

**ESTE PROGRAMA E TODAS AS INFORMAÇÕES A ESTE RELACIONADAS SÃO PROPRIEDADE  
CONFIDENCIAL E PROPRIETÁRIA DO CANADIAN HEART RESEARCH CENTRE.**

**TÍTULO** Abordagem Orientada a Diretrizes para Redução dos Níveis de Lipídeos - Iniciativa de Pesquisa para Aumento da Qualidade (GOAL QuERI) International

**COMITÊ DIRETOR**

1. Dr. Anatoly Langer (Presidente) [langera@chrc.net](mailto:langera@chrc.net)
2. Dr. Khalid Al Faraidy (King Fahad Military Medical Complex, Árabia Saudita) [kalfaraidy@yahoo.com](mailto:kalfaraidy@yahoo.com)
3. Dr. Mousa Akbar (Sabah Hospital, Kuwait) [mousaakbar@hotmail.com](mailto:mousaakbar@hotmail.com)
4. Dr. Wael Almahmeed (Cleveland Clinic, Abu Dhabi) [wmahmeed@gmail.com](mailto:wmahmeed@gmail.com)
5. Dr. Marco Antonio Alcocer-Gamba (Sociedade Mexicana de Cardiologia, México) [marco.alcocerg@gmail.com](mailto:marco.alcocerg@gmail.com)
6. Dr. Otavio Berwanger (Hospital Albert Einstein) [otavioberwanger@gmail.com](mailto:otavioberwanger@gmail.com)

**CENTRO COORDENADOR ACADÊMICO**

Canadian Heart Research Centre, Toronto, ON, Canada [Canadá]  
Protocolo CHRC2019-GOAL INT

**LÍDER DO ESTUDO PATROCINADO PELO INVESTIGADOR**

Dr. Anatoly Langer, M.Sc, FRCP(C,) FACC  
☎ 416-999-6264; Fax 866-562-9769  
E-mail: [langera@chrc.net](mailto:langera@chrc.net)

**PATROCÍNIO** Amgen Inc.

**LÍDER DO PROJETO**

Caroline Spindler, CCRP  
☎ 416-977-8010 x 224; Fax 416-977-3606  
E-mail: [spindlerc@chrc.net](mailto:spindlerc@chrc.net)

**ESTATÍSTICO**

Mary Tan, MSc, CCRP  
☎ 416-977-8010 x 233; Fax 416-977-8020  
E-mail: [tanm@chrc.net](mailto:tanm@chrc.net)

## PÁGINA DE ASSINATURA DO PROTOCOLO

Título do Estudo: Abordagem Orientada a Diretrizes para Redução dos Níveis de Lipídeos -  
Iniciativa de Pesquisa para Aumento da Qualidade (GOAL QuERI) International

A assinatura abaixo constitui a aprovação desta versão do protocolo datada de 28 de janeiro de 2019 e fornece as garantias necessárias de que este estudo será realizado de acordo com todas as estipulações do protocolo, incluindo todas as declarações sobre confidencialidade, e de acordo com exigências locais, legais e regulatórias e normas aplicáveis.

---

Dr. Anatoly Langer, MSc, FRCPC, FACC  
Presidente, Canadian Heart Research Centre

---

Data (Dia/Mês/Ano)

## ACORDO DO INVESTIGADOR

Li este protocolo (versão datada de 28 de janeiro de 2019) e concordo que contém todos os detalhes necessários para realização do estudo. Realizarei o estudo conforme descrito neste e concluirei o estudo dentro do período designado.

Fornecerei cópias do protocolo (28 de janeiro de 2019) e todas as informações pertinentes a todos os indivíduos responsáveis por mim que auxiliam na realização do estudo. Discutirei este material com eles para garantir que estejam totalmente informados sobre a realização deste estudo.

---

Assinatura do Investigador

Data (Dia/Mês/Ano)

---

Nome do Investigador (Letra de Forma)

---

Nome da Instituição (Letra de Forma)

**Resumo Executivo: Abordagem Orientada a Diretrizes para Redução dos Níveis de Lipídeos (GOAL) - Iniciativa de Pesquisa para Aumento da Qualidade (QuERI) International**

<b>Retrospecto</b>	<p>Esta Iniciativa de Pesquisa para Aumento de Qualidade (QuERI) é uma atividade de prática clínica de tradução de conhecimento com base no apoio à tomada de decisão por meio de <i>feedback</i> aos médicos sobre seu controle de dislipidemia para atingir os níveis de LDL-C recomendados pelas diretrizes em pacientes de risco elevado. A interação do médico possui três componentes distintos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Coleta de dados conforme relatados pelo médico participante;</li> <li>2. Destacar (fornecendo <i>feedback</i>) onde o controle pode ser otimizado com base em diretrizes ou recomendações;</li> <li>3. Identificar os desafios enfrentados por médicos que resultam em lacunas de tratamento.</li> </ol> <p>As Diretrizes Europeias e dos EUA Atuais recomendam o uso de terapia máxima com estatinas em pacientes que apresentam doença cardiovascular estabelecida ou aqueles com hipercolesterolemia familiar e adição de ezitimiba ou inibidor de PCSK9, ou ambos quando os níveis de LDL-C permanecem mais elevados que o nível recomendado.</p> <p>GOAL Canadá é uma atividade contínua de prática médica aproximadamente do mesmo tamanho do GOAL International, que está admitindo aproximadamente 2000 pacientes canadenses com vasculopatia clínica ou hipercolesterolemia familiar (FH) e LDL-C &gt; 2,0 mmol/L (77 mg/dl) apesar de terapia maximamente tolerada com estatina. Como parte de um componente de tradução interativa de conhecimento, os médicos são solicitados a indicar suas próximas etapas na redução dos níveis de LDL-C e então são questionados se estão seguindo as diretrizes e, em caso negativo, o motivo.</p>
<b>Visão Geral do Projeto</b>	<p>GOAL QuERI International mobilizará aproximadamente 115 profissionais da saúde (HCP), que admitirão até 2500 pacientes com observações de tratamento baseadas em quatro visitas pelos pacientes em um ambiente ambulatorial. O momento das visitas será na visita basal, 6 ± 2 meses, 12 ± 2 meses e 18 ± 2 meses, durante os quais o tratamento do paciente por seu médico será coletado com uso do formulário de registro eletrônico de dados (DCF). O DCF será criado e gerenciado pelo CHRC.</p>

<b>Desenho do Estudo</b>	De observação em relação às melhores práticas de tratamento e terapia, conforme especificadas pelas diretrizes de prática específicas ao país. A intervenção educacional é fornecida como um lembrete, no qual a prática não é condizente com as diretrizes de prática específica ao país.
<b>Objetivos e Endpoints</b>	<p><b>Objetivos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Avaliar a proporção de pacientes que atingem o alvo de LDL-C após a visita final aos 18 meses.</li> <li>2. Descrever e caracterizar pacientes cardiovasculares de risco elevado que não atingem o alvo recomendado de LDL-C apesar de terapia ideal com estatina (com ou sem ezetimiba).</li> <li>3. Identificar oportunidades nas quais a terapia combinada: adicional poderá ser útil aos médicos no tratamento de seus pacientes de risco elevado para atingir níveis de LDL-C recomendados pela diretriz.</li> </ol> <p><b>Endpoints:</b></p> <p><b>Primário</b></p> <p>Proporção de pacientes que atingem níveis de LDL-C recomendados por diretriz específica ao país após a visita final aos 18 meses ou última observação disponível durante visitas de acompanhamento.</p> <p><b><u>Secundários</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redução relativa e absoluta de LDL-C com medicações hipolipemiantes adicionadas durante o período de observação.</li> <li>2. Proporção de pacientes que não atingem o nível recomendado de LDL-C com base no subgrupo de inclusão de risco elevado (por exemplo, FH), condições comórbidas (diabetes mellitus), tratamento basal ou perfil lipídico basal.</li> <li>3. Proporção de pacientes que não atingem nível recomendado de LDL-C em cada uma das visitas de acompanhamento de acordo com as respostas do médico sobre o motivo de a recomendação específica ao país para oportunidades de redução de LDL-C não ter sido seguida.</li> <li>4. Proporção de pacientes que atingem níveis de LDL-C e não HDL entre países participantes.</li> </ol>

<b>Métodos</b>	<p><b><u>Pacientes:</u></b></p> <p><b><u>Critérios de inclusão:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adultos de <math>\geq 18</math> anos de idade</li> <li>2. Risco elevado de morbidade e mortalidade cardiovasculares, como histórico anterior de doença cardiovascular clínica e/ou histórico de hipercolesterolemia familiar</li> <li>3. LDL-C nos últimos 6 meses acima do nível recomendado apesar da terapia máxima tolerada com estatina <math>\pm</math> ezetimiba pelos últimos 3 meses.</li> </ol> <p><b><u>Critérios de exclusão:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tratamento atual com inibidor de PCSK9</li> <li>2. Participação atual em estudo de investigação</li> <li>3. Participação anterior no programa GOAL</li> </ol>
<b>Prazos Esperados</b>	<b>Data de Início Estimada:</b> Segundo trimestre de 2019
	<b>Duração:</b> 36 meses
	<b>Data de Término Estimada:</b> Segundo trimestre de 2022
<b>Tamanho da Amostra</b> <b>Análise Estatística</b> <b>Medicações Concomitantes</b>	<p>O tamanho da amostra de 2.500 participantes se baseia na experiência anterior e sucesso de recrutamento no registro DYSIS no Canadá, bem como experiência mais recente com iniciativas de pesquisa de aumento da qualidade hipolipemiante. Este tamanho da amostra também permitirá a comparação significativa entre países participantes que assume uma diferença média de 10% na proporção de pacientes que atingem o nível recomendado de LDL-C (poder de 90%, nível de confiança de 95%).</p> <p>A análise descritiva das variáveis demográficas, condições comórbidas, exame físico, histórico médico e perfil de tratamento será realizada para a visita basal e cada observação conforme adequado.</p> <p>Os pacientes receberão prescrição de medicações comercialmente disponíveis por seus médicos de acordo com uma estratégia de tratamento que seu médico acredita ser do melhor interesse do paciente.</p>
<b>Métodos e Procedimentos para Coleta de Dados</b>	<p>O Canadian Heart Research Centre permitirá o uso do formulário de coleta eletrônica de dados pelos médicos participantes.</p> <p>Os dados coletados serão gerenciados de acordo com as leis aplicáveis e normas de privacidade e de acordo com as partes aplicáveis da norma das BPC.</p> <p>Os pacientes receberão prescrição de medicações comercialmente disponíveis por seus médicos de acordo com uma estratégia de tratamento que acreditem ser do melhor interesse do paciente. Portanto, não se espera exigência específica além da prática clínica de rotina.</p>

	<p>Caso ocorra um evento de segurança relacionado a qualquer produto comercializado da Amgen que o indivíduo possa estar administrando como parte do padrão de tratamento, este deverá ser relatado à autoridade local de acordo com as exigências de farmacovigilância em países participantes.</p>
--	--

## Índice

1. Introdução .....	9
2. Objetivos e <i>Endpoints</i> do Programa .....	10
3. Visão Geral e Desenho .....	11
4. Procedimentos do Programa .....	13
5. Ética .....	15
6. Segurança .....	16
7. Análise Estatística .....	17
8. Registros, Relatórios e Política .....	19
9. Referências .....	21



## 1. Introdução

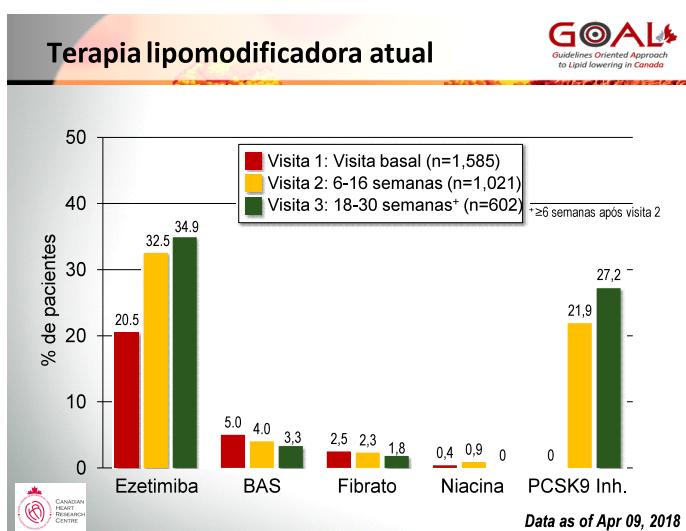
Colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) é um fator de risco bem estabelecido para doença cardiovascular (CV) e há evidência considerável de que a redução dos níveis de LDL-C reduz o risco de eventos e mortalidade cardiovasculares em pacientes com vasculopatia ou em risco elevado para esta (1). Contudo, as estratégias para redução de LDL-C são pouco adotadas na prática clínica, e muitos pacientes não atingem os níveis recomendados pela diretriz (2 - 10). Assim, os pacientes na prática de rotina podem não receber os mesmos benefícios na redução do risco cardiovascular observados em estudos clínicos.

Embora as estatinas permaneçam sendo a base do tratamento de dislipidemia, o alcance dos alvos recomendados de LDL-C pode ser difícil sem o uso da terapia combinada (11).

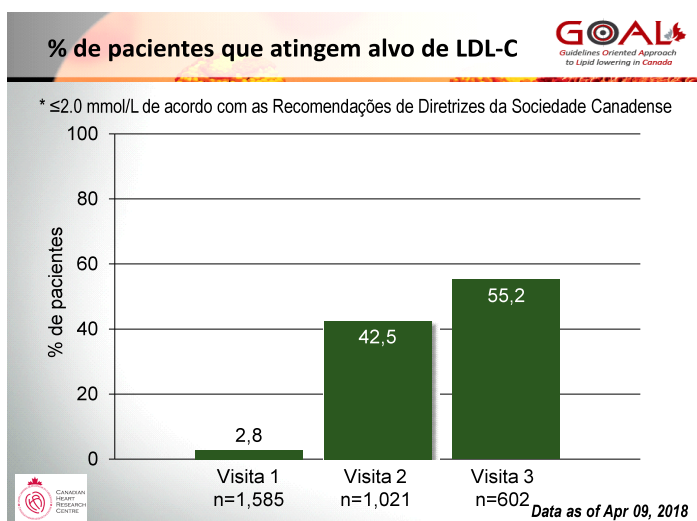
Na pesquisa recém-realizada do Canadian Heart Research Centre DM-SCAN (12), apenas 57% dos pacientes em risco CV elevado com diabetes atingiram o alvo de LDL-C recomendado pela diretriz de  $\leq 2,0$  mmol/L (77 mg/dl). Do mesmo modo, a coorte canadense do Estudo Internacional de Dislipidemia (DYSIS Canada), apenas 63% de todos os pacientes de risco CV elevado estavam nos níveis recomendados de LDL-C (13).

As implicações clínicas deste tipo de lacuna de tratamento são significativas e foram relatadas anteriormente (14), destacando a importância de seguir as diretrizes. As Diretrizes Atuais dos EUA e Europa recomendam níveis de LDL-C  $< 70$  mg/dl (1,8 mmol/L) em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (ACVD) ou hipercolesterolemia familiar (FH) (15,16) e adição de inibidor de PCSK9 com base no resultado cardiovascular melhorado documentado (17, 18).

Em um programa Canadian GOAL em andamento (21), foram escolhidas terapias lipomodificadoras durante o acompanhamento (ilustrado abaixo) pelos médicos responsáveis pelo tratamento



Estas terapias adicionais utilizadas de acordo com as Diretrizes canadenses resultaram em mais de 50% dos pacientes atingindo os níveis recomendados de LDL-C conforme ilustrados abaixo.



Assim, o uso de terapias com base em evidência, incluindo PCSK9i, foi associado à redução significativa na lacuna de tratamento e indica que programas como GOAL podem auxiliar a superar a inércia de tratamento.

## 2. Objetivos e *Endpoints* do Programa

### 2.1 Objetivos

1. Avaliar a proporção de pacientes que atingem o alvo de LDL-C após a visita final aos 18 meses.
2. Descrever e caracterizar pacientes cardiovasculares de risco elevado que não atingem o alvo recomendado de LDL-C apesar de terapia ideal com estatina (com ou sem ezetimiba).
3. Identificar oportunidades nas quais a terapia combinada: adicional poderá ser útil aos médicos no tratamento de seus pacientes de risco elevado para atingir níveis de LDL-C recomendados pela diretriz.

### 2.2 *Endpoints*

#### 2.2.1 Primário

Proporção de pacientes que atingem níveis de LDL-C recomendados por diretriz específica ao país após a visita final aos 18 meses ou última observação disponível durante visitas de acompanhamento.

#### 2.2.2 Secundários

1. Redução relativa e absoluta de LDL-C com medicações hipolipemiantes adicionadas durante o período de observação.
2. Proporção de pacientes que não atingem o nível recomendado de LDL-C com base no subgrupo de inclusão de risco elevado (por exemplo, FH), condições comórbidas (diabetes mellitus), tratamento basal ou perfil de nível lipídico basal.

3. Proporção de pacientes que não atingem nível recomendado de LDL-C em cada uma das visitas de acompanhamento de acordo com as respostas do médico sobre o motivo de a recomendação específica ao país para oportunidades de redução de LDL-C não ter sido seguida.
4. Proporção de pacientes que atingem níveis de LDL-C e não HDL entre países participantes.

### **3. Visão Geral e Desenho**

#### **3.1 Visão Geral**

Este programa é uma Iniciativa de Pesquisa para Aumento da Qualidade (QuERI), definida como uma atividade de prática médica de tradução de conhecimento, com base em *feedback* aos médicos sobre seu tratamento de dislipidemia para confirmar sua tomada de decisão e escolha de terapia para atingir o nível de LDL-C recomendado pela diretriz em pacientes de risco elevado (15,16).

Este estudo prospectivo que utiliza uma plataforma de apoio à tomada de decisão clínica se baseará em quatro visitas pelos pacientes em um contexto ambulatorial (vide Seção 4: Procedimentos do Programa para momento das visitas). O tratamento dos pacientes será registrado com uso da ficha clínica eletrônica (e-CRF). A e-CRF é criada e gerenciada pelo CHRC.

A e-CRF é interativa e possui três componentes distintos:

1. Coleta de dados conforme relatados pelo médico participante;
2. Destacar (fornecendo *feedback*) onde o controle pode ser otimizado com base em diretrizes ou recomendações;
3. Identificar os desafios enfrentados por médicos que resultam em lacunas de tratamento.

#### **3.2 Participantes do Programa**

A população do programa será composta por até 2.500 pacientes do estudo em aproximadamente 115 consultórios de profissionais de saúde (HCP) entre cinco regiões:

- 600 pacientes na Arábia Saudita (KSA)/30 HCPs
- 500 pacientes no Kuwait (KWT)/25 HCPs
- 400 pacientes nos Emirados Árabes Unidos (UAE)/20 HCPs
- 500 pacientes no México (MEX)/20 HCPs
- 500 pacientes no Brasil (BRA)/20 HCPs

A participação do HCP será apenas por convite e será aprovada pelo centro coordenador. Todos os HCPs participantes deverão assinar um memorando de entendimento que descreve seu papel e indenização antes do início dos procedimentos do programa.

### 3.3 Critérios de Inclusão

1. Adultos de  $\geq 18$  anos de idade
2. Risco elevado de morbidade e mortalidade cardiovasculares (no mínimo um dos seguintes):
  1. Doença Cardiovascular aterosclerótica
    - Coronariopatia (CAD): histórico de SCA/IM, CABG, PCI, estenose coronariana de  $> 50\%$  e angina estável
    - Doença vascular cerebral (CeVD): histórico de AVC/TIA, cirurgia da carótida
    - Aneurisma da Aorta Abdominal (AAA): histórico de cirurgia/intervenção
    - Arteriopatia Periférica (PAD): histórico de cirurgia/intervenção
3. Hipercolesterolemia familiar definida como LDL-C  $> 5$  mmol/L (200 mg/dL ou  $\geq 190$  mg/dL de acordo com Grundy SM, *et al.* 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines) antes da terapia hipolipemiante e um de:
  - achados físicos típicos (estigmas) como xantoma tendíneo, xantelasma e arco córneo
  - histórico pessoal de doença cardiovascular precoce
  - histórico familiar de doença cardiovascular precoce ou de hiperlipidemia acentuada
4. Recebimento de terapia ideal com estatina (máxima ou máxima tolerada) por no mínimo 3 meses antes da admissão de pacientes
5. LDL-C nos últimos 6 meses acima do nível recomendado, de acordo com as Diretrizes mais atuais, apesar de terapia maximamente tolerada com estatina +/- ezetimiba (ou outra terapia hipolipemiante)
6. Desejo e capacidade de participar do programa.

### 3.4 Critérios de Exclusão

1. Tratamento atual com inibidor de PCSK9
2. Participação atual em um estudo de investigação
3. Participação anterior no programa GOAL

### 3.5 Prazos do Programa

O programa deverá ser iniciado no segundo trimestre de 2019.

O programa deverá ser fechado no segundo trimestre de 2022 com a duração geral de 36 meses (6 meses de início, 12 meses de admissão e 18 meses de acompanhamento).

#### 4. Procedimentos do Programa

4.1 Os pontos de dados do programa a serem coletados são resumidos na Tabela abaixo.

Pontos de Dados do Programa				
Avaliação	Momento da Visita 1 0 Visita Basal	Momento da Visita 2*: 6 ± 2 meses	Momento da Visita 3*: 12 ± 2 meses	Momento da Visita 4*: 18 ± 2 meses
1. Verificação final de elegibilidade	X			
2. Consentimento livre e esclarecido, se necessário	X			
3. Dados demográficos (idade, sexo, etnia)	X			
4. Comorbidades (CAD, CeVD, AAA, PAD, FH)	X			
5. Histórico médico (câncer, CKD, fígado)	X			
6. Fatores de Risco (HT, DM, tabagismo)	X			
7. Terapia hipolipemiante anterior (droga e duração)	X	X	x	x
8. Outras medicações cardiometabólicas	X			
9. Sinais vitais (PA, peso, altura, circunferência de cintura)	X	x	x	x
10. Perfil de colesterol (obtido antes de cada visita)	X	x	x	x
11. Cálculo da lacuna do alvo de LDL-C	X	x	x	x
12. Prescrição de Medicação para Dislipidemia	X	x	x	x
13. <i>Feedback</i> e interação do médico	X	x	x	x
14. Dispensação de prescrição	X	x	x	x
15. Verificação de cobertura/seguro	X	X	X	X

\* As visitas 2 a 4 são previstas como parte do tratamento clínico de rotina, incluindo perfil de colesterol, quando adequado, com base em alterações nas medicações hipolipemiantes ou outros indicadores clínicos durante a visita anterior.

## 4.2 **Feedback e interação do médico**

Os dois níveis de *feedback* serão redigidos em um formato específico condizente com as diretrizes específicas do país para tratamento e disponibilidade de terapias hipolipemiantes. A intenção do *feedback* será similar entre os países participantes, como segue:

*Feedback 1:* Será fornecido caso o tratamento hipolipemiante escolhido não seja condizente com as recomendações atuais, como os exemplos fornecidos abaixo com base nas diretrizes dos EUA ou UE:

1) caso o paciente esteja em terapia ideal com estatina (atorvastatina 40 mg ou 80 mg ou rosuvastatina 20 mg ou 40 mg), a consideração da adição de terapia hipolipemiante de acordo com as recomendações da diretriz específica ao país será estudada; ou

2) caso o paciente esteja em terapia ideal com estatina e Ezetimiba, o médico participante será solicitado a considerar se outras terapias deverão ser utilizadas para atingir o nível recomendado de LDL-C, com base nas recomendações da diretriz específica ao país.

Respostas possíveis esperadas:

- a. “Altere meu tratamento”, caso no qual as opções de tratamento serão mostradas novamente, ou
- b. “Gostaria de continuar com meu tratamento”. Neste caso, o *Feedback 2* será mostrado.

*Feedback 2:* Objetivará a verificação das razões pelas quais o médico não está seguindo as recomendações específicas ao país?

Possíveis opções de resposta:

1. Recusa do Paciente
2. Intolerância do paciente (esta resposta implica que o tratamento foi prescrito)
3. Restrições sociais (por exemplo, o paciente não consegue administrar o tratamento)
4. Restrições médicas (comorbidades)
5. Acredito que meu tratamento seja adequado/Discordo das recomendações
6. Custo

Caso o tratamento escolhido seja condizente com as recomendações, não será mostrado *feedback*.

Caso o tratamento escolhido não seja condizente com as recomendações, o *feedback 1* será mostrado e qualquer alteração no tratamento será coletada novamente. Caso o tratamento escolhido ainda não seja condizente com as recomendações, então o *feedback 2* será mostrado.

## **5. Ética**

Este programa deverá ser realizado de acordo com os padrões globalmente aceitos da Boas Práticas Clínicas (BPC) (diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), maio de 1996), 21 CFR dos EUA, Parte 50 – Proteção de Indivíduos Humanos, e Parte 56 – Conselhos de Revisão Institucional, Declaração de Helsinque e todas as normas locais.

### **5.1 Aprovação de Ética**

Este protocolo e quaisquer emendas serão aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou Conselho de Revisão Institucional (IRB) adequadamente constituído de acordo com as diretrizes regulatórias aplicáveis, para aprovação formal da realização do programa. A decisão do CEP/IRB em relação à realização do programa será tomada por escrito ao Investigador e uma cópia desta decisão será fornecida ao CHRC antes do início deste programa.

### **5.2 Monitoramento**

A admissão de pacientes e procedimentos do programa serão monitorados on-line para assegurar o preenchimento da e-CRF.

### **5.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Quando necessário, os pacientes receberão informações suficientes na forma de um Consentimento Livre e Esclarecido. Este documento será enviado para aprovação ao CEP/IRB, bem como o protocolo. Uma declaração de aprovação deverá ser fornecida ao CHRC antes do início do programa.

O consentimento formal de todos os pacientes deverá ser obtido de acordo com as normas locais antes do início de quaisquer procedimentos específicos ao programa.

O TCLE será aprovado pelo mesmo CEP/IRB que aprova este protocolo. Cada TCLE atenderá às normas específicas do país participante e às exigências regulatórias locais. Os pacientes receberão uma via de seu termo de consentimento livre e esclarecido assinado; o original deverá ser mantido em arquivo pelo médico participante.

### **5.4 Modificações ao Protocolo**

Qualquer modificação ao protocolo que possa afetar a realização da segurança do programa ou paciente, incluindo alterações dos objetivos do programa, desenho do programa, população de pacientes, procedimentos do programa ou aspectos administrativos significativos, exigirá uma emenda formal ao protocolo.

Alterações administrativas ao protocolo são correções menores ou esclarecimentos que não possuem efeito no modo de realização do programa. O CHRC e o Investigador Líder concordarão em relação a estas alterações administrativas. O CEP/IRB poderá ser notificado das alterações administrativas a critério do Investigador Líder.

## 6. Segurança

### 6.1 Documentação e Relato de Eventos Adversos (AE)

Os pacientes receberão prescrição de medicações comercialmente disponíveis por seus médicos de acordo com uma estratégia de tratamento que acreditem ser do melhor interesse do paciente. Portanto, não se espera exigência específica além da prática clínica de rotina.

Caso ocorra um evento de segurança relacionado a qualquer produto comercializado da Amgen que o indivíduo possa estar administrando como parte do padrão de tratamento, este deverá ser relatado à autoridade local de acordo com as exigências de farmacovigilância em países participantes.

Além disso, serão realizados os seguintes envios à Amgen:

Dados de Segurança	Prazo para envio à Amgen
Eventos Adversos considerados Relacionados à droga da Amgen	<b>De acordo com contrato</b> , enviados à Agência regulatória apenas no momento de conhecimento pelo Patrocinador.

Também observar as seguintes exigências para relatórios agregados (se aplicáveis):

Dados de Segurança	Prazo para envio à Amgen
<b><u>Relatório Anual de Segurança</u></b> (se aplicável, e de acordo com as normas locais)	<b>Anual</b>
<b><u>Outras Análises Agregadas</u></b> (qualquer relatório que contenha dados de segurança gerados durante um estudo)	<b>No momento de envio ao patrocinador do ISS a qualquer órgão que rege a realização da pesquisa (por exemplo, agências regulatórias, comitês de ética, etc.)</b>
<b><u>Final (Relatório Final do Estudo, incluindo):</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>Relatos de uso não autorizado de um produto comercializado</li></ul>	<b>No momento de envio ao patrocinador do ISS a qualquer órgão que rege a realização da pesquisa (por exemplo, agências regulatórias, comitês de ética, etc.), porém não mais que 1 ano consecutivo da conclusão do estudo</b>



## **7. Análise Estatística**

### **7.1 População do Programa**

A análise se baseará na população tratada, definida como todos os pacientes admitidos cujos dados laboratoriais e de tratamento são registrados para a Visita 1.

### **7.2 Análise de Dados**

#### **7.2.1 Procedimentos de validação**

Os dados incluídos serão validados de acordo com um plano de validação pré-especificado como parte da garantia de qualidade/controle de qualidade.

#### **7.2.2 Análise parcial**

Uma análise parcial será realizada após a admissão de 25% dos pacientes ou depois de seis (6) meses da inclusão do primeiro paciente, o que ocorrer antes. Caso a admissão dos pacientes no momento da análise parcial seja inferior a 100 pacientes/mês, poderão ser realizadas modificações ao protocolo.

#### **7.2.3 Análise estatística**

Não será testada hipótese formal. A análise de dados é esperada no período de seis meses do fechamento do banco de dados.

A análise descritiva das variáveis demográficas, condições comórbidas, histórico médico e perfil de tratamento será utilizada para descrever a população de pacientes admitidos. Para variáveis contínuas, será apresentada estatística descritiva resumida com a média (e desvio padrão) ou mediana (e valores interquartil), quando adequado. Para a descrição das variáveis categóricas, serão utilizadas frequências absoluta e relativa.

A proporção de pacientes que atingem o alvo de LDL-C (15) após o último acompanhamento será resumida. A proporção de pacientes que receberam PCSK9 e, destes, a proporção que atingiu o alvo, também serão resumidos. Serão utilizadas medidas adicionais para determinar a proporção de pacientes que atingem e não atingem o alvo de LDL-C em cada um dos seguintes: (1) recebimento de estatina por dose (dose moderada vs. baixa); (2) recebimento de terapia combinada (estatina + um ou dois outros agentes hipolipemiantes); (3) apresentar doença cardiovascular anterior; (4) apresentar FH.

Em cada uma destas medidas, a variável de resultado, LDL-C, será apresentada com a média e desvio padrão. A proporção de pacientes que atingem LDL-C alvo e recebem PCSK9 será resumida pelas medidas acima e sexo, idade (< 65 e >= 65), presença de comorbidades, tipo de seguro e outro tratamento hipolipemiante recebido.

A associação entre LDL-C contínuo como resultado ao final do acompanhamento (após a última visita) e as medidas mencionadas acima será avaliada com uso de modelo de regressão linear multivariável. Este modelo também será ajustado por outras covariadas demográficas, como sexo, idade, IMC, que poderão ser considerados clinicamente importantes. A colinearidade entre as covariadas no modelo será avaliada. Realizaremos uma eliminação retrógrada de covariadas independentes com uso de um critério de inclusão de  $\alpha = 0,05$  para obter o modelo de melhor ajuste. Será fornecida o coeficiente de regressão associados a covariadas significativas no modelo multivariável.

A regressão logística avaliará a proporção de pacientes que atingem alvo de LDL-C após a visita 4 com uso das medidas acima, uso de PCSK9, bem como sexo, idade, IMC. As odds ratios das covariadas significativas em  $\alpha = 0,05$  serão mantidas e apresentadas.

A entrada incompleta de dados é evitada pelo desenho da eCRF. Dados ausentes poderão ocorrer em pacientes não acompanhados ou aqueles que não compareceram à visita obrigatória pelo protocolo. Em casos de dados ausentes quando as visitas diferentes da visita basal foram concluídas, a análise se baseará na abordagem de última observação transferida.

### **7.3 Cálculos do tamanho da amostra e poder**

O tamanho da amostra de 2.500 participantes se baseia na experiência anterior e sucesso de recrutamento no registro DYSIS no Canadá (13), bem como experiência mais recente com iniciativas de pesquisa de aumento da qualidade hipolipemiante (19, 20, 21). Este tamanho da amostra também permitirá a comparação significativa entre países participantes que assume uma diferença média de 10% na proporção de pacientes que atingem o nível recomendado de LDL-C (poder de 90%, nível de confiança de 95%).

### **7.4 Limitações**

O desenho de nossa aquisição de conjunto de dados não pode excluir o desvio da seleção do médico, seleção do paciente ou, em particular, do efeito de Hawthorne. Além disso, a ausência do grupo comparador limita o poder das conclusões em relação ao efeito da intervenção educacional.

## **8. Registros, Relatórios e Política**

### **8.1 Retenção de Registros**

O médico participante deverá manter documentos fonte/registros suficientes sobre a identidade dos pacientes de modo que as autoridades de saúde e/ou o CHRC possam acessar estas informações, se necessário.

O investigador manterá cópias de todas as informações pertinentes por 5 anos ou mais, conforme exigência das normas locais após notificação do investigador pelo CHRC de que o programa está concluído.

### **8.2 Uso de Informação e Publicação**

As informações derivadas deste programa não deverão ser divulgadas a outros sem anuência prévia do CHRC.

### **8.3 Relatórios e Gerenciamento de Registros**

#### **8.3.1 Documentos Fonte**

Documentos fonte são definidos como os resultados de observações originais e atividades de uma investigação clínica. Os documentos fonte incluirão, entre outros, notas de progresso, dados eletrônicos, registros de triagem e dados registrados de instrumentos automáticos. Todos os documentos fonte pertinentes a este programa serão mantidos pelo médico participante e disponibilizados para inspeção direta pelo CHRC, se solicitados.

#### **8.3.2 Gerenciamento de Arquivos no Centro do Programa**

O médico participante assegurará que a pasta do programa seja mantida conforme exigência das normas locais aplicáveis e as medidas sejam realizadas para prevenir a destruição acidental ou prematura destes documentos.

### **8.4 Controle de Qualidade e Garantia de Qualidade**

#### **8.4.1 Monitoramento**

Os monitores do CHRC poderão visitar o consultório do médico durante o programa para assegurar que as Diretrizes da ICH/BPC tenham sido seguidas para proteger a confidencialidade do paciente, ou poderão fazer perguntas escritas que exigem esclarecimento dos dados incluídos.

#### **8.4.2 Auditoria**

O CHRC poderá realizar auditorias ao centro do programa pessoalmente ou online. As auditorias incluirão, entre outras, presença dos documentos exigidos e comparação da eCRF com os documentos fonte. O médico concorda em participar das auditorias.

### **8.5 Confidencialidade**

Todas as informações geradas neste programa serão consideradas altamente confidenciais e não serão divulgadas a ninguém não diretamente envolvido no programa sem a permissão escrita prévia do CHRC. Entretanto, os oficiais regulatórios autorizados e equipe do CHRC (ou seus representantes) terão acesso total para inspecionar e copiar os registros do programa.

Os pacientes serão identificados apenas por um número exclusivo do programa na e-CRF. Contudo, seus nomes completos poderão ser conhecidos pela agência regulatória ou outros oficiais autorizados, se necessário, e de modo condizente com as políticas pertinentes do IRB.

## 9. Referências

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
2. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.
3. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 2009;120:28-34.
4. Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: Do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke* 2009;40:1417-24.
5. Hackam DG, Leiter LA, Yan AT, et al. Missed opportunities for secondary prevention of cardiovascular disease in Canada. *Can J Cardiol* 2007; 23:1124-30.
6. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 2006;119:676-83.
7. Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, et al. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis* 2006;188:420-4.
8. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864-970.
9. Petrella RJ, Merikle E, Jones J. Prevalence and treatment of dyslipidemia in Canadian primary care: a retrospective cohort analysis. *Clin Ther* 2007;29: 742-50.
10. Rapezzi C, Biagini E, Bellis P, et al. Exploring the gap between National Cholesterol Education Program guidelines and clinical practice in secondary care: results of a cross-sectional study involving over 10 000 patients followed in different specialty settings across Italy. *J Cardiovasc Med* 2008; 9:878-87.
11. Martineau P, Gaw A, de Teresa E, et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis* 2007;191:135-46.
12. Leiter LA, Berard L, Bowering K, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Management in Canada: Is It Improving? *Can J Diabetes* 37 (2013) 82e89
13. Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin treated patients in Canada: results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Can J Cardiol* 2010;26:e330e5.
14. Grima DT, Leiter LA, Goodman SG, et al. How Many Cardiovascular Events Can Be Prevented With Optimal Management of High-Risk Canadians? *Can J Cardiol* 2008;24(5):363-68.

15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018  
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2018;000:e000–e000. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625).
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. March 15, 2015, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
19. Teoh H, Mendelsohn AA, Goodman SG, Jaffer S, Chen RYY, Tjia S, Theriault L, Langer A, Leiter LA, on Behalf of the Guidelines Based Undertaking for Improvement in Dyslipidemia Related Events (GUIDE) Investigators. Usefulness of Statin–Ezetimibe Combination to Reduce the Care Gap in Dyslipidemia Management in Patients With a High Risk of Atherosclerotic Disease. *Am J Cardiol* 2009;104:798–804
20. Katz PM, Mendelsohn AA, Goodman SG, Langer A, Teoh H, Leiter LA, Use of a Treatment Optimization Algorithm Involving Statin-Ezetimibe Combination Aids in Achievement of Guideline-Based Low-Density Lipoprotein Targets in Patients With Dyslipidemia at High Vascular Risk Guideline-Based Undertaking to Improve Dyslipidemia Management in Canada (GUIDANC). *Can J Cardiol* 2011;27:138–145.
21. Langer A, Wills C, Tan M, Spindler C, Goodman SG, Spindler C, Lin P, Mancini G, Dufour P, Gregoire J, Leiter LA. Guidelines Oriented Approach To Lipid Lowering (GOAL) Medical Practice Activity (MPA) To Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Targets. *Can J Cardiol* 2018;34(10);Supplement 1, S88–S89.