key Secondary Endpoints Including Recurrent Events on the Same Day (ITT Population)

Event, n (%)	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)	Total (N=8179)
Primary Endpoint Events	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909
≥1 event	705 (43.9)	901 (56.1)	1606
≥2 events	299 (39.2)	463 (60.8)	762
≥3 events	96 (35.3)	176 (64.7)	272
≥4 events	36 (27.9)	93 (72.1)	129
Others	49 (35.0)	91 (65.0)	140
Key Secondary Endpoint Events	590 (42.0)	816 (58.0)	1406
≥1 event	459 (43.1)	606 (56.9)	1065
≥2 events	96 (37.9)	157 (62.1)	253
≥3 events	20 (35.1)	37 (64.9)	57
≥4 events	6 (42.9)	8 (57.1)	14
Others	9 (52.9)	8 (47.1)	17

Abbreviations: ITT = Intent-to-Treat.

Note: Percentages of events in each category were calculated using the total number of events as the denominator.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Verificou-se uma redução significativa do total de eventos do indicador primário de eficácia com EPA comparativamente a placebo - HR de 0,68 [p<0,0001] - pelo modelo de Andersen-Gill e por uma razão de taxas de 0,69 [p<0,0001] pelo modelo binomial negativo (Table 11-8).

Table 11-8: Analyses of Total Events in the Primary and Key Secondary Endpoints Including Recurrent Events on the Same Day (ITT Population)

Method	Primary Endpoint		Key Secondary Endpoint	
	HR/RR (95% CI)	P-value ¹	HR/RR (95% CI)	P-value ¹
Andersen-Gill – Intensity model ²	0.68 (0.63 – 0.74)	<0.0001	0.71 (0.63 – 0.79)	<0.0001
Andersen-Gill – Proportional model ³	0.68 (0.61 – 0.76)	<0.0001	0.71 (0.62 – 0.81)	<0.0001
Negative binomial model ⁴	0.69 (0.61 – 0.77)	<0.0001	0.71 (0.62 – 0.82)	<0.0001
Modified Wei-Lin-Weissfeld model ⁵				
First event	0.75 (0.68 – 0.83)	<0.0001	0.74 (0.65 – 0.83)	<0.0001
Second event	0.68 (0.60 – 0.77)	<0.0001	0.75 (0.63 – 0.89)	0.0011
Third event	0.70 (0.60 – 0.83)	<0.0001	0.79 (0.65 – 0.96)	0.0171
Fourth event	0.68 (0.57 – 0.82)	<0.0001	0.81 (0.67 – 0.99)	0.0391

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; RR = rate ratio.

1 HR or RR, its 95% CI, and p-value were calculated from these analysis models with treatment and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.

2 HR (95% CI) and p-value are from model-based variance-covariance estimates based on Andersen and Gill (Andersen 1982).

3 HR (95% CI) and p-value are from robust sandwich variance-covariance estimates based on Lin 2000.

4 RR (95% CI) and p-value are from a Negative binomial model (Claggett 2018, Rogers 2012, Rogers 2014).

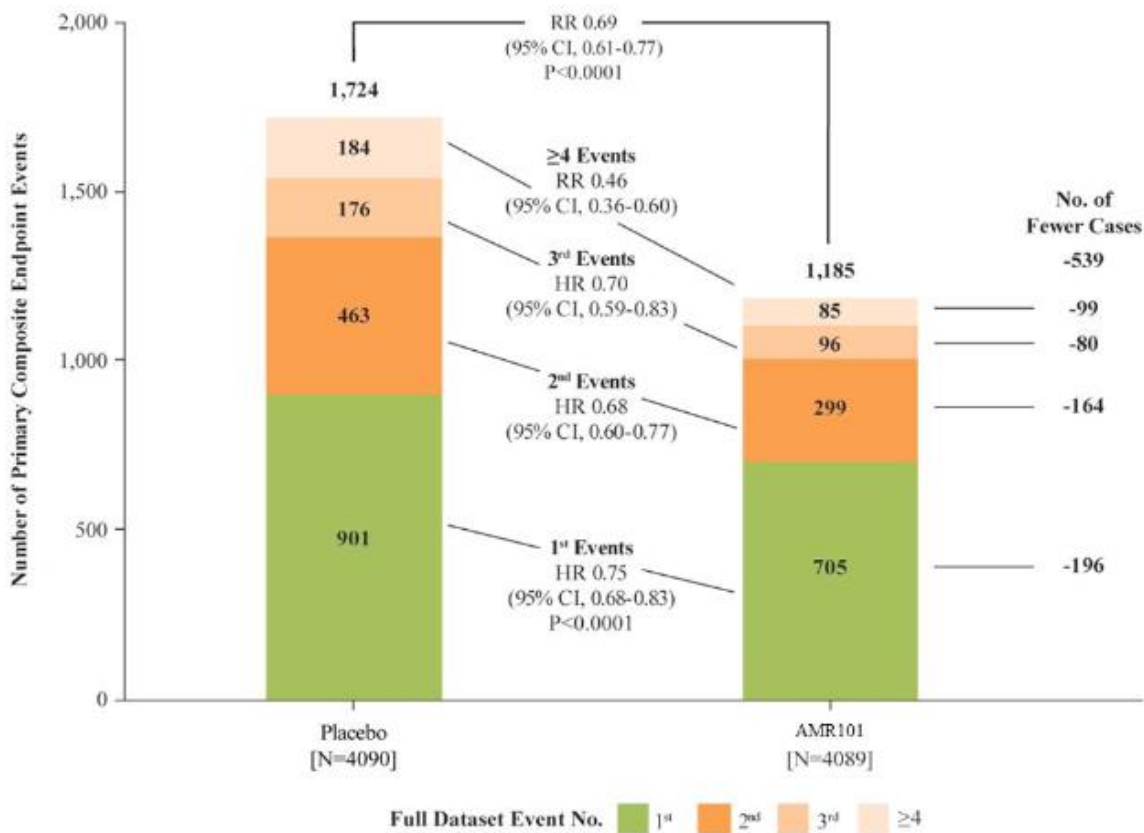
5 HR (95% CI) and p-value of first through fourth recurrent events are from the modified Wei-Lin-Weissfeld model proposed by Li and Lagakos (Li 1997) for an analysis of recurrent events in the presence of deaths.

Analyses are based on the total adjudicated event dataset regardless if multiple endpoints occurred in a single calendar day.

CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Usando o modelo Wei-Lin-Weissfeld modificado por Li-Lagakos, verificou-se que a primeira ocorrência de um evento do indicador primário foi significativamente reduzida com EPA em comparação com o placebo (HR de 0,75 [p<0,0001]), assim como a segunda (HR 0,68 [p<0,0001]), continuando a redução a ser significativa da terceira para a quarta ocorrência (Figure 11-5).

Figure 11-5: Distribution of First and Subsequent Primary Composite Endpoint Events in the Full Dataset for Patients Randomized 1:1 to AMR101 Versus Placebo (ITT Population)



Abbreviations: ITT = Intent-to-Treat; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; RR = rate ratio.
 Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for between treatment group comparisons were generated using Li-Lagakos-modified Wei-Lin-Weissfeld (WLW) method for the 1st event, 2nd event, and 3rd event categories. Rate ratio (RR) and 95% CI for between group comparisons used a negative binomial model for additional events beyond 1st, 2nd, 3rd occurrences, i.e., 4th event or more and overall treatment comparison.
 Analyses are based on the total adjudicated event dataset regardless if multiple endpoints occurred in a single calendar day.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

b) Indicador primário de eficácia em doentes com diabetes mellitus, síndrome metabólica e anomalia da glicemia em jejum na linha de base

Os resultados da análise do indicador primário de eficácia nos doentes com diabetes mellitus, síndrome metabólica e anomalia da glicemia em jejum no início do estudo, estão resumidos na *Table 11-9*. Consistente com os achados da análise do indicador primário de eficácia na população global, os HRs e ICs de 95% são sugestivos de um risco significativamente menor de eventos cardiovasculares maiores com EPA do que com placebo neste sub-grupo de doentes.

Table 11-9: Stratified Analysis of Time to the Primary Endpoint from Date of Randomization: Patients with Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, or Impaired Glucose Metabolism at Baseline (ITT Population)

Baseline Condition Statistic	AMR101 n/N (%)	Placebo n/N (%)	Treatment Comparison ¹	
			P-value from Log-Rank Test	HR (95% CI) AMR101/Placebo
Diabetes Mellitus				
Primary Endpoint, n (%) ²	433/2394 (18.1)	536/2393 (22.4)	<0.0001	0.769 (0.677 – 0.873)
Metabolic Syndrome				
Primary Endpoint, n (%) ²	652/3792 (17.2)	829/3753 (22.1)	<0.0001	0.744 (0.671 – 0.824)
Impaired Glucose Metabolism				
Primary Endpoint, n (%) ²	257/1454 (17.7)	324/1517 (21.4)	0.0061	0.795 (0.675 – 0.937)

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; MI = myocardial infarction.

Note: The number of patients with event (n) is the number of patients with the event in the ITT population with the baseline condition within each treatment group (N). Patients may be represented in more than one baseline condition category.

- 1 Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.
- 2 Based on a patient's first post-randomization occurrence of the event contributing to the primary endpoint. Primary endpoint includes CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, and hospitalization for unstable angina determined to be caused by myocardial ischemia by invasive/non-invasive testing. CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality. Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

c) Indicador secundário de eficácia em doentes com anomalia da glicemia em jejum na linha de base

Em doentes com anomalia da glicose em jejum no início do estudo, um evento de desfecho secundário importante ocorreu em 11,3% (164/1454) dos doentes no grupo EPA, em comparação com 13,2% (201/1517) no grupo placebo (HR de 0,829 [IC 95%: 0,675 a 1,020]).

d) Análises terciária de eficácia composta

Para os seguintes indicadores compostos terciários, os *Hazard Ratio* (HR) e intervalos de confiança (IC) de 95% são sugestivos de um risco significativamente menor de eventos CV com EPA do que com placebo (*Table 11.10*):

- Composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) não fatal (incluindo enfarte silencioso), acidente vascular cerebral não fatal, arritmia cardíaca que requeira hospitalização por ≥ 24 horas ou paragem cardíaca;
- Composto de morte CV, EM não fatal (incluindo EM silencioso), revascularizações coronárias não eletivas (emergentes ou urgentes) ou angina instável determinada como sendo causada por isquemia miocárdica por teste invasivo/não invasivo e requerendo hospitalização de emergência;
- Composto de morte CV, EM não fatal (incluindo EM silencioso), revascularizações coronárias não eletivas (emergentes ou urgentes), angina instável determinada como sendo causada por isquemia miocárdica por testes invasivos/não invasivos e requerendo hospitalização emergente, acidente vascular cerebral não fatal ou doença vascular periférica que requer intervenção, como angioplastia, cirurgia de *bypass* ou correção de aneurisma;
- Composto de morte CV, EM não fatal (incluindo EM silencioso), revascularizações coronárias não eletivas (emergentes ou urgentes), angina instável determinada como sendo causada por isquemia miocárdica por teste invasivo/não invasivo e requerendo hospitalização de emergência, doença vascular periférica exigindo intervenção, ou arritmia cardíaca requerendo hospitalização de ≥ 24 horas.

Table 11-10: Stratified Analysis of Time to Tertiary Composite Endpoints from Date of Randomization (ITT Population)

Composite Endpoint, n (%) ²	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)	Treatment Comparison ¹	
			P-value from Log-Rank Test	HR (95% CI) AMR101/Placebo
CV Death, ³ Nonfatal MI, ⁴ Nonfatal Stroke, Cardiac Arrhythmia, or Cardiac Arrest	589 (14.4)	701 (17.1)	0.0004	0.82 (0.73 – 0.91)
CV Death ³ , Nonfatal MI, ⁴ Non-Elective Coronary Revascularization, ⁵ or Unstable Angina ⁶	513 (12.5)	656 (16.0)	<0.0001	0.76 (0.68 – 0.85)
CV Death ³ , Nonfatal MI, ⁴ Non-Elective Coronary Revascularization, ⁵ Unstable Angina, ⁶ Nonfatal Stroke, or PVD Requiring Intervention	683 (16.7)	852 (20.8)	<0.0001	0.77 (0.70 – 0.86)
CV Death ³ , Nonfatal MI, ⁴ Non-Elective Coronary Revascularization, ⁵ Unstable Angina, ⁶ PVD Requiring Intervention, or Cardiac Arrhythmia	741 (18.1)	844 (20.6)	0.0019	0.86 (0.78 – 0.94)
Total Mortality or Newly Emergent CHF	393 (9.6)	431 (10.5)	0.1281	0.90 (0.78 – 1.03)
CV Death ³ or Newly Emergent CHF	306 (7.5)	346 (8.5)	0.0808	0.87 (0.75 – 1.02)

Abbreviations: CHF = congestive heart failure; CI = confidence interval; CV = cardiovascular; ECG = electrocardiogram; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; MI = myocardial infarction; PVD = peripheral vascular disease.

Note: The number of patients with event (n) is the number of patients in the ITT population within each treatment group (N).

- 1 Log-Rank test statistic and p-value are reported from a Kaplan-Meier analysis, stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe. Hazard ratio and 95% CI are reported from a Cox proportional hazard model with treatment as the covariate, and stratified by geographic region, CV risk category, and use of ezetimibe.
- 2 Based on a patient's first post-randomization occurrence of the event contributing to the composite endpoint.
- 3 CV death includes adjudicated CV deaths and deaths of undetermined causality.
- 4 Nonfatal MI includes silent MI, which was assumed to occur on the date of the first post-randomization ECG tracing indicative of a silent MI.
- 5 Represented as the composite of emergent or urgent classifications.
- 6 Determined to be caused by myocardial ischemia by invasive/non-invasive testing and requiring emergent hospitalization.

CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

e) Lípidos e outros biomarcadores

Salientando-se que o estudo REDUCE-IT não foi concebido para distinguir a contribuição relativa de alterações nos biomarcadores nos eventos cardiovasculares, apresentam-se os efeitos em biomarcadores plasmáticos desde a linha de base até aos anos 1 ou 2 na *Table 11-13*, registando-se que foram observadas reduções significativas no grupo EPA em comparação com o grupo placebo nos TG, C-LDL, colesterol não-HD, apoproteína B e proteína C reativa de alta sensibilidade.

Doentes com ou sem dislipidemia aterogénica no início do estudo (TG ≥ 200 mg/dL e HDL-C ≤ 35 mg/dL) tiveram reduções significativas nos indicadores primário e secundário chave a favor do EPA.

Table 11-13: Effects on Plasma Biomarkers from Baseline to Years 1 or 2 (ITT Population)

Biomarker	AMR101 (N=4089) Median		Change from Baseline	Placebo (N=4090) Median		Change from Baseline	Median Between Group Difference at Year 1 or 2 ⁴		
	Baseline	Year 1,2 ⁴		Baseline	Year 1,2 ⁴		Absolute Change from Baseline ¹	% Change from Baseline ¹	% Change P-value ²
TG (mg/dL)	216.5	175.0	-39.0	216.0	221.0	4.5	-44.5	-19.7	<0.0001
non-HDL-C (mg/dL)	118.0	113.0	-4.0	118.5	130.0	12.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C (mg/dL) ³	74.0	77.0	2.0	76.0	84.0	7.0	-5.0	-6.6	<0.0001
LDL-C (Hopkins) (mg/dL)	85.8	85.3	-1.1	86.7	95.8	9.3	-9.6	-11.4	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.0	39.0	-1.0	40.0	42.0	1.5	-2.5	-6.3	<0.0001
apo B (mg/dL) ⁴	82.0	80.0	-2.0	83.0	89.0	6.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP (mg/L) ⁴	2.2	1.8	-0.2	2.2	2.8	0.5	-0.9	-39.9	<0.0001
Log hsCRP (mg/L) ⁴	0.8	0.6	-0.1	0.8	1.0	0.3	-0.4	-22.5	<0.0001
EPA (µg/mL)	26.1	144.0	112.6	26.1	23.3	-2.9	114.9	385.8	<0.0001

Abbreviations: apo B = apolipoprotein B; EPA = eicosapentaenoic acid; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = Intent-to-Treat; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides.

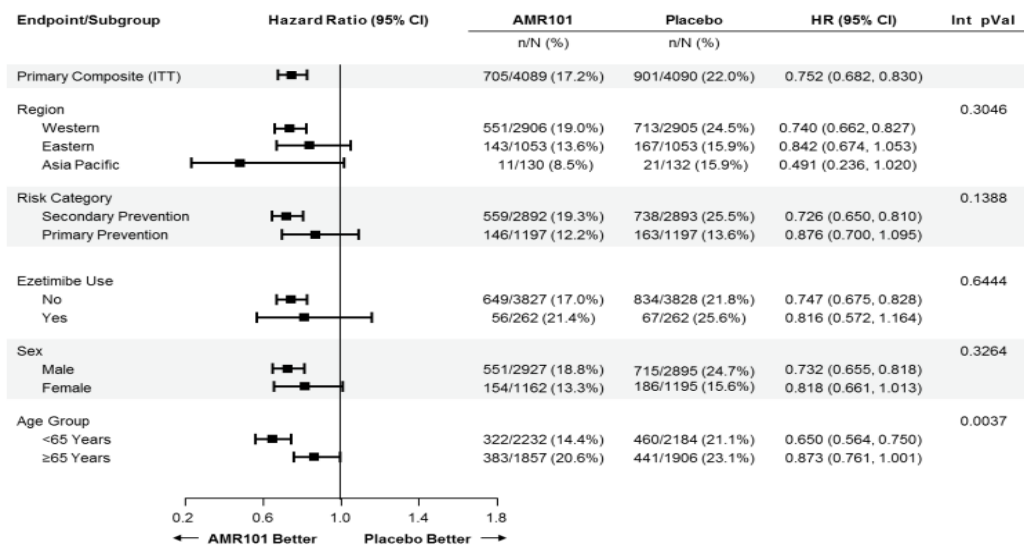
- 1 Based on Hodges-Lehmann estimation.
- 2 P-value from Wilcoxon rank-sum test.
- 3 Derived as defined in Section 9.7.1.13.4.
- 4 Apo B, hsCRP, and log hsCRP were measured at Year 2; all other biomarkers presented were measured at Year 1.
- 5 "Log" denotes natural log.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Análise de subgrupos

A figura seguinte descreve a análise do evento primário por subgrupos.

Figure 11-16: Forest Plot of Analyses of the Primary Endpoint by Subgroups (Geographic Region, Cardiovascular Risk Category, Baseline Ezetimibe Use, Sex, and Age Group) (ITT Population)



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Int = interaction; ITT = Intent-to-Treat; pVal = p-value.

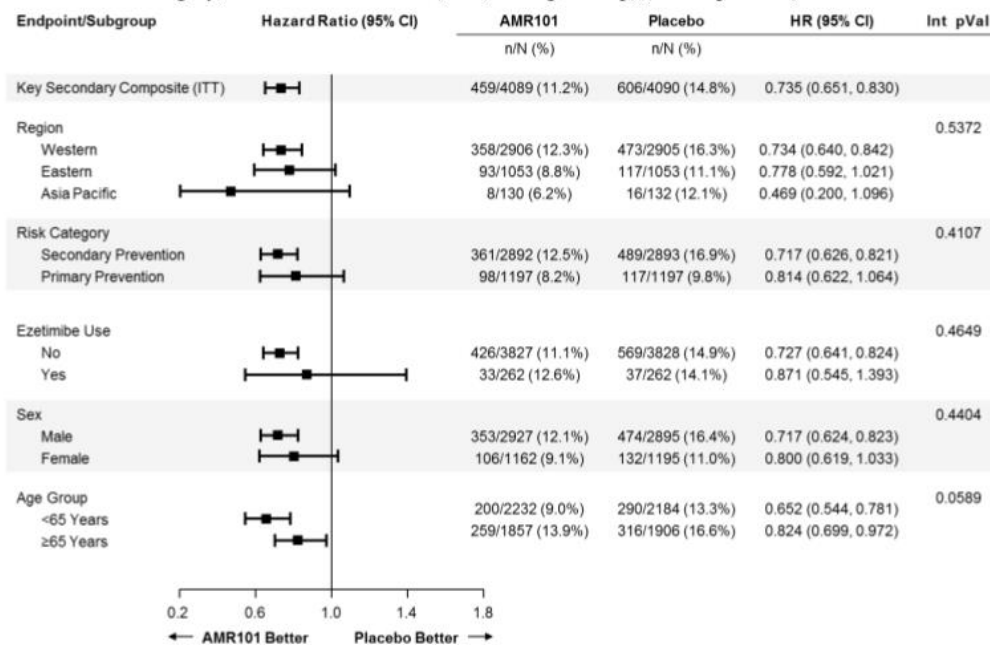
Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

De acordo com a categoria de risco do doente, para os doentes em prevenção secundária ocorreu um acontecimento do indicador primário em 19,3% dos doentes do grupo eicosapente de etilo *versus* 25,5% dos doentes do grupo placebo (HR:0,73; IC95%:0,65 a 0,81). Nesta população, a redução do risco relativo (RRR) foi de 27% e a redução do risco absoluto foi de 6,2%.

Nos doentes em prevenção primária de alto risco, ≥50 anos sem DCV estabelecida, mas com diabetes e um ou mais fatores de risco adicionais para DCV, ocorreu um acontecimento do indicador primário em 12,2% dos doentes do grupo eicosapente de etilo *versus* 13,6% dos doentes do grupo placebo (HR:0,88; IC95%:0,70 a 1,10). Uma das explicações para a falta de significado estatístico na redução de risco na coorte de prevenção primária pode ser o seu número de doentes, que representou apenas 30% da população do estudo, aliada ao fato de as suas características clínicas terem contribuído com 19,2% dos acontecimentos do indicador primário de eficácia na população total do estudo.

A figura seguinte descreve a análise do evento secundário por subgrupos.

Figure 11-20: Forest Plot of Analyses of the Key Secondary Endpoint by Subgroups (Geographic Region, Cardiovascular Risk Category, Baseline Ezetimibe Use, Sex, and Age Group) (ITT Population)



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Int = interaction; ITT = Intent-to-Treat; pVal = p-value.

Fonte: CSR REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Também neste outcome se verificou um HR a favor do tratamento com significado estatístico nos doentes em prevenção secundária (HR 0.72 IC 95% 0.63 – 0.82) mas sem significado estatístico nos doentes em prevenção primária (HR 0.81 IC 95% 0.62 – 1.06).

Análise da subpopulação diabética

A subpopulação diabética do estudo (N=4878), nos quartis 1 e 3, teve uma idade média de 64 anos (58 a 70), 36% era do sexo feminino, 50,2% tinha doença cardiovascular estabelecida e 49,8% fatores de risco cardiovascular associados ao seu diagnóstico de diabetes e 99,5% recebia tratamento com estatinas (91% com estatinas de intensidade moderada a elevada). Os TG médios eram de 217 mg/dL.

No indicador primário de eficácia registou-se uma redução relativa do risco (RRR) de 23% (95% CI, 0.66-0.88; P=0.0003) no grupo do EPA e no indicador secundário de eficácia uma RRR de 29% (95% CI, 0.60-0.84; P=0.0005) no grupo do EPA.

Análise por níveis de trigliceridos

O tratamento com eicosapente de etilo pareceu proporcionar um benefício constante *versus* placebo, independentemente do níveis de TG de base, superiores ou inferiores a 150mg/dL ou 200mg/dL, respetivamente. De acordo com os indicadores primário ou secundário e eficácia, é pouco provável que a redução dos níveis de TG alcançada com o eicosapente de etilo possa explicar totalmente a redução de ambos os indicadores. Estes resultados poderão se explicar com o mecanismo multifatorial do eicosapente de etilo em altas doses, nomeadamente os efeitos anti-inflamatórios e antitrombóticos.

As análises pré-especificadas do efeito do eicosapente de etilo sobre os resultados cardiovasculares no ensaio REDUCE-IT mostraram uma correlação fraca a inexistente entre a resposta de TG ou c-LDL e o efeito cardiovascular com base nos níveis de TG ou C-LDL iniciais ou alcançados durante o estudo.

Nota-se que doentes com ou sem dislipidemia aterogénica no início do estudo (TG \geq 200 mg/dL e HDL-C \leq 35 mg/dL) tiveram reduções significativas nos indicadores primário e secundário chave a favor do grupo do EPA.

Análise de segurança

O tratamento com EPA foi geralmente bem tolerado em comparação com o placebo. Em todos os subgrupos, as incidências gerais dos eventos adversos emergentes do tratamento (EA) foram geralmente semelhantes entre os grupos EPA e placebo. No total, 81.8% (3343/4089) e 81.3% (3326/4090) dos doentes nos grupos EPA e placebo, respetivamente, tiveram pelo menos um EA. Mais detalhadamente, as proporções de doentes que apresentaram qualquer evento adverso grave (30,6% versus 30,7%), EA relacionado com a terapêutica em estudo (12,6% versus 12,2%), EA grave relacionado com a terapêutica em estudo (0,2% versus 0,1%), EA levando à descontinuação da terapêutica em estudo (7,9% versus 8,2%), EA grave levando à descontinuação da terapêutica em estudo (2,2% versus 2,2%) ou EA grave levando à morte (2,3% versus 2,5%), foram semelhantes entre os grupos EPA e placebo. Uma visão geral dos EA é apresentada na *Table 12-2*.

Table 12-2: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with at least 1 TEAE, n (%)	3343 (81.8)	3326 (81.3)	6669 (81.5)
Severe TEAE	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
<u>Study Drug-Related TEAE¹</u>	<u>514 (12.6)</u>	<u>499 (12.2)</u>	1013 (12.4)
<u>Serious TEAE</u>	<u>1252 (30.6)</u>	<u>1254 (30.7)</u>	2506 (30.6)
Study Drug-Related Serious TEAE ¹	8 (0.2)	5 (0.1)	13 (0.2)
<u>TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug²</u>	<u>321 (7.9)</u>	<u>335 (8.2)</u>	656 (8.0)
Study Drug-Related TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug ^{1,2}	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
Serious TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug ²	88 (2.2)	88 (2.2)	176 (2.2)
<u>Serious TEAE Leading to Death</u>	<u>94 (2.3)</u>	<u>102 (2.5)</u>	196 (2.4)
Study Drug-Related Serious TEAE Leading to Withdrawal of Study Drug ^{1,2}	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)

Abbreviations: ODIS = off drug in study; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.

1 Study drug-related TEAEs include those characterized as related, probably related, or possibly related.

2 Withdrawal of study drug excludes patients who were ODIS for 30 days or more and restarted study drug.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Um resumo dos EA que ocorrem com uma incidência $\geq 3\%$ em qualquer grupo de tratamento é apresentado na *Table 12-3*. Os EA mais frequentes no grupo EPA e no grupo placebo, foram, respetivamente:

- Infecções e infestações (44,6% [1822/4089] e 43,4% [1774/4090]);
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (35,9% [1466/4089] e 34,4% [1406/4090]);
- Distúrbios gastrointestinais (GI) (33,0% [1350/4089] e 35,1% [1437/4090]);
- Distúrbios gerais e condições no local de administração (25,2% [1030/4089] e 23,9% [979/4090]);
- Distúrbios do sistema nervoso (24,6% [1004/4089] e 23,8% [972/4090]).

O EA individual mais frequente em ambos os grupos de tratamento foi a diarreia, com menor incidência no grupo EPA do que no grupo placebo (9,0% [367/4089] versus 11,1% [453/4090]).

A taxa de fibrilhação auricular foi significativamente superior no grupo EPA *versus* o grupo placebo (5,3% *versus* 3,9%, respetivamente), com uma percentagem superior de doentes hospitalizados por fibrilhação ou *flutter* auricular no grupo EPA *versus* grupo placebo (3,1% *versus* 2,1%, respetivamente, $P=0,004$, *number needed to harm* (NNTH) = 100).

A taxa de edema periférico foi significativamente superior no grupo EPA *versus* grupo placebo (6,5% *versus* 5,0%, $P=0,002$).

A taxa de anemia foi significativamente inferior no grupo EPA *versus* grupo placebo (4,7% *versus* 5,8%, $P=0,03$).

Table 12-3: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring at an Incidence of $\geq 3\%$ in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term¹	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Infections and infestations	1822 (44.6)	1774 (43.4)	3596 (44.0)
Nasopharyngitis	314 (7.7)	300 (7.3)	614 (7.5)
Upper respiratory tract infection	312 (7.6)	320 (7.8)	632 (7.7)
Bronchitis	306 (7.5)	300 (7.3)	606 (7.4)
Pneumonia	263 (6.4)	277 (6.8)	540 (6.6)
Influenza	263 (6.4)	271 (6.6)	534 (6.5)
Urinary tract infection	253 (6.2)	261 (6.4)	514 (6.3)
Sinusitis	169 (4.1)	166 (4.1)	335 (4.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1466 (35.9)	1406 (34.4)	2872 (35.1)
Back pain	335 (8.2)	309 (7.6)	644 (7.9)
Arthralgia	313 (7.7)	310 (7.6)	623 (7.6)
Osteoarthritis	241 (5.9)	218 (5.3)	459 (5.6)
Pain in extremity	235 (5.7)	241 (5.9)	476 (5.8)
Musculoskeletal pain	176 (4.3)	130 (3.2)	306 (3.7)
Myalgia	135 (3.3)	147 (3.6)	282 (3.4)
Muscle spasms	101 (2.5)	136 (3.3)	237 (2.9)
Gastrointestinal disorders	1350 (33.0)	1437 (35.1)	2787 (34.1)
Diarrhea	367 (9.0)	453 (11.1)	820 (10.0)
Constipation	221 (5.4)	149 (3.6)	370 (4.5)
Nausea	190 (4.6)	197 (4.8)	387 (4.7)
Gastroesophageal reflux disease	124 (3.0)	118 (2.9)	242 (3.0)
General disorders and administration site conditions	1030 (25.2)	979 (23.9)	2009 (24.6)
Chest pain	273 (6.7)	290 (7.1)	563 (6.9)
Edema peripheral	267 (6.5)	203 (5.0)	470 (5.7)
Fatigue	228 (5.6)	196 (4.8)	424 (5.2)
Non-cardiac chest pain	161 (3.9)	173 (4.2)	334 (4.1)
Nervous system disorders	1004 (24.6)	972 (23.8)	1976 (24.2)
Dizziness	235 (5.7)	246 (6.0)	481 (5.9)
Headache	171 (4.2)	180 (4.4)	351 (4.3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	989 (24.2)	946 (23.1)	1935 (23.7)
Dyspnea	254 (6.2)	240 (5.9)	494 (6.0)
Cough	241 (5.9)	241 (5.9)	482 (5.9)

System Organ Class Preferred Term¹	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	953 (23.3)	877 (21.4)	1830 (22.4)
Gout	171 (4.2)	127 (3.1)	298 (3.6)
Diabetes mellitus	169 (4.1)	173 (4.2)	342 (4.2)
Type 2 diabetes mellitus	147 (3.6)	133 (3.3)	280 (3.4)
Cardiac disorders	910 (22.3)	855 (20.9)	1765 (21.6)
Atrial fibrillation	215 (5.3)	159 (3.9)	374 (4.6)
Angina pectoris	200 (4.9)	205 (5.0)	405 (5.0)
Injury, poisoning, and procedural complications	748 (18.3)	697 (17.0)	1445 (17.7)
Fall	149 (3.6)	138 (3.4)	287 (3.5)
Vascular disorders	709 (17.3)	717 (17.5)	1426 (17.4)
Hypertension	320 (7.8)	344 (8.4)	664 (8.1)
Eye disorders	478 (11.7)	429 (10.5)	907 (11.1)
Cataract	233 (5.7)	208 (5.1)	441 (5.4)
Psychiatric disorders	372 (9.1)	362 (8.9)	734 (9.0)
Insomnia	124 (3.0)	111 (2.7)	235 (2.9)
Blood and lymphatic system disorders	321 (7.9)	372 (9.1)	693 (8.5)
Anemia	191 (4.7)	236 (5.8)	427 (5.2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.

¹ All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Um resumo dos EA graves que ocorreram com uma incidência $\geq 0,5\%$, em qualquer grupo de tratamento, é apresentado na *Table 12-5*. A maioria dos EA foi de intensidade leve ou moderada. No total, 19.7% (805/4089) e 20.0% (816/4090) dos doentes nos grupos EPA e placebo, respetivamente, experimentaram pelo menos um EA grave. Os EA graves mais comuns foram no grupo das infeções e infestações (5,1% [210/4089] e 4,8% [198/4090] nos grupos EPA e placebo, respetivamente).

Table 12-5: Severe Treatment-Emergent Adverse Events Occurring at an Incidence of $\geq 0.5\%$ in Either Treatment Group, by MedDRA System Organ Class and Preferred Term, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term ¹	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	Overall (N=8179) n (%)
Patients with at least 1 severe TEAE	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
<u>Infections and infestations</u>	<u>210 (5.1)</u>	<u>198 (4.8)</u>	408 (5.0)
Pneumonia	62 (1.5)	61 (1.5)	123 (1.5)
Sepsis	22 (0.5)	29 (0.7)	51 (0.6)
Urinary tract infection	13 (0.3)	20 (0.5)	33 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	117 (2.9)	100 (2.4)	217 (2.7)
Osteoarthritis	34 (0.8)	29 (0.7)	63 (0.8)
Back pain	21 (0.5)	16 (0.4)	37 (0.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	104 (2.5)	102 (2.5)	206 (2.5)
Acute respiratory failure	20 (0.5)	20 (0.5)	40 (0.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	18 (0.4)	21 (0.5)	39 (0.5)
Cardiac disorders	98 (2.4)	143 (3.5)	241 (2.9)
Angina unstable	12 (0.3)	24 (0.6)	36 (0.4)
Angina pectoris	7 (0.2)	20 (0.5)	27 (0.3)
Nervous system disorders	78 (1.9)	77 (1.9)	155 (1.9)
Syncope	12 (0.3)	19 (0.5)	31 (0.4)
<u>Renal and urinary disorders</u>	<u>77 (1.9)</u>	<u>58 (1.4)</u>	135 (1.7)
Acute kidney injury	29 (0.7)	24 (0.6)	53 (0.6)
General disorders and administration site conditions	76 (1.9)	71 (1.7)	147 (1.8)
Chest pain	29 (0.7)	25 (0.6)	54 (0.7)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term. TEAEs are listed in descending order of AMR101 frequency. Percentages were based on the number of patients randomized to each treatment group in the Safety population (N). Events that were positively adjudicated as clinical endpoints were not included.

¹ All adverse events were coded using the MedDRA, Version 20.1.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Uma visão geral dos EA pré-especificados de interesse especial é apresentada na *Table 12-6*. O controle anormal da glicose ocorreu em 15,2% (621/4.089) dos doentes no grupo EPA e em 15,4% (630/4.090) dos doentes no grupo placebo. Eventos hemorrágicos ocorreram em 11,8% (482/4089) dos doentes no grupo EPA e 9,9% (404/4090) no grupo placebo ($P = 0,0055$, NNTH = 52.6). As hemorragias graves tenderam a ser significativas no grupo EPA comparativamente ao grupo placebo: 2,7% [111/4089] versus 2,1% [85/4090], respetivamente; $p=0,0605$. As taxas de AVC hemorrágico não foram significativamente maiores no grupo EPA do que no grupo placebo. Não ocorreram episódios hemorrágicos fatais em ambos os grupos.

Table 12-6: Overview of Pre-Specified Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest, Overall and by Treatment Group (Safety Population)

	AMR101 (N=4089) n (%)	Placebo (N=4090) n (%)	P-value⁴
Hepatic disorders ¹	221 (5.4)	201 (4.9)	0.3180
Bleeding-related disorders²	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
Gastrointestinal bleeding	127 (3.1)	116 (2.8)	0.4747
Central nervous system bleeding	20 (0.5)	12 (0.3)	0.1619
Other bleeding	376 (9.2)	312 (7.6)	0.0108
Abnormal glucose control ³	621 (15.2)	630 (15.4)	0.8059

Abbreviations: AE = adverse event; excl = excluding; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE was defined as an event that first occurred or worsened in severity on or after the date of dispensing study drug and within 30 days after the completion or withdrawal from study. For each patient, multiple TEAEs of the same preferred term were counted only once within each preferred term.

- Hepatic disorders were identified by the Hepatic Disorder SMQ (MedDRA v20.0).
- Bleeding-related disorders were identified by the SMQs of "Gastrointestinal haemorrhage," "Central Nervous System haemorrhages and cerebrovascular conditions," and "Haemorrhage terms (excl laboratory terms)."
- Glucose control AEs were identified based on the risk of impaired glucose control as defined in the Investigator's Brochure.
- The p-value was based on Fisher's exact test.

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

Houve um total de 584/8179 (7,1%) mortes durante o estudo: 274/4089 (6,7%) no grupo EPA e 310/4090 (7,6%) no grupo placebo. Destas, houve um total de 318/8179 (3,9%) mortes cardiovasculares (CV) (excluindo óbitos de causa indeterminada): 138/4089 (3,4%) no grupo EPA e 180/4090 (4,4%) no grupo placebo; e houve um total de 197/8179 (2,4%) mortes não cardiovasculares (não CV): 100/4089 (2,4%) no grupo EPA e 97/4090 (2,4%) no grupo placebo. Um resumo da mortalidade (incluindo morte CV, morte não CV, morte indeterminada e mortalidade total) é apresentado na *Table 12-11*.

Table 12-11: Summary of CEC-Adjudicated Deaths (Including CV Death, Non-CV Death, Undetermined Death, and Total Mortality) (Safety Population)

Summary of Deaths ¹ , n (%)	AMR101 (N=4089)	Placebo (N=4090)	Overall (N=8179)
Total mortality	274 (6.7)	310 (7.6)	584 (7.1)
CV deaths (excluding deaths with undetermined cause)	138 (3.4)	180 (4.4)	318 (3.9)
Non-CV deaths	100 (2.4)	97 (2.4)	197 (2.4)
Deaths with undetermined cause	36 (0.9)	33 (0.8)	69 (0.8)

Abbreviations: CV = cardiovascular.

Note: CV deaths (excluding deaths with undetermined cause) and deaths with undetermined cause were combined as "CV deaths" for the primary efficacy analysis of CV endpoints.

1 Excludes 3 patient deaths occurring after consent withdrawal (patients 19-108-015, 19-709-071, and 19-951-014).

Fonte: CSR REDUCE-ITTM (Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial)

O AVC, enfarte do miocárdio, paragem cardíaca e morte súbita cardíaca podem estar associados à fibrilhação atrial ou flutter atrial, que teve uma maior incidência no grupo EPA, mas foi observado um risco significativamente menor no grupo EPA versus o grupo placebo nos seguintes eventos:

- AVC fatal ou não fatal (HR de 0,720 [95 % IC: 0,555 a 0,934; p=0,0129]);
- Enfarte do miocárdio fatal ou não fatal (HR de 0,688 [95% CI: 0,585 a 0,808; p<0,0001]);
- Paragem cardíaca (HR of 0.52 [95% CI: 0.31 to 0.86]);
- Morte súbita cardíaca (HR of 0.69 [95% CI: 0.50 to 0.96]).

No geral, 7,9% (321/4089) e 8,2% (335/4090) dos doentes nos grupos EPA e placebo, respetivamente, tiveram pelo menos um EA que levou à descontinuação da terapêutica do estudo, sendo o grupo mais comum de EA os distúrbios gastrointestinais (3,6% [146/4089] e 3,9% [160/4090], respetivamente). A diarreia foi o único EA relacionado ao tratamento do estudo que levou à descontinuação da terapêutica em estudo, com uma incidência menor no grupo EPA do que no grupo placebo (1,0% [41/4089] e 1,6% [66/4090], respetivamente).

Uma proporção inferior de doentes do grupo EPA interrompeu o tratamento em estudo por um período >30 dias quando comparado com o grupo placebo (26,8% versus 31,1%, respetivamente). No momento da visita final a proporção de doentes que não estava a efetuar o tratamento em estudo também foi inferior no grupo EPA (22,4% EPA versus 26,2% placebo).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de eicosapente de etilo foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia e segurança comparativa, não foi possível concluir sobre o benefício adicional de eicosapente de etilo versus o comparador fibrato (exceto gemfibrozil), na indicação para reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

Foi solicitado ao TAIM a apresentação de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede, de forma a permitir a avaliação do eicosapente de etilo comparativamente à alternativa fibratos (excepto gemfibrozil), não tendo a solicitação sido correspondida.

O TAIM apresentou um único estudo, o estudo REDUCE-IT, um ensaio clínico multicêntrico, de fase 3, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, que incluiu adultos com risco elevado de doença cardiovascular, já medicados com estatina em dose otimizada. Estes foram aleatorizados para receber eicosapente de etilo ou placebo, tendo sido avaliado o tempo para a ocorrência de um evento composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal (incluindo enfarte do miocárdio silencioso), acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável.

No estudo REDUCE-IT, relativamente às medidas de eficácia definidas na matriz de avaliação, para a população global do estudo:

- parece haver benefício adicional de eicosapente de etilo relativamente a placebo em termos de mortalidade cardiovascular (HR 0.803 [95% CI: 0.657 to 0.981; p=0.0315]).
- não foi demonstrado benefício adicional de eicosapente de etilo relativamente a placebo em termos de mortalidade global (HR de 0,870 [95% CI: 0,739 a 1,023; p=0,0915]).
- não foram fornecidos dados de qualidade de vida.

Relativamente às medidas de segurança definidas na matriz de avaliação, para a população global do estudo:

- a mortalidade por reações adversas graves foi semelhante entre os dois grupos (2,3% no grupo de eicosapente de etilo versus 2,5% no grupo placebo).
- a incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos (81,8% no grupo do eicosapente de etilo versus 81,3% no grupo placebo).
- os eventos adversos graves relacionados com a terapêutica em estudo foram semelhantes entre os grupos eicosapente de etilo e placebo, 30,6% e 30,7%, respetivamente
- os eventos adversos que levaram à descontinuação da terapêutica em estudo foram semelhantes entre os grupos eicosapente de etilo e placebo, 7,9% e 8,2%, respetivamente.
- relativamente aos eventos cardiovasculares não fatais, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento, a favor do eicosapente de etilo:

- enfarte do miocárdio não fatal: 5,8% e 8,1% dos doentes nos grupos eicosapente de etilo e placebo, respetivamente (HR 0.697 (0.590, 0.823); $p < 0,0001$);
- AVC não fatal: 2,1% e 2,9 % dos doentes nos grupos eicosapente de etilo e placebo, respetivamente (HR 0.708 (0.536, 0.936); $p < 0,01$);
- revascularização coronária: 9,2% e 13,3 % dos doentes nos grupos eicosapente de etilo e placebo, respetivamente (HR 0.664 (0.583, 0,758); $p < 0,0001$);
- hospitalização por angina instável: 2,6% e 3,8% dos doentes nos grupos EPA e placebo, respetivamente (HR 0.679 (0.531, 0,868); $p < 0,002$).

- Relativamente aos eventos adversos de especial interesse:

- a taxa de fibrilhação auricular foi significativamente superior no grupo eicosapente de etilo *versus* o grupo placebo (5,3% *versus* 3,9%, respetivamente), com uma percentagem superior de doentes hospitalizados por fibrilhação ou *flutter* auricular no grupo eicosapente de etilo *versus* grupo placebo (3,1% *versus* 2,1%, respetivamente, $P = 0,004$).
- os eventos hemorrágicos ocorreram em 11,8% dos doentes no grupo eicosapente de etilo e 9,9% no grupo placebo ($P = 0,0055$). As hemorragias graves tenderam a ser significativas no grupo eicosapente de etilo comparativamente ao grupo placebo: 2,7% *versus* 2,1%, respetivamente; $p = 0,0605$.
- as taxas de AVC hemorrágico não foram significativamente maiores no grupo eicosapente de etilo do que no grupo placebo.

- não ocorreram episódios hemorrágicos fatais em ambos os grupos.

Na análise de subgrupos:

- Nos doentes em prevenção secundária, ocorreu um acontecimento do indicador primário em 19,3% dos doentes do grupo eicosapente de etilo *versus* 25,5% dos doentes do grupo placebo (HR:0,73; IC95%:0,65 a 0,81). Nesta população, a redução do risco relativo (RRR) foi de 27% e a redução do risco absoluto foi de 6,2%. No indicador secundário principal o HR foi de 0.72; IC 95%: 0.63 – 0.82.
- Nos doentes em prevenção primária de alto risco, ≥ 50 anos sem DCV estabelecida, mas com diabetes e um ou mais fatores de risco adicionais para DCV, ocorreu um acontecimento do indicador primário em 12,2% dos doentes do grupo eicosapente de etilo *versus* 13,6% dos doentes do grupo placebo (HR:0,88; IC95%:0,70 a 1,10). O indicador secundário principal obteve um HR de 0.81 IC 95% 0.62 – 1.06. Ou seja, verificou-se uma falta de significado estatístico na redução de risco na coorte de prevenção primária nos indicadores primário e secundário de eficácia.

Assim, conclui-se que o benefício adicional de eicosapente de etilo em relação a placebo parece estar limitado aos doentes em prevenção secundária.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

O TAIM submeteu apenas um estudo relevante, que não reflete diretamente as duas subpopulações definidas na matriz de avaliação acordada. Adicionalmente, não foi possível recolher informação dos *outcomes* individualizados (Mortalidade Global, Mortalidade Cardiovascular, Qualidade de Vida , Eventos Cardiovasculares Não Fatais) para cada um dos subgrupos (**1** - Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e doença cardiovascular estabelecida; **2** - Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular). A análise de subgrupos que diferencia as duas subpopulações apresenta *outcomes* compostos, da qual não é possível diferenciar os eventos individuais.

Assim, a classificação seguinte refere-se à análise da população global do ensaio. A certeza da evidência foi diminuída globalmente por existir um problema na dimensão de *indirectness*. O resultado de mortalidade global foi classificado como “Baixa” devido ao intervalo de confiança calculado incluir o valor nulo.

A certeza da evidência global foi classificada como baixa.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Eicosapente de etilo (Vazkepa) para reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Eicosapente de etilo (Vazkepa) em duas sub-populações:

- 1) Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e doença cardiovascular estabelecida.
- 2) Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

O comparador definido foi 1) estatina em dose otimizada e 2) estatina em dose otimizada + Fibrato (exceto gemfibrozil)fibrato (exceto gemfibrozil)

Considerou-se que o único estudo submetido, o estudo REDUCE-IT, era relevante para a presente avaliação, mas só permitia a comparação de eicosapente de etilo (+ estatina em dose otimizada) com estatina em dose otimizada. De salientar que foi solicitado ao TAIM a apresentação de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede, de forma a permitir a avaliação do eicosapente de etilo comparativamente à alternativa fibratos (excepto gemfibrozil), não tendo a solicitação sido correspondida.

O estudo REDUCE-IT, é um ensaio clínico multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, que incluiu adultos com risco elevado de doença cardiovascular, já medicados com estatina em dose otimizada. Estes foram aleatorizados para receber eicosapente de etilo ou placebo, tendo sido avaliado o tempo para a ocorrência de um evento composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável.

No estudo REDUCE-IT, relativamente às medidas de eficácia definidas na matriz de avaliação, parece existir benefício adicional de eicosapente de etilo (+ estatina em dose otimizada) relativamente a estatina em dose otimizada (grupo placebo) em termos de mortalidade cardiovascular (HR 0.803 [95% CI: 0.657 to 0.981; p=0.0315]).

Relativamente às medidas de segurança definidas na matriz de avaliação, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, exceto em relação aos eventos cardiovasculares não fatais (a favor do eicosapente de etilo) e aos eventos adversos de interesse especial (a favor do grupo placebo).

No entanto, na análise de subgrupos, o benefício de eicosapente de etilo versus estatina em dose otimizada (grupo placebo), parece estar limitada à população da prevenção secundária (no indicador primário o HR foi de 0,73, IC95%:0,65 a 0,81, e de 0,72 no indicador secundário, IC 95% 0,63 – 0,82).

Uma vez que o estudo REDUCE-IT não reflete diretamente as duas subpopulações definidas na matriz de avaliação acordada, não foi possível recolher informação dos *outcomes* individualizados (Mortalidade Global, Mortalidade Cardiovascular, Qualidade de Vida , Eventos Cardiovasculares Não Fatais) para cada um dos subgrupos (**1** - Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e doença cardiovascular estabelecida; **2** - Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular), ea análise de subgrupos que diferencia as duas subpopulações apresenta *outcomes* compostos, da qual não é possível diferenciar os eventos individuais, a certeza global da evidência foi classificada como “Baixa”.

Concluiu-se que, nas subpopulações de doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular, não é possível concluir sobre o benefício de eicosapente de etilo em relação a fibrato (exceto gemfibrozil). Em relação a estatina em dose otimizada, parece existir benefício de eicosapente de etilo na subpopulação de doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida.

9. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se que, nas duas subpopulações, de doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida; ou diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular, não é possível concluir sobre o benefício de eicosapente de etilo em relação a fibrato (exceto gemfibrozil).

Em relação a estatina em dose otimizada, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de eicosapente de etilo na subpopulação de doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida, havendo assim restrição de financiamento a esta subpopulação. Eicosapente de etilo não deve ser financiado na subpopulação de doentes com diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Considerou-se que o único estudo submetido, o estudo REDUCE-IT, era relevante para a presente avaliação, mas só permitia a comparação de eicosapente de etilo (+ estatina em dose otimizada) com estatina em dose otimizada. De salientar que foi solicitado ao TAIM a apresentação de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede, de forma a permitir a avaliação do eicosapente de etilo comparativamente à alternativa fibratos (excepto gemfibrozil), não tendo a solicitação sido correspondida.

O estudo REDUCE-IT, é um ensaio clínico multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, que incluiu adultos com risco elevado de doença cardiovascular, já medicados com estatina em dose otimizada. Estes foram aleatorizados para receber eicosapente de etilo ou placebo, tendo sido avaliado o tempo para a ocorrência de um evento composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária ou angina instável.

O estudo REDUCE-IT não reflete diretamente as duas subpopulações definidas na matriz de avaliação acordada, pois não foi possível recolher informação dos *outcomes* individualizados (Mortalidade Global, Mortalidade Cardiovascular, Qualidade de Vida, Eventos Cardiovasculares Não Fatais) para cada um

dos subgrupos (**1** - Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e doença cardiovascular estabelecida; **2** - Doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (maior ou igual a 150 mg/dl) e diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular), e a análise de subgrupos que diferencia as duas subpopulações apresenta *outcomes* compostos, da qual não é possível diferenciar os eventos individuais.

No estudo REDUCE-IT, relativamente às medidas de eficácia definidas na matriz de avaliação, parece existir benefício adicional de eicosapente de etilo (+ estatina em dose otimizada) relativamente a estatina em dose otimizada (grupo placebo) em termos de mortalidade cardiovascular (HR 0.803 [95% CI: 0.657 to 0.981; p=0.0315]), na população global no estudo.

Relativamente às medidas de segurança definidas na matriz de avaliação, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, exceto em relação aos eventos cardiovasculares não fatais (a favor do eicosapente de etilo) e aos eventos adversos de interesse especial (a favor do grupo placebo), na população global do estudo.

No entanto, na análise de subgrupos, o benefício de eicosapente de etilo versus estatina em dose otimizada (grupo placebo), parece estar limitada à população da prevenção secundária (no indicador primário o HR foi de 0,73, IC95%:0,65 a 0,81, e de 0,72 no indicador secundário, IC 95% 0,63 – 0,82).

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento eicosapente de etilo (Vazkepa) + estatina em dose otimizada para reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (>150mg/ml) e doença cardiovascular estabelecida (prevenção secundária). Note-se que a avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (deliberação de 20 de Marco de 2023) considerou que o medicamento não deve ser financiado na subpopulação de doentes com diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular.

O comparador considerado nesta avaliação económica foi estatina em dose otimizada, estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2023). A avaliação económica não inclui o comparador com fibrato dado que nenhuma evidencia foi apresentada para considerar esta comparação. Note-se que não estando definida qual das alternativas é mais eficiente, a comparação efetuada nesta avaliação económica fica incompleta – não permitindo conclusões generalizáveis.

A avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2023) considerou que o medicamento não deve ser financiado na subpopulação de doentes com diabetes e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular. Nesse sentido, o estudo económico submetido incluiu apenas a subpopulação de doentes adultos tratados com Estatinas com risco cardiovascular elevado ($>150\text{mg/ml}$) e doença cardiovascular estabelecida (prevenção secundária). A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo REDUCE-IT (ensaio clínico multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, que incluiu adultos com risco elevado de doença cardiovascular, já medicados com estatina em dose otimizada).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do SNS. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico em caso base foi o tempo de vida dos doentes (ate um máximo de 100 anos de vida). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências, não tendo a empresa procedido a análise de sensibilidade a taxas de atualização diferentes. A abordagem está de acordo com as Orientações Metodológicas de 2019 (Perelman et al., 2019).

Foi desenvolvido um modelo de decisão que assume uma estrutura de Markov de estadios de saúde mutuamente exclusivos, com a transição entre estados determinada pela ocorrência de eventos cardiovasculares. É contemplado um estado livre de eventos cardiovasculares. São também incluídos três estados representando o primeiro, segundo e terceiro (ou mais) eventos cardiovasculares, respetivamente. Adicionalmente, são incluídos três estados pós-eventos cardiovasculares nos quais os doentes podem permanecer até ao evento seguinte. Existe também um estado “morte”, absorvente. As características basais dos doentes, com base no estudo REDUCE-IT, correspondem às dos doentes em Portugal, de acordo com a literatura. O modelo considera ciclos com a duração de 1 dia não sendo necessário a aplicação de correção de meio-ciclo. Considera-se que o desenho do modelo é adequado para os objetivos do estudo.

O efeito de tratamento é medido na ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, com base nos dados do estudo REDUCE-IT, tal como avaliado pela CE-CATS. Foram utilizados dados individuais dos doentes do estudo REDUCE-IT para capturar todos os eventos cardiovasculares observados, e não apenas a ocorrência do primeiro evento. Desta forma, foi possível estimar a distribuição do primeiro, segundo e terceiro evento no modelo para esta subpopulação, quer para o braço de tratamento, quer para o placebo. No modelo, a ocorrência de um primeiro, segundo e terceiro ou mais eventos foi modelada separada e independentemente. Este pressuposto levanta dúvidas sobre a representatividade da história natural da doença.

Foram estimados modelos paramétricos de sobrevivência de modo a extrapolar os dados clínicos para além do período de acompanhamento do estudo. Foram testadas diferentes distribuições, tendo as mesmas sido selecionadas com base em inspeção visual das curvas ajustadas e nos habituais testes estatísticos. A distribuição exponencial foi considerada a mais adequada para o braço de tratamento e placebo para a ocorrência do primeiro evento. Após pedido de elementos a distribuição log-logística foi considerada a mais adequada para ambos os braços para a ocorrência do segundo e terceiro ou mais eventos. Dada a imaturidade das curvas de KM, a extrapolação a longo prazo da ocorrência de eventos esta envolta em incerteza substancial.

O modelo incorpora duas formas de mortalidade: i) risco basal de morte não relacionada com doença cardiovascular, estimada via demografia da população com correspondência de idade e sexo no estudo REDUCE-IT, a partir das tábuas de mortalidade da população portuguesa; e ii) morte relacionada com

doença cardiovascular, considerando um risco aumentado de mortalidade para a população com doença cardiovascular, face à população geral, com base em literatura publicada, refletindo-se num aumento de risco para o comparador (relativamente a intervenção) a partir do segundo ou mais eventos. Este risco é específico para a subpopulação em prevenção secundária, que foi o foco da avaliação económica realizada.

O modelo prevê também uma descontinuação do tratamento no braço de tratamento, tendo por base os dados verificados no estudo REDUCE-IT. Tal como anteriormente, foi realizada uma extrapolação dos dados com recurso a uma distribuição exponencial. A distribuição Weibull foi considerada a mais adequada para refletir a descontinuação a longo prazo no braço de tratamento. Nenhuma descontinuação foi aplicada a braço de placebo, pois tal não seria uma suposição realista (os doentes descontinuarem uma dose estável de estatinas e não recebam tratamento não tem plausibilidade clínica)

Foram incluídos no modelo os eventos adversos observados no estudo REDUCE-IT para os quais se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o braço de tratamento e placebo, nomeadamente: edema periférico, obstipação, fibrilação auricular e hemorragia grave.

A quantificação da qualidade de vida é realizada através da atribuição de um valor de utilidade para cada estado de saúde. O estudo REDUCE-IT não contemplou a recolha de dados de qualidade de vida, pelo que optou-se por extrair todos os valores de utilidade utilizados no modelo a partir da literatura. Para o estado de saúde “sem eventos”, considerou-se o valor de 0,765. Este valor foi obtido através de uma meta-análise de utilidades de EQ-5D usando a tarifa do Reino Unido para insuficiência cardíaca genérica – mas não resulta de ensaios clínicos associados ao medicamento em questão. Refere-se que a idade dos doentes é comparável à dos doentes do ensaio REDUCE-IT. Para os estados de saúde de cada evento e pós-evento foram aplicados multiplicadores ao estado de saúde “sem eventos” (NICE, Clinical Guideline 181). Por exemplo, para um enfarte do miocárdio e pós enfarte do miocárdio não fatais foram estimados valores de utilidade de 0,578 e 0,669 com multiplicadores 0,760 e 0,880, respetivamente. Esta metodologia segue o implementado em avaliações anteriores no Reino Unido. Os pressupostos utilizados para a derivação de utilidades e a comparabilidade com a realidade portuguesa foram discutidos pela empresa e dados foram fornecidos que permitem aferir a comparabilidade das populações entre os diferentes estudos. No entanto, a Comissão Executiva reconhece que os valores de utilidade – em particular, no estado “sem evento” – estão sujeitas a um elevado grau de incerteza, implicando grandes variações do RCEI.

A desutilidade associada aos eventos adversos é também considerada para os EAs acima mencionados, novamente com estimativas obtidas na literatura.

O modelo considera custos diretos relacionados com a saúde, nomeadamente: i) custos de aquisição de medicamentos, ii) custos associados ao seguimento dos doentes e iii) custos associados à gestão dos eventos adversos. No geral, a identificação, medição e valoração dos custos foi realizada de acordo com as Orientações Metodológicas, sendo apresentada informação clara e desagregada – que permite inferir os volumes de recursos e respetivos custos unitários. Os autores identificam e recorrem sempre que possível a fontes de informação oficiais e publicadas.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução do

seu preço. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: a avaliação económica não inclui o comparador com fibrato, o que introduz uma limitação significativa na generalização das conclusões do estudo; dada a imaturidade das curvas de KM, a extrapolação a longo prazo da ocorrência de eventos esta envolta em incerteza substancial; e os vários parâmetros de utilidade utilizados no modelo são as principais fontes de incerteza, não estando prevista investigação adicional que permita robustecer estes parâmetros.

11. Conclusões

Após a avaliação, concluiu-se que existe indicação de que eicosapente de etilo adicionada a terapêutica padrão otimizada, na indicação terapêutica, redução do risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes adultos tratados com estatinas com risco cardiovascular elevado e triglicéridos elevados (≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]) e doença cardiovascular estabelecida apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a terapêutica padrão otimizada isoladamente.

Prosseguiu-se para negociação, tendo sido obtidas condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

12. Referências bibliográficas

CLINICAL STUDY REPORT A Multi-Center, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of AMR101 on Cardiovascular Health and Mortality in Hypertriglyceridemic Patients with Cardiovascular Disease or at High Risk for Cardiovascular Disease