



PTC – Parecer Técnico-Científico

Lomitapida no tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

Documento elaborado para subsidiar um pedido à CONITEC para inclusão da lomitapida (Lojuxta™) no programa de tratamento de doenças raras do Sistema Único de Saúde (SUS).

Abril de 2022

Parecer Técnico-Científico sobre o uso da lomitapida no tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

Elaborado por:

Sano-Efiko Consultoria em Saúde Ltda

Responsável: Wilson Follador, PhD, CRF-SP 10.497

Equipe de apoio:

ATSaúde Consultoria

Dr. Eurico Correa, MD

Em nome da:

Amryt Brasil Comercio e Importação de Medicamentos Ltda

Declaração de conflito de interesses:

O autor deste documento recebeu honorários da Amryt Brasil para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico. A Amryt Brasil não interferiu na criação do seu conteúdo, o qual foi produzido em conformidade com as normas estabelecidas pela CONITEC.

RESUMO EXECUTIVO

A Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo) é uma doença genética ultrarrara, com padrão hereditário autossômico codominante, cuja principal característica é o nível muito elevado de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no sangue desde o nascimento, o que leva a aterosclerose grave e muito precoce e, consequentemente, um aumento significativo nos riscos de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte prematura.^{1,2}

A HFHo é a forma mais grave de manifestação da hipercolesterolemia de origem genética, onde o paciente herda pelo menos uma mutação de cada um de seus pais. Dependendo da natureza e da combinação de mutações envolvidas, os pacientes com HFHo apresentam níveis séricos de LDL-C geralmente acima de 500 mg/dL (chegando até 1.160 mg/dL) em adultos e 420 mg/dL em crianças.^{3,4} Como condição hereditária, esta doença começa desde o nascimento, acumulando as consequências da hipercolesterolemia na idade adulta⁵.

Como resultado dessa hipercolesterolemia exacerbada, os pacientes com HFHo podem ter doenças cardiovasculares ateroscleróticas desde muito cedo, mesmo antes da adolescência. Sem tratamento, a maioria dos pacientes com níveis de LDL-C marcadamente elevados desenvolve aterosclerose antes dos 20 anos de idade e geralmente não sobrevive após 30 anos, enquanto os pacientes mais graves, aqueles com receptor de LDL (LDLR) negativo, raramente sobrevivem além da segunda década de vida. A hipercolesterolemia familiar homozigótica é caracterizada por aterosclerose acelerada, afetando tipicamente a raiz da aorta, a carótida, a aorta descendente, a estenose aórtica supravalvar e as artérias íleo-femoral e renal. Essas manifestações geralmente ocorrem na primeira e segunda décadas de vida.⁵ Tais complicações acarretam risco significativo à sobrevida, perda da qualidade de vida e custos significativos para a manutenção da saúde.

No entanto, quando o diagnóstico é feito e o tratamento é iniciado, o curso natural da HFHo e a doença aterosclerótica resultante podem ser modificados.⁶ De fato, estudos observacionais de longo prazo mostraram que é possível mitigar o risco cardiovascular e aumentar a sobrevida livre de eventos em pacientes com HFHo quando os tratamentos são capazes de alcançar reduções robustas no LDL-C.^{7,8}

A prevalência de HFHo clínica foi estimada em 1 em 1.000.000.^{5,9} Portanto, a HFHo é uma doença ultrarrara, pois a Portaria nº 199/2014¹⁰ define como doença rara aquela que atinge até 65 pessoas por 100.000 indivíduos (equivalente a 650 casos por milhão).

Em nossa investigação, concluímos que no Brasil essa prevalência está mais próxima de 1 caso por milhão de habitantes, pois entre nós a maior fonte de dados de identificação de pacientes com HFHo é a iniciativa denominada Projeto HipercolBrasil, um programa de triagem em cascata que detectou apenas 47 pacientes (adultos e pediatria) em cerca de 10 anos de atividade. Esses números, a nosso ver, corroboram nossa estimativa de prevalência descrita acima.

Na maioria dos casos, a HFHo resulta da formação de LDLR na superfície de numerosas células (particularmente hepatócitos) com atividade severamente afetada devido a mutações nos genes envolvidos na via do LDLR. O LDLR atua capturando o LDL-C da corrente sanguínea e internalizando-o na célula hepática para o metabolismo. Quando as moléculas de LDLR não têm a atividade necessária, o LDL-C sofre acúmulo progressivo na corrente sanguínea, causando a formação de placas ateroscleróticas no interior das artérias (com risco de obstrução) e, em alguns casos, acúmulo visível de lipídios sob a pele (xantomas) ou a região da córnea (arco corneano).

Em aproximadamente 90% dos casos, os níveis elevados de LDL-C na HFHo resultam da presença de alelos mutantes no gene que expressa o LDLR ou, em menor grau, de outras mutações em genes envolvidos na via do LDLR, tais como ApoB, PCSK9 e LDLRAP1, todos diretamente relacionados ao metabolismo do LDL-C. Até o ano de 2018, mais de 2.300 variantes genéticas relacionadas a defeitos na formação de LDLR haviam sido identificadas¹¹.

Tais mutações podem causar perda parcial ou total da função do LDLR, o que leva à incapacidade do organismo de capturar e metabolizar as partículas de LDL-C. Como resultado, esses pacientes apresentam níveis séricos elevados de LDL-C e, além disso, não respondem adequadamente à maioria das medicações terapêuticas disponíveis, desenvolvidas para tratar dislipidemias em indivíduos que não apresentam tais mutações. O uso de estatinas, fibratos, sequestrantes de ácidos biliares, ezetimiba e inibidores de PCSK9 resulta em reduções insuficientes nos níveis séricos de LDL-C, uma vez que a maioria dessas terapias se baseia, em última análise, na regulação positiva do LDLR e, em pacientes com HFHo, esses receptores são severamente comprometidos. Muitos países adotaram a aférese de lipoproteínas, que é uma terapia antiga, semelhante à diálise, que filtra o excesso de LDL-C do sangue com uma redução aguda de aproximadamente 60%, mas cujos resultados não são sustentados satisfatoriamente, pois os níveis de LDL-C aumentam rapidamente após a aférese em cerca de 80% no dia 7 e 90% no dia 14 ¹², além de ser um procedimento caro para o sistema de saúde, exaustivo para o paciente ¹³ e não disponível no SUS.

No Sistema Único de Saúde (SUS), não há provimento de tratamentos específicos para a HFHo. Em 2020, foi publicado um PCDT (Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica) denominado “*Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite*” ¹⁴ que menciona a Hipercolesterolemia Familiar, mas limita as opções de tratamento às estatinas, fibratos e ácido nicotínico. Conforme será apresentado ao longo deste PTC, tais alternativas são inadequadas para reduzir suficientemente os níveis de LDL-C com a eficácia que é necessária para o tratamento da HFHo.

A baixa eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis no SUS para tratar a HFHo e a ausência de uma estratégia independente da via do receptor de LDL fazem com que, apesar do tratamento com os limitados medicamentos disponíveis, esses pacientes continuem com níveis muito elevados de LDL-C. Essa necessidade médica não atendida é um problema sério para pacientes com HFHo, que correm um risco muito alto de desenvolver doenças cardiovasculares ateroscleróticas e de morte ainda jovens (entre 20 e 30 anos).

Este documento fundamenta cientificamente o pedido à CONITEC [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS] para avaliação da **lomitapida (Lojuxta™, Amryt Pharma)**, para que este importante medicamento, o único aprovado pela ANVISA para HFHo cujo mecanismo de ação é independente da via do LDLR, seja disponibilizado para indivíduos adultos com HFHo.

No Brasil, a aprovação da lomitapida foi concedida pela ANVISA em 2020 ¹⁵ e pela CMED em 2021 ¹⁶. Nos EUA, a lomitapida foi registrada pela FDA em 2012, com a marca Juxtapid™ ¹⁷, e na Europa pela EMA em 2013, com a marca Lojuxta™ ¹⁸.

Como pode ser visto no registro da FDA mencionado no parágrafo anterior, a lomitapida foi lançada no mercado há cerca de 10 anos e teve sua aprovação regulatória no Brasil concedida em dezembro de 2020, sob a marca Lojuxta®. Este medicamento é indicado como adjuvante de uma dieta com baixo teor de gordura e outros tratamentos hipolipemiantes, com ou sem aférese de lipoproteína de baixa densidade (LDL), para reduzir o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).

O mecanismo de ação da lomitapida é completamente diferente dos outros agentes hipolipemiantes, ligando-se diretamente à proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (MTP) e inibindo sua ação. Esta proteína é encontrada no lúmen do retículo endoplasmático em hepatócitos (células hepáticas) e enterócitos (células intestinais) e desempenha um papel importante na formação de lipoproteínas contendo ApoB. A inibição de MTP limita a formação de lipoproteínas contendo ApoB, o que reduz a síntese de VLDL no fígado e quilomícrons no intestino. A diminuição da síntese de VLDL leva a níveis plasmáticos reduzidos de LDL-C, independentemente da via de LDLR.

A lomitapida apresenta-se em cápsulas duras com 5, 10 ou 20 mg para administração oral. Os estudos clínicos demonstraram que a maioria dos doentes responde suficientemente a uma dose diária média única de 20 mg de lomitapida, ou menos. As reações adversas mais comuns observadas na prática clínica são reações gastrointestinais (controláveis com uma dieta com <20% de gordura), aumento das

transaminases (controlável com redução temporária da dose ou interrupção temporária do tratamento) e um aumento moderado da gordura hepática que, de acordo com recentes dados de até 9 anos de acompanhamento de pacientes tratados com lomitapida no mundo real¹⁹, não demonstrou causar alterações significativas na rigidez hepática ou outros desfechos clínicos hepáticos importantes, os quais permanecem normais.

Para compor a revisão sistemática que faz parte deste PTC, foram localizadas 175 publicações, mas apenas 9 atenderam aos critérios de inclusão. Dentre esses trabalhos, os principais a serem destacados são:

- O estudo pivotal de Fase III publicado por Cuchel *et al.* (2013)²⁰, que avaliou 29 pacientes adultos com HFHo por 78 semanas (26 semanas para avaliação de eficácia e o restante para segurança). Neste estudo, a redução média dos níveis de LDL-C alcançada com o uso de lomitapida foi de 50% em 26 semanas (de 335 ± 112 mg/dL no valor basal para 185 ± 96 mg/dL).
- Blom *et al.* (2017)²¹ continuaram o estudo anterior até um total de 246 semanas, com o desfecho primário de eficácia sendo avaliado em 126 semanas, durante as quais 14 pacientes com HFHo (74%) atingiram níveis de LDL-C < 100 mg/dL e 11 pacientes atingiram < 70 mg/dL em, pelo menos, uma das consultas de acompanhamento, resultados muito favoráveis no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica.
- Em 2018, Blom *et al.*²² publicaram um estudo retrospectivo no qual avaliaram a frequência de eventos cardiovasculares graves em diferentes coortes de pacientes com HFHo tratados com lomitapida, mipomersen ou evolocumabe. Os dados mostraram que os pacientes não tratados tiveram uma frequência média de 21,7 eventos CV/1.000 pacientes-mês. O tratamento com lomitapida reduziu esta taxa para 1,7 eventos CV /1.000 pacientes-mês, enquanto o mipomersen atingiu a taxa de 9,5 e o evolocumabe 1,8 eventos CV/1.000 pacientes-mês (em uma população de pacientes menos graves).
- D’Erasmus *et al.* publicaram dois estudos relevantes:
 - Em 2017²³, os autores apresentaram resultados de um estudo multicêntrico retrospectivo em 15 pacientes com HFHo, com idade média de 37,7 anos, e alguns com complicações típicas da doença, que foram acompanhados por períodos que variaram de 8 a 86 meses e usaram uma dose média de lomitapida de 19 ± 13 mg/dia; esse grupo de pacientes obteve redução média de LDL-C de $68,2 \pm 25\%$ (426 a 113 mg/dL), com 60% deles atingindo níveis < 100 mg/dL e 46% deles atingindo níveis < 70 mg/dL.
 - Em 2021¹⁹, uma nova publicação destes autores trouxe resultados do **maior número de pacientes avaliados (75) até hoje com o uso de lomitapida na HFHo**, assim como **a maior duração total desse tratamento (108 meses / 9 anos)**, que mostrou que uma redução média de 60% dos níveis de LDL-C entre os valores basais apresentados pelos pacientes (mediana 281 mg/dL [EP 192 – 405]) e os valores obtidos durante o tratamento (122 mg/dL [EP 61 – 191]), **independentemente da gravidade da mutação do LDLR apresentada pelo paciente**. Além disso, observou-se que **50% dos pacientes atingiram níveis séricos de LDL-C <100 mg/dL e 1/3 dos pacientes atingiram <70 mg/dL**, em pelo menos uma avaliação ao longo do acompanhamento. Além disso, **36,8% dos pacientes puderam descontinuar o tratamento por aférese de LDL quinzenal/semanal**. Entre os pacientes com HFHo tratados com lomitapida por pelo menos 2 anos, a média das taxas de ECM (Eventos Cardiovasculares Maiores) foi de **7,4 ECMs por 1.000 pessoas-ano**, uma redução muito expressiva quando comparada a **21,2 ECMs por 1.000 pessoas-ano** que era observada antes do uso de lomitapida.
- Em todos os estudos citados, o número de pacientes que descontinuaram o tratamento por intolerância ou eventos adversos foi muito pequeno ou nulo, e as principais adversidades foram náuseas, diarreia e elevações das transaminases séricas.

Em suma, a lomitapida é uma terapia oral conveniente e comprovada que reduz significativamente o LDL-C em cerca de 50 a 70%, independentemente da atividade do LDLR, o que permite que um grande número de pacientes alcance as metas recomendadas pelas sociedades médicas nacionais e internacionais, como a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)²⁴, a *European Society of Cardiology* (ESC) e a *European Atherosclerosis Society* (EAS)²⁵, bem como o *American College of Cardiology* (ACA) e a *American Heart Association* (AHA)²⁶. Sabe-se que a redução do LDL-C está relacionada à redução do risco cardiovascular^{8,25–27}, e, portanto, o valor de agregar esse tratamento específico da HFHo ao recurso terapêutico

disponibilizado pelo SUS para enfrentar essa grave doença, que leva à morte prematura, é altamente significativo.

A lomitapida já é recomendada pelas principais diretrizes médicas mundiais, como as citadas anteriormente e pelas diretrizes específicas para o tratamento da hipercolesterolemia familiar do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia ⁶ e tem perfil de tolerabilidade e segurança manejáveis. A lomitapida também foi aprovada pela agência britânica NICE ²⁸ e pelas autoridades sanitárias da França ²⁹, Itália ³⁰, Holanda ³¹, Áustria e Quebec (Canadá)³².

Na análise econômica, foi utilizado um modelo farmacoeconômico criado pela Amryt (fabricante), que tem base na eficácia dos tratamentos para reduzir os níveis séricos de LDL-C e a ocorrência de eventos cardiovasculares ateroscleróticos fatais e não fatais (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e cirurgia de revascularização do miocárdio) para estimar os ganhos de sobrevida dos pacientes com HFHo, bem como os custos dos medicamentos utilizados para controlar o LDL-C e os custos pós-eventos mencionados.

Os resultados da análise de custo-efetividade foram obtidos pela comparação entre a lomitapida (associada à atorvastatina) versus a atorvastatina em monoterapia, na dose máxima permitida na bula³³, por ser esta a opção hipolipemiante de maior eficácia entre aquelas preconizadas pelo *PCDT da Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite* (2020) ¹⁴ para uso pelo SUS no Brasil. Os dados que parametrizaram a análise foram obtidos principalmente a partir das publicações de D’Erasmus *et al.* (2017) ²³ e Marais *et al.* (2008) ³⁴, os quais forneceram as taxas de eficácia na redução dos níveis séricos de LDL-C de -68,2% para a lomitapida e -23,0% para a atorvastatina, respectivamente.

O PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) sem impostos de uma embalagem de Lojuxta® de 20 mg com 28 comprimidos, conforme aprovado em 12 de abril de 2022 pela CMED, é de R\$ 113.315,39. Será apresentado o **PMVG sem impostos** pois este é um modelo de aquisição viável e muito mais econômico para o Ministério da Saúde, especialmente considerando que o número estimado de pacientes elegíveis para o tratamento com Lojuxta® é estimado para chegar a um máximo de 35 ao final do 5º ano após a incorporação. Esta modalidade de aquisição considera a exclusão de impostos (12%, referentes a PIS e COFINS, assim como qualquer alíquota de ICMS) e a aplicação de redução relativa ao CAP* (atualmente no valor de 21,53%).

Ao simular pacientes que iniciaram o tratamento aos 38 anos de idade, quando a lomitapida é comparada à atorvastatina observa-se um ganho na extensão de sobrevida de **3,62 anos (15,58 versus 11,96 anos)** e um valor de **RICE† de R\$ 4.529.892,89 / AV ganho**. Deve-se lembrar que a RICE, aplicada a doenças raras não é um parâmetro adequado para a tomada de decisão ³⁵.

Na análise de impacto orçamentário, o número esperado de pacientes com HFHo a cada ano foi matematicamente estimado para variar entre 11 e 35 ao longo de 5 anos, já consideradas a frequência de casos efetivamente diagnosticados e a taxa anual de penetração da lomitapida, com um impacto orçamentário de **R\$ 108.450.318,04** acumulado ao final do 5º ano.

* PIS = Programa de Integração Social; COFINS = Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social; ICMS = Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; CAP = Coeficiente de Adequação de Preços

† RICE = Razão Incremental de Custo-Efetividade (ou ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)

SUMÁRIO

1)	Apresentação da doença: Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.....	16
a)	Colesterol e dislipidemias.....	16
b)	Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica	17
i)	Mutações dos receptores de LDL-C na HFHo	18
c)	Epidemiologia da HFHo	20
i)	HipercolBrasil	21
d)	Diagnóstico.....	23
e)	Fatores de Risco	25
f)	Carga de doença da HFHo.....	25
g)	Tratamento da HFHo	31
h)	Evidências das estatinas no tratamento da HFHo	37
i)	Marais et al. (1997) J Lipid Research.....	38
ii)	Raal et al. (2000) Atherosclerosis	39
iii)	Yamamoto et al. (2000) Atherosclerosis	40
iv)	Gagné et al. (2002) Circulation.....	41
v)	Marais et al. (2008) Atherosclerosis.....	42
vi)	Raal et al. (2011) Circulation	43
i)	Avaliação global de estudos com atorvastatina na HFHo.....	45
j)	Outros estudos sobre terapias hipolipemiantes na HoFH	45
k)	Aférese de LDL.....	46
l)	Tratamentos para HFHo oferecidos pelo SUS	48
2)	Descrição da tecnologia sob avaliação: lomitapida.....	49
a)	Introdução.....	49
b)	Características gerais de Lojuxta®	50
c)	Mecanismo de ação.....	50
d)	Posologia e modo de usar	51
e)	Dados do registro na ANVISA	51
3)	Revisão sistemática	52
a)	Introdução.....	52
b)	Definições essenciais.....	53
i)	PICOT	53
ii)	Estratégia de busca	54
iii)	Escolha dos estudos	55
c)	Resumos dos estudos selecionados.....	63

i) Cuchel, M <i>et al.</i> (2013) <i>Lancet</i>	63
ii) Blom, D <i>et al.</i> (2017). <i>Circulation</i>	67
iii) Harada-Shiba, M. <i>et al.</i> (2017) <i>J Atheroscler Thromb</i>	69
iv) Nohara A. <i>et al.</i> (2019) <i>J Atheroscler Thromb</i>	71
v) Blom DJ <i>et al.</i> (2018) <i>Orphanet J Rare Dis</i>	72
vi) Kolovou G <i>et al.</i> (2020) <i>Eur J Prev Cardiol</i>	74
vii) Cuchel M <i>et al.</i> (2007) <i>New Engl J Med</i>	76
viii) Underberg JA <i>et al.</i> (2020) <i>J Clin Lipidol</i>	78
ix) D’Erasmus L <i>et al.</i> (2017) <i>Adv Ther</i>	82
d) Publicações complementares.....	84
i) Leipold R. <i>et al.</i> (2017) <i>Eur J Prev Cardiol</i>	85
ii) D’Erasmus L <i>et al.</i> (2021) <i>Eur J Prev Cardiol</i>	89
e) Interpretação dos achados.....	93
f) Status de adoção da lomitapida em outros países.....	95
i) Reino Unido.....	95
ii) França	97
iii) Canadá	97
iv) Itália	98
v) Outros países.....	98
4) Avaliação econômica da lomitapida.....	99
a) Premissas básicas	99
i) População.....	99
ii) Intervenção	99
iii) Comparador	99
iv) Desfechos avaliados pela análise de custo-efetividade	100
v) Perspectiva analítica e taxa de desconto	101
b) Fontes dos dados utilizados nesta análise.....	102
i) Dados sobre a redução de eventos CV.....	102
ii) Tempo até a ocorrência de um evento CV.....	104
iii) Óbitos devido a causas CV.....	104
iv) Tempo até o primeiro ECM	107
v) Eficácia das opções de tratamento em HFHo.....	108
vi) Custo do tratamento para pacientes com HFHo	109
vii) Preços dos medicamentos.....	110
viii) Custos de complicações relacionadas à hipercolesterolemia.....	112
ix) Custos imediatos em pacientes que sobrevivem aos ECM.....	112

x) Custos pós-eventos no 1º ano e anos subsequentes	113
xi) Custos de pacientes que vão a óbito	114
xii) Outros custos	116
xiii) Ajuste no meio do ciclo	116
xiv) Análise de sensibilidade.....	116
c) Análise farmacoeconômica.....	116
i) Análise de custo-efetividade	116
ii) Análise de sensibilidade determinística	117
iii) Análise de sensibilidade probabilística	119
iv) Análise de impacto orçamentário	120
d) Comparação da AIO da lomitapida vs. outros tratamentos	124
6. Conclusão.....	124
7. Referências	127
Anexo 1.....	134
Anexo 2	137
Anexo 3	139

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Précoma (2019): Metas de controle do colesterol na prevenção das DCV ateroscleróticas.....	16
Tabela 2 - Izar (2021): Critérios para diagnóstico da HFHo.....	23
Tabela 3 Patel (2019): Comparação univariada entre coortes com e sem HF	27
Tabela 4 Patel (2019): Comparação de custos anuais entre pacientes com e sem HF	27
Tabela 5: Dados de internações por causas cardiovasculares no SUS em 2020	29
Tabela 6 - Thompson (2018): Níveis de colesterol total e idades das coortes por quartil	32
Tabela 7: Resumo de estudos usando atorvastatina 80 mg na HFHo.....	37
Tabela 8 – Raal (2000): Níveis de LDL-C séricos em várias dosagens de atorvastatina.....	39
Tabela 9 - Yamamoto (2000): Níveis séricos de LDL-C antes da aférese.....	40
Tabela 10 - Gagné (2002): Características dos grupos de tratamento no valor basal.....	42
Tabela 11: Posologia sugerida para lomitapida	51
Tabela 12: Apresentações e preços aprovados pela CMED	52
Tabela 13: Bases de dados, estratégias de busca e número de publicações recuperadas	54
Tabela 14: Resumo esquemático dos estudos selecionados	56
Tabela 15: Graduação de qualidade dos estudos selecionados.....	61
Tabela 16 - Cuchel (2013): Níveis séricos de lipídios e lipoproteínas ao longo do estudo.....	65
Tabela 17: Dados agrupados dos principais estudos com lomitapida.....	73
Tabela 18 - Blom (2018): Comparação de resultados para lomitapida, mipomersen e evolocumabe	73
Tabela 19 - Kolovou (2020): Dados basais da população avaliada	74
Tabela 20 - Cuchel (2007): Níveis de LDL-C ao longo das doses avaliadas de lomitapida	77
Tabela 21 - Underberg (2020): Dados basais dos pacientes no estudo LOWER	78
Tabela 22 - Underberg (2020): Variação dos níveis de LDL-C	80
Tabela 23 - Underberg (2020): Número de pacientes e tempo de exposição à lomitapida por dose utilizada	81
Tabela 24 - Underberg (2020): Eventos adversos registrados no estudo LOWER	81
Tabela 25 - D'Erasmus (2017): Alterações dos lipídios plasmáticos após a adição de lomitapida.....	83
Tabela 26 - Leipold (2017): Tempo de vida estimada por métodos de modelagem (em anos).....	87
Tabela 27 - Leipold (2017): Tempo estimado para o primeiro ECM em vários modelos	88
Tabela 28 - D'Erasmus (2021): Características basais dos pacientes do estudo.....	90
Tabela 29 - D'Erasmus (2021): Ocorrência de ECM em pacientes com HFHo que receberam lomitapida...	91
Tabela 30: Redução do risco de ECM em função dos níveis de LDL-C	103
Tabela 31: Redução do risco para óbitos devidos a causas CV	104
Tabela 32 – Raal (2011): Taxas de morte por todas as causas vs causas CV na África do Sul, por idade ..	105
Tabela 33: Frequência de ECMs no estudo de Raal (2011) ⁷	108

Tabela 34 - CMED: PMVG sem impostos para Lojuxta®	110
Tabela 35: Preços de atorvastatina 80 mg comprimidos conforme a CMED e o BPS	111
Tabela 36: Eventos cardíacos isquêmicos não fatais com hospitalização utilizados no modelo	112
Tabela 37: Procedimentos de revascularização do miocárdio incluídos no modelo	112
Tabela 38: Eventos de AVC não fatal com hospitalização utilizados no modelo	113
Tabela 39: Itens do CID-10 usados no cálculo de custos ambulatoriais	114
Tabela 40: Custos pós-evento para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral	114
Tabela 41: Eventos cardíacos isquêmicos com desfecho fatal utilizados no modelo	114
Tabela 42: Eventos cerebrovasculares com desfecho fatal utilizados no modelo	115
Tabela 43: Resultados da análise de custo-efetividade para lomitapida vs. atorvastatina	117
Tabela 44: Estimativa do número potencial de pacientes com HFHo tratáveis com lomitapida	122
Tabela 45: Estimativa de impacto orçamentário da incorporação de lomitapida no SUS	123
Tabela 46: Dados comparativos de farmacoeconomia para incorporações recentes no SUS	125

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Variações na composição dos alelos na genética da HFHo	18
Figura 2: Elementos envolvidos com a ligação do LDL na superfície de hepatócitos.....	19
Figura 3: Imagem de apresentação no programa HipercolBrasil, em 2019	23
Figura 4: Imagens de múltiplos xantomas em um paciente com HFHo	24
Figura 5 - Thompson (2018): Gráfico de Kaplan-Meier para o tempo até a morte por qualquer causa.	33
Figura 6 - Izar (2021): Fluxograma de tratamento em prevenção secundária/risco muito alto para HFHo	35
Figura 7 - Izar (2021): Fluxograma de tratamento em prevenção primária/risco alto para HFHo	36
Figura 8 - Yamamoto (2000): Variação nos níveis de LDL-C por paciente.....	41
Figura 9 - Raal (2011): Modelo de riscos proporcionais de Cox em função do tempo a partir da terapia com estatina	44
Figura 10: Rebote cíclico dos níveis de LDL-C entre aférese consecutivas	47
Figura 11: Níveis de LDL-C pós-aférese comparando atorvastatina vs placebo.....	48
Figura 12 - Bertolami (2014): Representação do mecanismo de ação da lomitapida.....	50
Figura 13: Fluxo de busca e escolha dos estudos	55
Figura 14 - Cuchel (2013): Percentuais de variação nos níveis séricos de LDL-C, CT e ApoB	64
Figura 15 - Cuchel (2013): Níveis séricos de transaminases	66
Figura 16 - Cuchel (2013): Variação do percentual de gordura hepática.....	66
Figura 17 - Blom (2017): Variações percentuais dos níveis séricos de LDL-C.....	68
Figura 18 - Blom (2017): Variação do percentual de gordura hepática	68
Figura 19 - Blom (2017): Variações do indicador HOMA	69
Figura 20 - Harada-Shiba (2017): Metodologia.....	70
Figura 21 - Harada-Shiba (2017): Redução média dos níveis séricos de LDL-C.....	70
Figura 22 - Nohara (2022): Média do % de variação do LDL-C ao longo do tempo	71
Figura 23 - Nohara (2018): Percentuais de redução do LDL-C na semana 60.....	72
Figura 24 - Kolovou (2020): Níveis do LDL-C sob vários tratamentos para HFHo	76
Figura 25 - Cuchel (2007): Médias da variação percentual de lipídios séricos.....	77
Figura 26 - Cuchel (2007): Níveis séricos de ALT ao longo do ensaio.....	78
Figura 27 - D'Erasmus (2017): Variações observadas com as combinações entre aférese de LDL e lomitapida	84
Figura 28 - Leipold (2017): Curvas de sobrevida estimadas para grupos com e sem lomitapida.....	88
Figura 29 - Leipold (2017): Expectativa de vida em função da eficácia e idade de início do tratamento ...	89
Figura 30 - D'Erasmus (2021): Níveis séricos de LDL-C em 108 meses.....	92
Figura 31 - Raal et al (2011): Benefícios da terapia hipolipemiante em pacientes com HFHo.....	94
Figura 32: Estrutura esquemática geral do modelo de lomitapida	101
Figura 33 - Raal (2011), modificado: Curva de sobrevida na HFHo sob tratamento hipolipemiante	105

Figura 34: Curvas de sobrevida ajustadas pela mortalidade geral da África do Sul	106
Figura 35: Estimativas calculadas de sobrevida de pacientes HoFH tratados com lomitapida vs. evolocumabe	107
Figura 36: Estimativa calculada do tempo para o primeiro ECM	108
Figura 37: Análise de sensibilidade determinística univariada da RICE (Tornado)	119
Figura 38: Análise de sensibilidade probabilística (5.000 iterações)	120

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i> (Colégio Americano de Cardiologia)
AHA	<i>American Heart Association</i> (Associação Americana do Coração)
AIT	Ataque isquêmico transitório
ALA	Ácido alfa-linolênico
ALT	Alanina aminotransferase (TGP - transaminase glutâmico-pirúvica)
ApoB	Apolipoproteína B
AST	Aspartato aminotransferase (= TGO - transaminase glutâmico-oxalacética)
AV	Anos de Vida
AVC	Acidente Vascular Cerebral [ou derrame]
CAC	Cálcio Arterial Coronariano
CTCC	<i>Cholesterol Treatment Trialists Collaboration</i> (Colaboração de Investigadores Clínicos no Tratamento de Colesterol)
CPK	Creatina fosfoquinase
CT	Colesterol Total
DA/SBC	Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia
DAC	Doença Arterial Coronariana
DASCV	Doença Aterosclerótica Cardiovascular
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
DHA	Ácido docosaexaenoico
DMT	Dose Máxima Tolerada
DP	Desvio Padrão
EA	Evento Adverso
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i> (Sociedade Europeia de Aterosclerose)
ECM	Eventos Cardiovasculares Maiores
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EP	Erro Padrão
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> (Sociedade Europeia de Cardiologia)
GAC	Grupo de análise completa
GI	Gastrointestinal
HDL-C	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia Familiar
HFHe	Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica
HFHo	Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica
HMG-CoA	Hidroximetilglutaril-coenzima A (redutase)
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i> (Modelo de Avaliação Homeostática)
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICER	Vide RICE
IMC	Índice de Massa Corporal
ITT	<i>Intention To Treat</i> (Intenção Para Tratar)
LDL-C	<i>Low-Density Lipoprotein - Cholesterol</i> (Colesterol de lipoproteína de baixa densidade)
LDLR	<i>Low-Density Lipoprotein Receptor</i> (Receptor de lipoproteína de baixa densidade)
LDLRAP1	<i>Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1</i> (Proteína adaptadora do receptor de lipoproteína de baixa densidade 1)
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i> (Última observação realizada)
LOWER	<i>Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry</i> (Registro Mundial de Avaliação Observacional da Lomitapida)
Lp (a)	Lipoproteína a
LSN	Limite Superior da Normalidade
MEV	Mudanças de Estilo de Vida
MTP	<i>Microsomal Triglyceride Transfer Protein</i> (Proteína de Transferência Microsomal de Triglicerídeos)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Riscos)
PCSK9	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
PICOT	Paciente, Intervenção, Comparador, Desfechos (<i>Outcomes</i>) e Tipo de Estudo
RICE	Razão Incremental de Custo-Efetividade (da sigla ICER – <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
INR	<i>International Normalized Ratio</i> (Razão Normalizada Internacional)
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SNC	Sistema Nervoso Central
TFH	Testes de função hepática
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética (AST – aspartato aminotransferase)
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica (ALT – alanina aminotransferase)
THL	Terapia Hipolipemiante

1) Apresentação da doença: Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

a) Colesterol e dislipidemias

A terminologia doença aterosclerótica é composta por um amplo espectro de entidades clínicas com envolvimento genético e ambiental. A exposição ao longo da vida a níveis elevados de colesterol e, particularmente, de sua fração LDL determinam um limiar a partir do qual a doença aterosclerótica se desenvolve. Assim, nas formas genéticas de dislipidemias, tais como a hipercolesterolemia familiar, a idade do aparecimento da doença aterosclerótica vai depender da carga cumulativa de exposição a níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e quanto mais precoce a exposição, maiores os níveis de LDL-C cumulativos e a presença de fatores de risco adicionais. Assim, parece lógico que reduções de colesterol, por mudanças no estilo de vida ou pelo uso de fármacos, apresentem inestimável benefício para a redução dos desfechos cardiovasculares na vida adulta³⁶.

Mesmo em indivíduos que não são portadores de uma doença genética associada à hiperlipidemia, quanto mais altos os níveis de LDL-C, maior é o risco de doença arterial coronariana (DAC), pois há correlação direta entre os níveis séricos de LDL-C e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Importantes trabalhos demonstraram o desenvolvimento da DAC nos pacientes sem doença prévia com níveis mais elevados de colesterol total ou LDL-C: o *Framingham Heart Study* (Wilson PW *et al.* 1998, *apud*¹⁴), o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) (Stamler J *et al.* 1986, *apud*¹⁴) e o *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (1984, *apud*¹⁴). Segundo o PCDT das Dislipidemias do Ministério da Saúde do Brasil, pode-se dizer que não existe um valor normal de LDL-C, mas valores acima de 100 mg/dL parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos.¹⁴

No que concerne à relação entre os níveis séricos de colesterol e o risco de doenças cardiovasculares, em 2019, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a Atualização da Diretriz de Hipercolesterolemia Familiar que recomendou as seguintes metas de LDL-C, conforme a categoria de risco de cada paciente³⁷:

Tabela 1 - Précoma (2019): Metas de controle do colesterol na prevenção das DCV ateroscleróticas

Risco	Sem hipolipemiantes	Com hipolipemiantes	
	Redução desejável	Meta de LDL-C	Meta de não-HDL-C
Muito alto	> 50%	< 50 mg/dL	< 80 mg/dL
Alto	> 50%	< 70 mg/dL	< 100 mg/dL
Intermediário	30-50%	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL
Baixo	> 30%	< 130 mg/dL	< 160 mg/dL

Obs.: LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; Não-HDL-C: colesterol não HDL

Para conhecer as definições aplicáveis às categorias de risco, vide Anexo 2

Fonte: ³⁷

As diretrizes brasileiras mencionadas no parágrafo anterior são menos rígidas do que aquelas recomendadas pela ESC/EAS (*European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*)²⁵, assim como aquelas da AHA/ACC (*American Heart Association/American College of Cardiology*)²⁶, que recomendam que as metas para os níveis séricos de LDL-C sejam:

- Inferiores a 116 mg/dL em indivíduos de baixo risco;
- Inferiores a 100 mg/dL em indivíduos de risco moderado;
- Inferiores a 70 mg/dL em indivíduos de alto risco;
- Inferiores a 55 mg/dL na prevenção secundária em indivíduos de alto risco;
- Inferiores a 40 mg/dL na prevenção secundária em indivíduos de alto risco que tenham

apresentado pelo menos dois eventos ateroscleróticos CV no prazo de 2 anos (não necessariamente o mesmo tipo de evento).

Em 2021, a publicação da SBC “*Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar*” afirmou: “*indivíduos com LDL-C elevado permanecem em alto risco cardiovascular e devem ser tratados de acordo com diretrizes aceitas, independentemente dos resultados dos testes genéticos*”.⁶ As diretrizes da ESC/EAS afirmam que os **indivíduos com HF são naturalmente considerados como pacientes de alto risco para doenças CV**, enquanto **aqueles com HF que também apresentam doença CV diagnosticada ou outro fator de risco importante já identificado são classificados como pacientes de muito alto risco**.²⁵

Estudos indicam que o processo aterosclerótico começa a se desenvolver na infância e, em alguns casos (como em mães com hipercolesterolemia), até mesmo na vida intrauterina. Estrias de gordura aparecem nesse período e podem se tornar, décadas depois, o substrato de episódios cardiovasculares agudos. Este é um fato amplamente conhecido há bastante tempo e nos faz pensar em como melhor conduzir a prevenção e triagem de potenciais pacientes em risco de desenvolver formas mais graves.^{38–41}

b) Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

A Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo) é uma doença genética ultrarrara, com padrão hereditário autossômico codominante, que apresenta, como principal característica, níveis muito altos de colesterol no sangue desde o nascimento, o que causa aterosclerose grave com consequente aumento dos riscos de IAM, AVC e morte prematura. As primeiras observações da HFHo foram feitas no século XVIII e sua relação com a aterosclerose foi sugerida pela primeira vez, em 1939, pelo médico Carl Muller.^{1,2}

A HFHo é a forma mais grave da hipercolesterolemia geneticamente herdada. Dependendo da natureza e da combinação entre os alelos envolvidos com as mutações, os pacientes com HFHo podem apresentar níveis de LDL-C sérico 6 a 8 vezes acima do valor da população normal, desde a infância⁶. Os níveis de LDL-C em indivíduos com HFHo não tratados estão geralmente acima de 500 mg/dL em adultos e de 420 mg/dL em crianças, podendo chegar a 1.160 mg/dL em adultos.^{3,4}

Como resultado dessa hipercolesterolemia exacerbada, pacientes com HFHo podem apresentar doenças cardiovasculares ateroscleróticas desde muito cedo, mesmo antes da adolescência. Sem tratamento, a maioria dos pacientes com níveis de LDL-C marcadamente elevados desenvolve aterosclerose antes dos 20 anos de idade e geralmente não sobrevive além dos 30 anos, enquanto os pacientes negativos para o LDLR (receptor de LDL) mais graves raramente sobrevivem além da segunda década de vida. A hipercolesterolemia familiar homozigótica é caracterizada por aterosclerose acelerada, afetando tipicamente a raiz da aorta, a carótida, a aorta descendente, a estenose aórtica supravalvar e as artérias íleo-femoral e renal. Essas manifestações geralmente ocorrem na primeira e segunda décadas de vida⁵. Tais complicações causam um risco significativo à sobrevida, perda da qualidade de vida e custos significativos para a manutenção da saúde.

No entanto, quando o diagnóstico é feito e o tratamento é iniciado, **o curso natural da doença aterosclerótica associada à HFHo pode ser modificado**.⁶ Estudos observacionais mostram que é possível mitigar o risco cardiovascular e aumentar a sobrevida livre de eventos de pacientes com HFHo com reduções robustas de LDL-C através de combinações de diversos medicamentos hipolipemiantes e/ou aférese de LDL.^{7,8}

No site *orphanet*, a HFHo é citada no Código Internacional de Doenças – 10ª Edição (CID-10) sob o código E78.0 – *Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias – Hipercolesterolemia pura*⁴². Nos EUA, foram criados novos códigos para se referir à HF, que são E78.01 – *Familiar hypercholesterolemia* e Z83.42 – *Family history of familial hypercholesterolemia*.⁴³

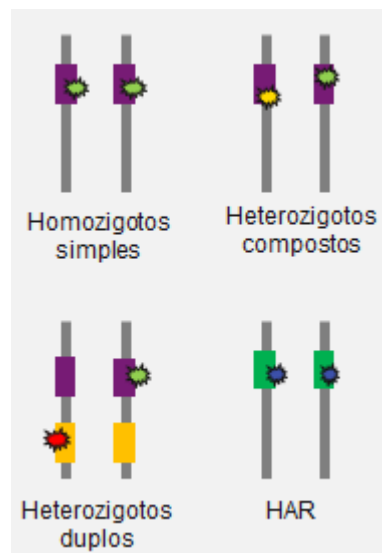
i) Mutações dos receptores de LDL-C na HFHo

A HF é expressa como um defeito genético codominante, sendo necessária apenas uma mutação genética para apresentar o fenótipo da hipercolesterolemia heterozigótica. O número de variantes genéticas relacionado ao defeito do receptor de LDL (LDLR) excede 2.300, contabilizado até o ano de 2018 por detecção genética em portadores de HF e validado em um banco de dados genético.¹¹

Figura 1: Variações na composição dos alelos na genética da HFHo

Definições das combinações possíveis entre alelos (genes) na HFHo:

- Homozigotos simples: 2 mutações idênticas em cada alelo (geralmente LDLR);
- Heterozigotos compostos: 2 mutações diferentes, uma em cada alelo;
- Heterozigotos duplos: 2 mutações diferentes em 2 genes diferentes;
- Hipercolesterolemia autossômica recessiva (HAR): 2 mutações em cada cópia do gene LDLRAP1 autossômico recessivo.



Fontes:^{5,44,45}

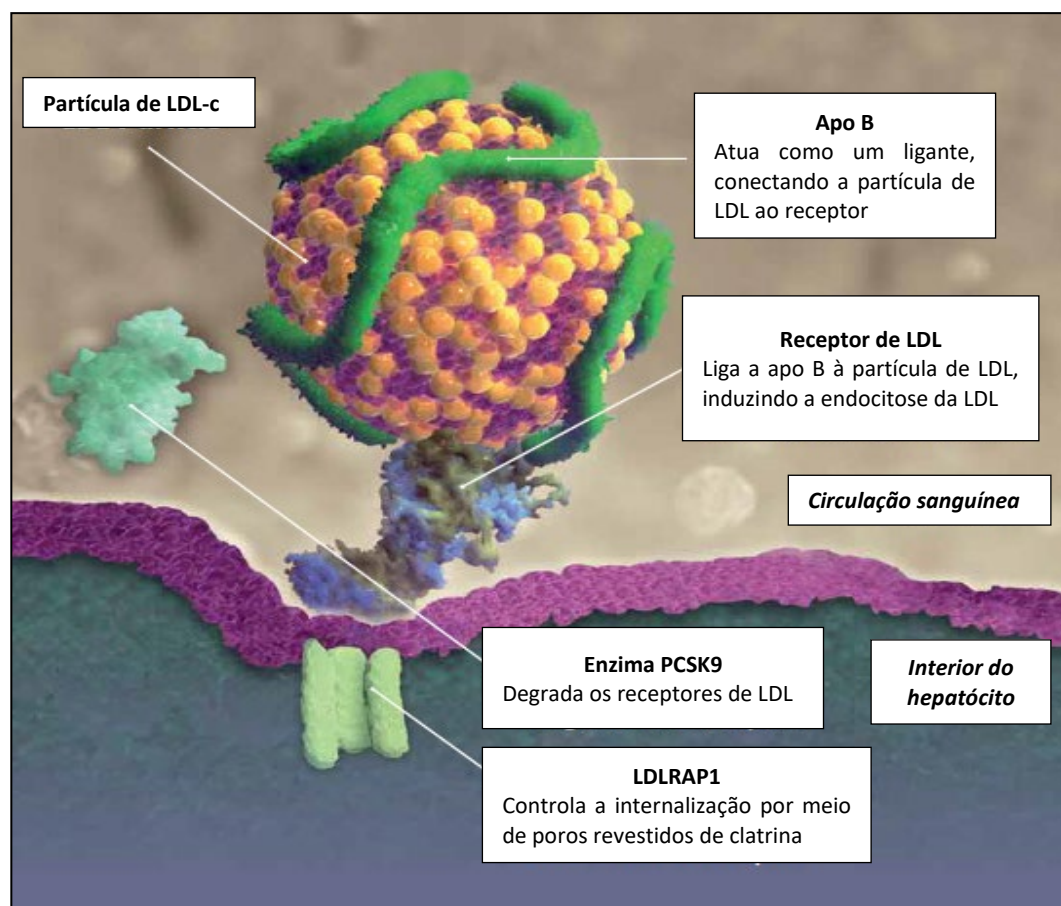
A HFHo origina-se da mutação em ambos os alelos de genes que expressam proteínas associadas ao metabolismo do LDL-C. Conforme pode ser observado na Figura 1, na Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica há mais de uma combinação possível entre os genes que estão envolvidos nas mutações, e é possível subdividir os tipos de HFHo em homozigotos simples (quando a mesma mutação afeta ambas as cópias do mesmo gene relacionado à HF, geralmente LDLR) ou heterozigotos compostos (quando mutações diferentes afetam ambas as cópias do mesmo gene relacionado à HF, geralmente LDLR). Outra forma menos comum é o heterozigoto duplo (quando mutações diferentes afetam dois genes diferentes relacionados à HF). No entanto, todas essas variações são definidas como HF homozigótica, pois duas mutações são herdadas, uma de cada genitor (pai e mãe), ambas patogênicas.⁴⁶

Em aproximadamente 90% dos casos, as mutações na HFHo envolvem os genes de LDLR²⁸. No entanto, também são observadas mutações em outros 3 genes envolvidos na via de LDLR: ApoB, PCSK9 e LDLRAP1 (as variantes patogênicas de LDLR, ApoB e PCSK9 são responsáveis pela hipercolesterolemia autossômica dominante e as mutações no LDLRAP1 são responsáveis pela hipercolesterolemia autossômica recessiva)⁴⁷. O LDLR está presente na superfície das células, particularmente nas células hepáticas, removendo partículas de LDL do plasma por endocitose (Figura 2).²⁰

A LDL representa a maior parte do colesterol presente no plasma e se liga ao LDLR da membrana celular através de dois ligantes da molécula de LDL, a Apolipoproteína (Apo) B-100 e a Apo E. Em indivíduos normais, o complexo formado pelo LDL e o LDLR é internalizado nos hepatócitos, no qual a LDL é degradada nos lisossomos, enquanto o LDLR pode ser reciclado, retornando para a membrana celular. Esse processo de retorno do LDLR à superfície pode se repetir até 150 vezes, aumentando a depuração de LDL e, conseqüentemente, reduzindo as concentrações plasmáticas de LDL-C. O fígado, por sua vez, secreta a *pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9* (PCSK9) que se liga ao LDLR e inibe este processo de reciclagem do LDLR para a membrana celular. Assim, a PCSK9 reduz o número de LDLR na

membrana plasmática, o que leva a um aumento do LDL-C sérico. Por sua vez, quando a PCSK9 é inibida, o número desses receptores nas membranas celulares aumenta e, consequentemente, a captação do LDL-C sérico é acelerada.²

Figura 2: Elementos envolvidos com a ligação do LDL na superfície de hepatócitos



Fonte: Amryt (produção interna)

A ausência de LDLR funcional, decorrente das mutações que são observadas nos pacientes com HFHo, são a causa da incapacidade para captar e metabolizar as partículas de LDL-C.⁴⁸ Os casos de mutação que levam à formação de LDLR denominado nulo ou negativo (referente a mutações que levam à formação de receptores com menos de 2% de atividade) apresentam maior gravidade, em comparação com mutações que levam à formação de LDLR denominados defeituosos (referente a mutações que levam à formação de receptores com até 30% de atividade). Essa gravidade está implicada com a baixa resposta às terapias hipolipemiantes disponíveis, entre elas estatinas, fibratos, ezetimiba e os inibidores de PCSK9, uma vez que essas terapias dependem da atividade residual do receptor de LDL para funcionar adequadamente.^{4,47} Por isso, o tratamento desses pacientes é particularmente desafiador, conforme será explicado no item 1)g) deste PTC).

A lomitapida é o **único medicamento aprovado** até o momento no Brasil cujo mecanismo de ação opera através de uma via que **não depende da funcionalidade do receptor de LDL**.

c) Epidemiologia da HFHo

A prevalência mundial exata da HFHo ainda é incerta. Pode-se atribuir essa incerteza a diversos fatores, como variações na distribuição geográfica dos casos, a existência do “efeito fundador”[‡], as dificuldades técnicas para identificar os casos e as diferentes expressões fenotípicas entre os portadores.

Aljenedil *et al.* (2020) relatam que, historicamente, a prevalência da HFHo tem sido apresentada como sendo de 1 caso por milhão de habitantes. Em alguns grupos, um efeito fundador leva a prevalências maiores, como o dos franco-canadenses da província de Quebec (1:275.000 ou 3,6 casos/milhão) e o dos *Afrikaners* § na África do Sul (1:30.000 ou 33 casos/milhão)⁴⁹. Os autores desta publicação relataram a existência de um registro nacional da HFHo que tem 79 casos identificados no Canadá, permitindo estimar que a prevalência da doença seja de 2,1 casos por milhão de habitantes naquele país**, já considerando o grupo de franco-canadenses⁴⁹ (cálculo nosso).

Para a HFHo molecularmente definida^{††} (cerca de metade não atende aos critérios clínicos), a prevalência pode chegar a 1:300.000.⁴⁴ De acordo com Raal *et al.* (2016), estudos epidemiológicos e genéticos recentes mostraram que a população de pacientes com HFHo é muito mais diversificada em termos de idade, níveis de LDL-C e etiologia genética do que se pensava anteriormente. Um alto grau de variabilidade na prevalência também foi observado na resposta à terapia hipolipemiante e entre a funcionalidade do LDLR, idade do paciente e níveis de LDL-C. Pacientes com disfunção de LDLR mais grave (ou seja, receptor-negativo) apresentaram níveis séricos de LDL-C que tendiam a se agrupar em uma faixa mais alta do que pacientes com função de LDLR residual. No entanto, os pacientes de ambos os grupos exibiram uma ampla gama de níveis de LDL-C, particularmente durante o tratamento com terapia hipolipemiante. A fonte da variabilidade no fenótipo é desconhecida, mas provavelmente é multifatorial, envolvendo múltiplos genes e fatores ambientais.⁵⁰

Assim, o número potencial de pacientes que realmente precisarão de um tratamento hipolipemiante de alta potência pode ser menor do que o estimado pelo cálculo matemático com base na população total e prevalência.

A baixa prevalência da HFHo e a sua relevância no contexto das doenças CV já são conhecidas há muito tempo. Em outubro de 1997, a Organização Mundial da Saúde publicou os resultados de uma reunião de especialistas em HF para “*apresentar as informações mais recentes sobre o que poderia ser feito para ajudar os 10 milhões de indivíduos com HFHe e os 5.000 pacientes com HFHo em todo o mundo* (grifo nosso) *a evitar a morte precoce por causas cardiovasculares*”.⁵¹

Um estudo realizado por Alves *et al.* (2020) avaliou de forma retrospectiva os aspectos clínicos, fenotípicos e moleculares da HFHo em adultos e crianças de 8 países ibero-americanos (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Portugal, Espanha e Uruguai). Destes, 134 indivíduos apresentavam o fenótipo de HFHo, dos quais 71 eram adultos com idades de 39,3 ± 15,8 anos e 63 crianças com idades entre 8,8 ± 4,0 anos. O teste genético foi aplicado a 129 indivíduos de todos os países, determinando-se que 91% eram homozigotos (heterozigóticos compostos ou verdadeiros– vide item 0 deste PTC). Nesta amostragem, 25 indivíduos (18,3%) eram brasileiros.⁵²

‡ Efeito fundador é uma manifestação fenotípica derivada de uma baixa diversidade genética que ocorre quando uma população descende de um pequeno número de ancestrais colonizadores.

§ *Afrikaners* são um grupo étnico da África do Sul, descendentes de colonos provenientes principalmente da Holanda (35%), Alemanha (34%), França (13%), Grã-Bretanha e outros.

** Aproximadamente 38 milhões de habitantes em 2020, segundo o site <https://www.worldometers.info/world-population/canada-population/>

†† O termo “molecularmente definida” refere-se à identificação de genes mutantes para os receptores de LDL, com ou sem expressão fenotípica

Na avaliação realizada pela CONITEC para o pedido de incorporação do evolocumabe no tratamento da HFHo (Relatório de Recomendação nº 381, de dezembro de 2018)⁵³, há menção sobre a possibilidade de que a prevalência da HFHo poderia variar de 1:300.000 até 1:1.000.000 de habitantes, citando dados ibero-americanos. No entanto, o mesmo relatório afirma que até aquele momento havia, concretamente, apenas 21 pacientes conhecidos no Brasil, número que permitiria estimar uma prevalência de 0,14 casos por milhão de habitantes (cálculo nosso, considerando a existência de 147,6 milhões de adultos no Brasil, em 2018⁵⁴) e não inclui a população <18 anos, o que pode implicar em superestimação da prevalência, pois cerca de 1/3 da população brasileira é composta por crianças e adolescentes.

Neste PTC, a prevalência assumida para a HFHo é de **1 caso por cada milhão de habitantes**, número que, de acordo com nossa análise, é o que mais se aproxima da estimativa de prevalência no Brasil. Nossa estimativa é corroborada pelos dados coletados pelo programa HipercolBrasil, que será apresentado na sequência deste capítulo.

Portanto, a HFHo é uma doença ultrarrara, pois a Portaria nº 199/2014¹⁰ define como doença rara aquela que atinge até 65 pessoas por 100.000 indivíduos (equivalente a 650 casos por milhão, versus 1 caso por milhão na HFHo). Cabe mencionar que, independentemente da discussão a respeito da prevalência da HFHo no Brasil, a Amryt está oferecendo os exames genéticos para confirmar a homozigose (vide Anexo 1), sem custo para o Governo Brasileiro, nos casos em que há diagnóstico clínico de HFHo (que é um limiar mais alto a ser cumprido). Este é mais um fator a ser considerado para garantir que a prevalência que estamos estimando de HFHo no Brasil se baseie em diagnóstico clínico e seja confirmada por teste genético, não apenas em teste genético, o qual aumentaria a prevalência de casos de HFHo e o consumo de lomitapida, se fosse utilizado de maneira indiscriminada.

i) HipercolBrasil

O HipercolBrasil é um programa de triagem genética em cascata de âmbito nacional que fornece triagem molecular de HF para probandos em risco e seus parentes de primeiro grau, coordenado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que está avaliando prospectivamente uma coorte de pacientes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar desde o ano 2011.

A triagem em cascata é considerada como a estratégia mais economicamente eficiente para o diagnóstico de HF com base na triagem de mutações em parentes de primeiro grau de indivíduos identificados molecularmente com HF (caso índice). Quando mutações são identificadas nestes parentes de primeiro grau eles são, então, tratados como novos casos índices. Na sequência, os parentes de primeiro grau destes novos casos índices são testados, e assim sucessivamente. A triagem em cascata tem sido usada em vários países (p.ex., Holanda, Noruega, Islândia, Suíça, Reino Unido e Espanha) como uma forma economicamente eficiente de identificar pacientes com HF.⁵⁵

O programa HipercolBrasil é direcionado a todos os tipos de HF, razão pela qual muitas de suas publicações não serão apresentadas aqui. Descreveremos apenas aquelas com referência a indivíduos identificados com HFHo e que demonstram o impacto desta doença na saúde.

Em 2015, Janes *et al.*, pesquisadores associados ao programa HipercolBrasil, publicaram os primeiros resultados de uma triagem em cascata genética sobre hipercolesterolemia familiar, realizada na cidade de São Paulo. De uma amostra de 248 casos-índice suspeitos, foram identificados 125 indivíduos (50,4%) com mutações relacionadas à HF. Desses casos-índice, 394 parentes foram identificados e incluídos na triagem em cascata, sendo encontradas mutações em 59,4% deles. No total de 519 indivíduos avaliados, foram encontrados 10 casos de homozigotos verdadeiros (8 em casos índices e 2 em parentes) e 1 heterozigoto composto. Nas discussões, os autores mencionam que ao usar taxas de prevalência de 1:200 a 1:500 para HF (sem discriminar He ou Ho), poderiam estimar que o número de casos de HF no Brasil

seria de 402.000 a 670.000 indivíduos^{‡‡}, mas menos de 1% desses casos estariam sendo diagnosticados e tratados, na prática.⁵⁶

Em 2016, Silva *et al.*, em uma nova publicação do programa HipercolBrasil, apresentaram os resultados de um estudo prospectivo aberto que acompanhou 818 indivíduos maiores de 15 anos durante um ano (a maioria deles provenientes do estudo de Jannes *et al.*⁵⁶). Novamente, este estudo não foi focado em HFHo, mas em todos os tipos de HF. Mesmo assim, é interessante mencionar que durante o acompanhamento ocorreram 47 eventos CV em toda a coorte, sendo 70% não fatais e 30% fatais (71,4% infarto do miocárdio, 21,4% insuficiência cardíaca congestiva e 7,1% acidente vascular cerebral isquêmico).⁵⁷

Entre 2017 e 2019, foram incluídos 595 indivíduos de 11 pequenas cidades brasileiras (até 60.000 habitantes) que apresentavam níveis elevados de colesterol sérico por avaliação laboratorial e que posteriormente foram submetidos a testes genéticos. As cidades foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios: 1) cidades com suspeita de efeito fundador (4 cidades); 2) cidades de regiões com altas taxas de infarto precoce do miocárdio, conforme descrito pelo banco de dados do SUS (2 cidades); e 3) cidades geograficamente próximas de outras cidades com alta prevalência de indivíduos com HF (5 cidades). O desenho do estudo não teve como objetivo identificar conclusivamente a prevalência, mas sim obter dados sobre o sistema de rastreamento em cascata em indivíduos com suspeita de efeito fundador. O resultado foi que 109 casos-índice foram sequenciados. Eles identificaram 36 casos-índice com uma variante patogênica ou provavelmente patogênica para HF e 240 parentes de primeiro grau afetados. Apenas seis pacientes desta população foram identificados como homozigotos⁵⁸.

Em 2019, durante uma apresentação de pesquisadores do HipercolBrasil no XVIII Congresso Brasileiro de Aterosclerose da SBC, foram apresentados números que atualizaram a casuística de indivíduos diagnosticados com HFHo (Figura 3). Embora os dados não tenham sido publicados, foi dada autorização, pela coordenadora do HipercolBrasil, Dra. Cinthia Jannes, para apresentação dos dados abaixo:

- 1.837 casos índices de HF foram genotipados, sendo 516 deles identificados como portadores de mutações patogênicas;
- 3.189 parentes de primeiro grau dos casos índices foram triados, sendo 1.540 deles identificados como portadores de mutações patogênicas de HF;
- 47 indivíduos foram identificados como tendo HFHo (incluindo crianças e adultos), sendo:
 - 32 homozigotos simples/verdadeiros;
 - 14 heterozigotos compostos em trans^{§§};
 - 20 heterozigotos compostos em cis;
 - 1 heterozigoto duplo.

O programa HipercolBrasil continua em atividade e mais informações podem ser obtidas através do site <https://www.hipercolbrasil.com.br/>.

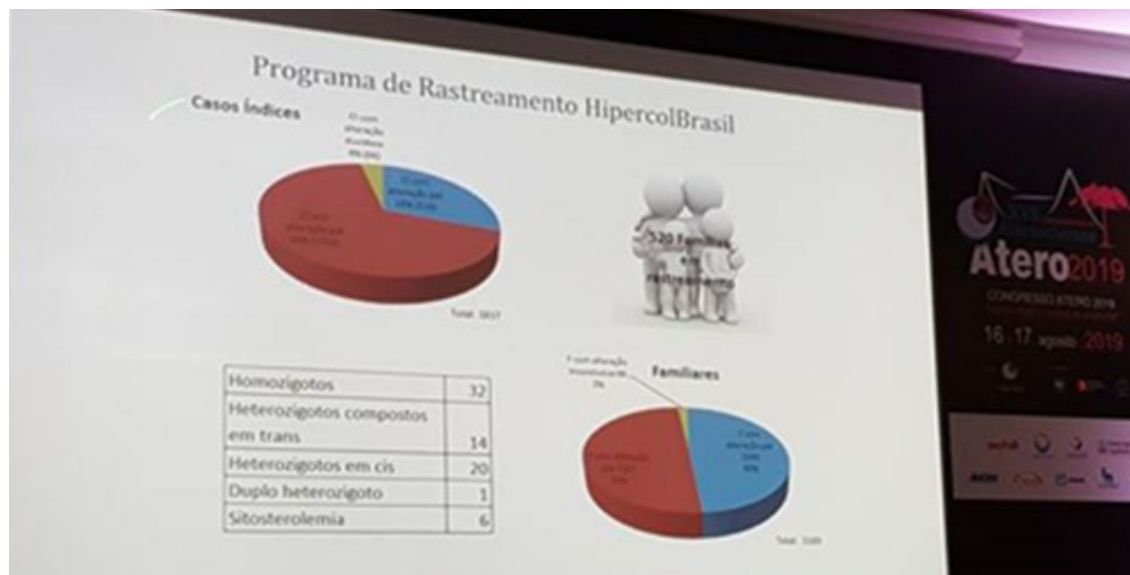
Portanto, através de todos os dados aqui apresentados, utilizando o número de 47 indivíduos com HFHo apresentados pela Figura 3 (que inclui os 25 pacientes do estudo Ibero-americano de 2020) durante o tempo de existência do HipercolBrasil (cerca de 10-11 anos), e considerando que as áreas com alta probabilidade de efeito fundador já tenham sido triadas, é possível calcular que a taxa de HFHo já identificada representa 0,22 casos por milhão de habitantes (considerando 212 milhões de habitantes como a população brasileira atual). Obviamente, esse número não pretende ser considerado como a prevalência de HFHo no Brasil, mas acreditamos que esses números permitem concluir que a prevalência

^{‡‡} Números calculados a partir de uma população brasileira total de 201 milhões de habitantes no momento da publicação

^{§§} Heterozigotos compostos “trans” significa que os genes mutantes estão em cromossomos diferentes do par de homólogos, enquanto o termo “cis” significa que os dois genes mutantes estão no mesmo cromossomo. Heterozigotos compostos trans são pacientes com HFHo, enquanto cis não são.

de HFHo no Brasil não é superior a **1 caso de HFHo por milhão de habitantes**, enquanto dados objetivos e bem coletados do Brasil não estiverem disponíveis.

Figura 3: Imagem de apresentação no programa HipercolBrasil, em 2019



Fonte: fotografia obtida por um funcionário do departamento médico da Amryt participante do XVIII Congresso Brasileiro de Aterosclerose (aqui utilizada com autorização da apresentadora, Dra. Cinthia Jannes).

d) Diagnóstico

O diagnóstico da HFHo se baseia em aspectos fenotípicos (altos níveis de LDL-C, presença de sinais físicos da hipercolesterolemia e precocidade da doença coronariana no paciente ou em seus familiares), assim como no diagnóstico genético. A doença geralmente é subdiagnosticada e subtratada, o que contribui para formas mais graves de apresentação clínica da doença aterosclerótica⁵⁹. A história natural da HFHo está associada principalmente à doença arterial coronariana prematura, com desfechos cardiovasculares ou necessidade de revascularização nas duas primeiras décadas de vida.⁴

A Tabela 2 mostra os critérios para diagnóstico da HFHo segundo a “Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021”, os quais são relevantes para a indicação de novas terapias farmacológicas.⁶

Tabela 2 - Izar (2021): Critérios para diagnóstico da HFHo

Confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes LDLR, APOB, PCSK9 ou no locus do gene LDLRAP1
OU
LDL-C acima de 500 mg/dL (não tratado) ou acima de 300 mg/dL em pacientes tratados mais algum dos seguintes critérios:
Xantomas tendinosos ou cutâneos antes dos 10 anos de idade
OU
Valores de LDL-C elevados consistentes com HF heterozigótica em ambos os pais (exceto no caso de hipercolesterolemia autossômica recessiva)

Obs.: LDLR = Receptor da LDL; ApoB = apolipoproteína B; PCSK9 = pró-proteína convertase subtilisina/kexina 9; LDLRAP1 = proteína adaptadora do receptor da LDL 1. Os valores de LDL-C são apenas indicativos de HF homozigótica, mas devem ser considerados valores menores para o diagnóstico de heterozigotos compostos ou duplos, na presença de outros critérios.

Fonte: ⁶

A HF pode se apresentar clinicamente em suas formas mais graves com a presença de xantomas *** e xantelasmas^{†††} (Figura 4), além do arco corneano (mais comum). Com base nestes achados físicos, o médico norueguês Carl Muller foi pioneiro em relacionar a hipercolesterolemia como uma doença genética associada com manifestações clínicas da doença coronariana, uma condição que somente seria mais bem descrita do ponto de vista genético, três décadas mais tarde.⁶⁰

O diagnóstico da HFHo começa com a identificação fenotípica através de níveis muito altos de LDL-C, histórico familiar, sinais físicos e/ou patognomônicos e/ou ocorrência de eventos cardiovasculares em idades precoces. A confirmação diagnóstica se dá pelos achados genéticos da presença de dois alelos mutantes nos genes LDLR, APOB, PSCK9, ou no locus do gene LDLRAP1.

No âmbito do SUS, os indivíduos atendidos nos centros de atenção especializados e diagnosticados com HFHo poderão, conforme mencionado no Anexo 1 deste PTC, ter seu teste genético custeado pela Amryt, o que permitirá a confirmação genética do diagnóstico clínico da HFHo sem agregar custos referentes a esse exame e garantindo que a lomitapida seja usada de forma racional.

Figura 4: Imagens de múltiplos xantomas em um paciente com HFHo



Obs.: a = dedos; b = pés, calcanhares e tendão de Aquiles; c = cotovelos; d = nádegas

Fonte das imagens: ⁶¹

*** Xantoma é um depósito de matéria gordurosa e colesterol que podem surgir em qualquer parte do corpo, com mais frequência nos joelhos, mãos, pés, coxas, glúteos e tendões. Os xantelasmas são mais comuns nas pálpebras e nem sempre estão associados a deficiências no metabolismo de gorduras.

††† Xantelasma é um pequeno depósito de gordura e colesterol que ocorre logo abaixo da superfície da pele, especialmente ao redor dos olhos. É relativamente comum e afeta principalmente adultos

O PCDT de Dislipidemia publicado pelo Ministério da Saúde em 2020¹⁴ apresenta um outro sistema de critérios e escores para identificação de casos de HF, sugerido pela Organização Mundial da Saúde. No entanto, esse sistema está restrito à identificação da HFHe, pois não adiciona critérios clínicos específicos para o diagnóstico de HFHo, nem a confirmação por genotipagem dos indivíduos com diagnóstico clínico, entre outras diferenças. Desta forma, respeitosamente sugerimos que sejam adotados os critérios apresentados pela SBC na sua *Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021*⁶ (Tabela 2). O Anexo 1 deste PTC apresenta uma proposta da Amryt para custear a realização dos exames genéticos necessários à confirmação das mutações características da HFHo.

e) Fatores de Risco

Indivíduos com HFHo já são, por sua própria condição, pacientes de alto ou muito alto risco para doenças ateroscleróticas cardiovasculares que são proporcionais aos seus níveis séricos de LDL-C e ao tempo de exposição aos altos níveis de LDL-C característicos dessa patologia. No entanto, esse risco pode ser ainda maior quando os pacientes apresentam fatores de risco adicionais.

No Anexo 2 discutimos os fatores de risco e as definições adotadas pela SBC²⁴ e ESC/EAS²⁵ para atribuir riscos CV aos pacientes com dislipidemia, mas enfatizamos que essas definições são aplicáveis a todos os tipos de dislipidemia e, na verdade, **todos os pacientes com HFHo são sempre classificados nas categorias de risco alto ou muito alto.**

f) Carga de doença da HFHo

Provavelmente devido ao caráter ultrarraro da HFHo, não foram encontradas publicações específicas relativas ao custo desta doença. No entanto, com relação à HFHe, há algumas informações sobre o tema, que serão descritas neste capítulo. Devido ao fato de que os pacientes com HFHo apresentam níveis de LDL-C muito mais elevados do que a HFHe (que é a maioria dos casos de HF), é possível afirmar que a carga médica, econômica e social da HFHo é maior do que será aqui apresentada.

Os impactos médico, econômico e social da HF são muito significativos, mas a percepção de tais impactos está diluída em meio à prevalência elevada de dislipidemias e doenças CV na população em geral, mas há uma diferença importante a ser considerada: enquanto medidas habituais de controle da dislipidemia podem ter sucesso na população que não é portadora de hipercolesterolemia familiar, essas medidas podem ser insuficientes nos portadores e quase certamente serão ineficazes nos pacientes com HFHo.

Entre as doenças genéticas, de acordo com a publicação de Wilemon *et al.* (2020), a HF é a mais comumente associada a risco de óbito no mundo, mas é subdiagnosticada e subtratada, o que faz com que o primeiro sintoma dessa doença possa ser um infarto do miocárdio ou morte súbita do portador ainda jovem.⁵⁹ Um estudo de Knowles *et al.* (2014) identificou que a HF foi responsável por aproximadamente 5% (cerca de 13.000) de todos os infartos do miocárdio em norte-americanos com menos de 60 anos, mostrando um risco 20 vezes maior para doenças CV nos portadores em comparação com a população em geral.⁶²

Beheshti *et al.* (2020) afirmam que a prevalência de doenças CV em indivíduos portadores de HF é 10 vezes maior do que aquela observada na população em geral e 20 vezes maior quando se avaliam os eventos CV em idade precoce. Por último, entre os indivíduos com HF e hipercolesterolemia grave, a frequência de doenças cardíacas isquêmicas é 23 vezes maior do que a observada na população em geral.⁶³

Dado o risco extremamente alto de início precoce de DASCVs graves e sua rápida progressão desde o nascimento, esses números são muito maiores na HFHo.⁵

Ferrara *et al.*, em uma publicação na revista PLoS ONE de 2021, apresentaram uma revisão da literatura para avaliar o impacto econômico da hipercolesterolemia familiar (HF), hipercolesterolemia não-familiar (não-HF) e da dislipidemia mista (DM). Com uma busca por publicações no período entre 2010 e setembro

de 2020, os autores recuperaram 1.260 estudos no início, mas apenas 8 atenderam aos critérios de inclusão, incluindo um elaborado no Brasil. Todos os estudos foram de desenho observacional, estimando a carga econômica das DCVs, mas apenas 4 deles referem-se à HF, os quais serão apresentados a seguir⁶⁴:

- Balbay (2019), em um estudo desenvolvido na Turquia, afirma que em uma população de alto risco para DCV com 1,9 milhão de indivíduos, o grupo HF é estimado em 205.557 adultos. Em 2035, os custos diretos em saúde chegarão a US\$ 40 milhões e os custos indiretos serão de US\$ 83 milhões. Estimaram que medidas de controle do LDL-C poderiam gerar economias de US\$ 691 milhões no período entre 2015 e 2035.
- Patel (2019) realizaram um estudo com dados de mundo real nos EUA. Devido ao grau de detalhamento deste estudo, optamos por descrevê-lo na íntegra, a seguir.
- Bahia (2018), em um estudo realizado no Brasil, identificou que nas 245.981 internações anuais relacionadas a DAC, estima-se que os custos diretos atribuíveis à HF devem variar entre US\$ 17,65 milhões (com uma prevalência de 0,4% para a HF) e 31,45 milhões (prevalência de 0,73%) por ano.
- Besa-Cruz (2018), no México, estimou que os pacientes adultos (idade >18 anos) com diagnóstico de HF geraram uma média de custos anuais de US\$ 259,2 milhões.

Patel *et al.* (2019) realizaram um estudo observacional retrospectivo, com dados de mundo real, para comparar pacientes portadores de hiperlipidemia com e sem HF (sem distinguir homo de heterozigóticos). Para esse estudo, os autores coletaram dados de registros eletrônicos da organização norte-americana de saúde *Geisinger Health System*^{§§§}, entre janeiro de 2000 e agosto de 2016, obtendo 1,18 milhões de registros de indivíduos adultos (idade ≥18 e <85 anos de idade). Através dos registros, os autores conseguiram isolar os registros de indivíduos portadores de hiperlipidemia e de portadores de HF, através da aplicação de algoritmos de identificação. Foram identificados 237.903 indivíduos como portadores de hiperlipidemia, com uma média dos níveis de LDL-C de 110 mg/dL (máximo de 137 mg/dL), e os registros desses pacientes foram avaliados retrospectivamente por um período de 10 anos.⁶⁵

A comparação entre indivíduos com e sem HF mostrou que paciente com HF apresentaram maiores taxas de eventos de infarto do miocárdio (14,77% vs. 8,33%, $p<0,0001$), insuficiência cardíaca (11,82% vs. 10,50%, $p<0,0001$) e maiores riscos para ECM (OR 4,02; IC95% 3,88 a 4,16; $p<0,0001$), mortalidade (OR 1,20; IC95% 1,15 a 1,26; $p<0,0001$) e custo anual (razão da taxa de incidência 1,30; IC95% 1,28 a 1,33; $p<0,0001$).⁶⁵ A Tabela 3 mostra que a população com HF apresenta uma saúde mais comprometida do que a população de comparação com hiperlipidemia não HF.

Os autores deste estudo também observaram que apenas 79% dos indivíduos com HF estava em tratamento com estatinas e apenas 42% usavam estatinas de alta potência (doses diárias ≥ 20 mg de rosuvastatina ou 40 mg de atorvastatina). Além de medicamentos para dislipidemias, os pacientes com HF também apresentavam maior consumo de diversos outros medicamentos de ação no sistema cardiovascular, como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores de enzima conversora de angiotensina, diuréticos, agentes antiplaquetários e anticoagulantes, quando comparados aos pacientes com dislipidemia, mas sem HF ($p<0,0001$).⁶⁵

Ainda tratando do estudo elaborado por Patel *et al.* (2019), os autores coletaram os dados de custos e identificaram que as medianas de custos anuais totais são bem mais elevadas para pacientes com HF em relação aos indivíduos com hiperlipidemia não HF (Tabela 3).⁶⁵

As referências de cada artigo apresentado neste documento foram suprimidas em função de representarem *apud* (citação de citação) do artigo de Ferrara *et al.* (2021)

§§§ <https://www.geisinger.org/>

Tabela 3 Patel (2019): Comparação univariada entre coortes com e sem HF

Indicador	Coorte com HF		Coorte sem HF		p
	n	%	n	%	
Números totais	32.613	13,71%	205.290	86,29%	
Hipertensão	21.318	65,37%	133.137	64,85%	0,07
Doença renal	5.659	17,35%	30.958	15,08%	<0,0001
Câncer	5.938	18,21%	37.488	18,16%	0,82
Angina	2.446	7,5%	7.354	3,58%	<0,0001
Infarto do miocárdio	4.817	14,77%	17.092	8,33%	<0,0001
Insuficiência cardíaca	3.854	11,82%	21.557	10,50%	<0,0001
ECM	9.202	28,22%	40.832	19,89%	<0,0001
AVC isquêmico	2.118	6,49%	13.044	6,35%	0,33
Arritmias ventriculares	1.701	5,22%	9.710	4,73%	=0,0001
Intervenção coronariana percutânea	3.086	9,46%	8.150	3,97%	<0,001
By-pass arterial coronariano	2.488	7,63%	10.427	5,08%	<0,0001
Implantação de cardioversor	577	1,77%	2.857	1,39	<0,0001

Obs.: ECM = Eventos Cardiovasculares Maiores (indicador composto por morte, infarto do miocárdio e intervenções coronarianas como angioplastias e *by-pass*); pacientes com HF incluíam as formas homo e heterozigóticas.

Fonte: ⁶⁵

As diferenças foram observadas ao longo do período de 2005 até 2015 e parecem estar progressivamente se expandindo. Usando uma análise multivariada com base em pesos de tratamento, a presença da HF foi associada a um custo 1,30 vezes mais elevado no grupo HF em relação ao grupo não-HF, conforme pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4 Patel (2019): Comparação de custos anuais entre pacientes com e sem HF

Ano	Com HF		Sem HF	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR
2005	810	1.914	687	1.586
2006	852	2.048	724	1.697
2007	902	2.186	752	1.818
2008	920	2.210	790	1.868
2009	983	2.461	847	2.070
2010	1.043	2.680	874	2.184
2011	1.044	2.627	867	2.153
2012	1.063	2.989	907	2.439
2013	1.166	3.370	974	2.737
2014	1.294	4.028	1.093	3.116
2015	1.307	3.818	1.005	2.846
Total ajustado	17.071	43.024	11.178	30.876

Obs.: valores médios anuais por paciente em US\$; HF = hipercolesterolemia familiar (homo e heterozigótica); IQR = intervalo interquartis; todas as diferenças mostraram valor de $p < 0,0001$

Fonte: ⁶⁵

Para observar os custos de DCV no cenário do SUS, elaboramos uma coleta de dados a partir de fontes abertas do DATASUS para obter registros de hospitalização por eventos cardiovasculares no ano de 2020, cujos resultados são apresentados na Tabela 5. Uma vez que os registros do DATASUS não permitem identificar os casos suspeitos de hipercolesterolemia familiar, limitamo-nos a informar a frequência e os custos dos eventos cardiovasculares, dos quais uma parcela pode estar associada aos efeitos da HF.

A metodologia utilizada para a elaboração da Tabela 5 consistiu nas seguintes etapas:

- Após acesso ao site⁶⁶ do DATASUS, importamos as bases de dados de domínio público da produção hospitalar de todo o Brasil (SIHSUS), referentes ao ano 2020 (referência mencionada ao final da tabela);
- Esses dados, importados no formato nativo do DATASUS, foram submetidos aos processamentos intermediários necessários para a obtenção de arquivos dos quais fosse possível extrair informações através de ferramentas SQL (*Structured Query Language*, ou “Linguagem de Consulta Estruturada”) e transferidos para um servidor de processamento em nuvem na AWS – *Amazon Web Service*;
- Utilizando esses serviços e aplicativos, foi possível selecionar os itens da CID-10 desejados e obter os valores apresentados na Tabela 5.

O número de pacientes foi estimado pela combinação de dados relativos à localização geográfica do indivíduo (CEP), data de nascimento, raça e sexo, assumindo-se a hipótese de que combinação desses dados seja suficiente para realizar uma contagem distinta de possíveis identidades únicas.

Ainda que essa metodologia seja passível de críticas, o principal objetivo desta tabela foi relacionar o número de AIHs e o custo médio por evento associado com cada CID-10 analisado. Pelo volume de dados processados, acreditamos que a possível taxa de erros não será tão relevante a ponto de invalidar os resultados obtidos.

Tabela 5: Dados de internações por causas cardiovasculares no SUS em 2020

CID - 10	DESCRIÇÃO	N pacientes	N AIHs	TMI	Mediana	Média	DP
E780	Hipercolesterolemia pura	2	2	2,0	R\$ 4.828,21	R\$ 4.828,21	R\$ 324,71
E782	Hiperlipidemia mista	2	2	0,5	R\$ 7.709,37	R\$ 7.709,37	R\$ 4.399,29
Todos os CIDs relacionados com hiperlipidemias		4	4				
I200	Angina instável	30.313	33.089	3,4	R\$ 6.691,53	R\$ 7.775,66	R\$ 4.017,08
I201	Angina <i>pectoris</i> com espasmo documentado	172	177	3,1	R\$ 6.170,76	R\$ 6.762,42	R\$ 2.875,67
I208	Outras formas de angina <i>pectoris</i>	2.239	2.328	3,8	R\$ 6.665,88	R\$ 7.234,66	R\$ 3.063,96
I209	Angina <i>pectoris</i> , não especificada	8.404	9.237	2,5	R\$ 5.820,54	R\$ 6.921,47	R\$ 3.573,24
Todos os CIDs relacionados com angina <i>pectoris</i>		41.128	44.831		R\$ 6.524,00	R\$ 7.567,79	R\$ 3.896,35
I210	Infarto agudo transmural da parede anterior do miocárdio	7.328	7.885	3,2	R\$ 6.633,10	R\$ 7.250,56	R\$ 3.253,58
I211	Infarto agudo transmural da parede inferior do miocárdio	3.057	3.352	3,2	R\$ 6.642,95	R\$ 7.257,34	R\$ 2.855,71
I212	Infarto agudo transmural do miocárdio de outras localizações	583	623	3,6	R\$ 6.690,28	R\$ 7.648,33	R\$ 4.266,63
I213	Infarto agudo transmural do miocárdio, de localização não especificada	877	956	4,3	R\$ 6.977,60	R\$ 7.955,19	R\$ 3.840,29
I214	Infarto agudo subendocárdico do miocárdio	1.861	1.997	3,7	R\$ 6.633,09	R\$ 7.398,15	R\$ 3.074,60
I219	Infarto agudo do miocárdio não especificado	27.763	30.424	3,5	R\$ 6.828,55	R\$ 7.609,12	R\$ 3.494,95
I220	Infarto do miocárdio recorrente da parede anterior	178	187	2,3	R\$ 7.126,80	R\$ 7.294,82	R\$ 1.983,74
I221	Infarto do miocárdio recorrente da parede inferior	149	155	3,3	R\$ 6.965,18	R\$ 7.305,10	R\$ 2.568,70
I228	Infarto do miocárdio recorrente de outras localizações	89	89	3,9	R\$ 6.852,24	R\$ 8.138,64	R\$ 4.277,51
I229	Infarto do miocárdio recorrente de localização não especificada	176	186	4,1	R\$ 6.479,24	R\$ 7.893,06	R\$ 4.543,92
I238	Outras complicações atuais após infarto agudo do miocárdio	6	6	3,2	R\$ 7.043,30	R\$ 9.995,12	R\$ 7.453,57
I248	Outras formas de doença isquêmica aguda do coração	2.400	2.589	2,5	R\$ 7.524,00	R\$ 8.680,20	R\$ 4.522,33
I249	Doença isquêmica aguda do coração não especificada	476	484	4,7	R\$ 8.044,31	R\$ 8.875,00	R\$ 4.966,68
Todos os CIDs relacionados com infarto do miocárdio		44.943	48.933		R\$ 6.813,36	R\$ 7.596,07	R\$ 3.513,08
I250	Doença cardiovascular aterosclerótica, descrita desta maneira	1.539	1.583	3,7	R\$ 7.657,58	R\$ 8.658,84	R\$ 4.151,86
I251	Doença aterosclerótica do coração	3.918	4.088	3,6	R\$ 7.322,42	R\$ 8.252,64	R\$ 4.149,10
I252	Infarto antigo do miocárdio	170	178	4,0	R\$ 7.491,64	R\$ 8.524,50	R\$ 3.976,31
I255	Miocardiopatia isquêmica	1.205	1.249	5,3	R\$ 10.318,23	R\$ 9.791,75	R\$ 4.301,60
I256	Isquemia miocárdica silenciosa	29	29	4,3	R\$ 7.060,96	R\$ 7.760,62	R\$ 3.928,99

PTC – Parecer Técnico-Científico sobre a lomitapida no tratamento da HFHo

CID - 10	DESCRIÇÃO	N pacientes	N AIHs	TMI	Mediana	Média	DP
I258	Outras formas de doença isquêmica crônica do coração	444	463	5,4	R\$ 7.583,44	R\$ 9.219,02	R\$ 5.354,16
I259	Doença isquêmica crônica do coração não especificada	1.716	1.864	3,7	R\$ 6.645,36	R\$ 7.947,82	R\$ 4.365,80
Todos os CIDs relacionados a doenças isquêmicas cardíacas		9.021	9.454		R\$ 7.370,18	R\$ 8.450,90	R\$ 4.292,28
I461	Morte súbita (de origem) cardíaca, descrita desta forma	1	1	1,0		R\$ 6.666,16	NC
I500	Insuficiência cardíaca congestiva	160	161	7,6	R\$ 7.565,26	R\$ 8.642,34	R\$ 4.564,43
I501	Insuficiência ventricular esquerda	12	12	4,9	R\$ 5.275,35	R\$ 6.261,65	R\$ 2.180,72
I509	Insuficiência cardíaca não especificada	91	93	7,0	R\$ 7.696,07	R\$ 8.414,79	R\$ 3.370,02
Todos os CIDs relacionados a insuficiência cardíaca		263	266		R\$ 7.540,00	R\$ 8.434,91	R\$ 4.123,98
I638	Outros infartos cerebrais	1	1	3,0		R\$ 7.271,82	NC
I639	Infarto cerebral não especificado	2	2	2,0		R\$ 7.515,57	R\$ 1.750,46
I64	Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	5	5	13,4		R\$ 11.185,38	R\$ 3.826,45
I694	Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico	2	2	8,5		R\$ 10.925,23	R\$ 7.410,27
I700	Aterosclerose da aorta	1	1	2,0		R\$ 7.552,70	NC
I702	Aterosclerose das artérias das extremidades	9	9	4,8		R\$ 7.371,47	R\$ 1.553,16
I708	Aterosclerose de outras artérias	3	3	1,7		R\$ 5.587,01	R\$ 1.094,86
I739	Doenças vasculares periféricas não especificada	3	3	14,0		R\$ 7.317,48	R\$ 3.622,67
I771	Estenose de artéria	4	4	8,8		R\$ 9.470,28	R\$ 2.315,38
Z955	Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária	8	8	2,1		R\$ 5.564,97	R\$ 1.356,94

Obs.: AIH = Autorização para Internação Hospitalar; CID-10 = Código Internacional de Doenças – 10ª edição (versão utilizada pelo DATASUS); DP = Desvio-Padrão da média; N = número; NC = Não calculável (baixo número de amostras); TMI = tempo médio de internação (dias).

Fonte: ⁶⁷, com dados processados internamente (vide metodologia abaixo).

Sabemos que os dados apresentados na Tabela 5 não são, *a priori*, diretamente correlacionáveis com a HFHo, por agregarem dados de doenças cardiovasculares de diversas etiologias. No entanto, considerando que o financiamento do SUS envolve o pagamento da assistência através de pacotes de procedimentos, acreditamos que o grau de variabilidade dos resultados poderia mostrar valores de custos ainda maiores se fosse possível isolar os casos de pacientes com HFHo, cujo grau de comprometimento aterosclerótico do leito arterial é sabidamente muito elevado. A favor dessa hipótese há de se considerar, ainda, que os dados disponibilizados pelo sistema DATASUS não permitem uma busca adequada por dados longitudinais, o que não favorece a inclusão de custos por reinternações e tratamentos ambulatoriais. Por último, não dispomos de dados relativos aos custos indiretos que, em função das DCVs, levam à incapacitação precoce dos pacientes, ao envolvimento de cuidadores e a custos previdenciários, apenas para citar alguns exemplos.

No cenário do SUS, em 2016 Barrella Neto *et al.* apresentaram um estudo denominado “*Estimativa dos custos das hospitalizações atribuíveis à hipercolesterolemia familiar no sistema público de saúde brasileiro no período de 2012 a 2014*” em uma sessão de temas livres de Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia. O objetivo do estudo foi estimar o impacto da HF (sem distinção entre He e Ho) nas hospitalizações por DAC na rede pública de saúde brasileira através da metodologia do risco atribuível populacional e dados de custos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). Utilizando dados de todas as hospitalizações de indivíduos com idade ≥ 20 anos no SUS, os autores identificaram as internações com diagnósticos principais relacionados à DAC de possível origem aterosclerótica (CID-10 I20 a I25). Para estimar os casos relacionados com a HF, os autores atribuíram dados internacionais de prevalência (0,4% e 0,73%)* e de risco relativo (RR=8,56) aos desfechos de interesse, através dos dados disponíveis. Partindo de um total de 246.607 internações/ano por DAC, 7.249 a 12.915 seriam atribuíveis à HF, assumindo as prevalências de 0,4 ou 0,73%, respectivamente. Os custos totais por ano das internações por DAC no SUS, considerando ambos os sexos e todas as idades, somariam R\$ 986.951.285, sendo possível atribuir R\$ 29.053.500 a R\$ 51.764.175 à presença de HF. O custo médio por caso seria de R\$ 4.008. Nas conclusões deste trabalho, os autores citam que foi estimado que 2,9% a 5,2% dos custos com DAC no SUS estariam relacionadas à HF nesse montante, e sugerem que se façam estudos de prevalência e tratamento locais para minimizar o impacto clínico e econômico da HF no Brasil.⁶⁸

g) Tratamento da HFHo

A pedra fundamental no tratamento da HFHo é a busca pela máxima redução possível dos níveis de LDL-C sérico em pacientes com a doença, considerando que há farta evidência sobre a relação entre níveis elevados de LDL-C e a aterosclerose, especialmente quando as condições permitem a formação cronicamente progressiva das placas.⁶⁹

O objetivo da redução do LDL-C em pacientes com HFHo é reduzir o risco de um evento CV devido à exposição ao longo da vida a níveis muito elevados de LDL-C desde o nascimento. Portanto, as diretrizes recomendam que quanto mais baixos forem os níveis de LDL-C, melhor será para neutralizar a exposição já experimentada pelo paciente.

Quando o diagnóstico é feito e o tratamento é instituído, o curso natural da doença aterosclerótica associada à HFHo pode ser modificado; estudos observacionais mostram que é possível mitigar o risco cardiovascular e aumentar a sobrevida livre de eventos cardiovasculares com reduções robustas no LDL-C.⁵⁻⁸

Thompson *et al.* (2018) realizaram uma pesquisa retrospectiva dos níveis lipídicos e resultados clínicos de HFHo tratados com uma combinação de medidas hipolipemiantes entre 1990 e 2014 na África do Sul e no Reino Unido. Os pesquisadores avaliaram 133 HFHo *naïve* de tratamentos com estatinas, divididos em

* Os autores deste estudo não deixam claro, no texto, ao que se referem essas duas porcentagens.

quartis de acordo com seus níveis de colesterol sérico em tratamento (Tabela 6) e compararam a ocorrência de qualquer ECM entre os quartis durante 25 anos de acompanhamento, usando Cox e análise de regressão de riscos concorrentes.⁸

Três quartos dos pacientes nos Quartis 1 e 2+3 apresentaram mutações defeituosa/defeituosa no LDLR ou LDLRAP1, enquanto mais da metade dos pacientes no Quartil 4 apresentaram mutações nula/nula ou nula/defeituosa no LDLR. Isso foi refletido por diferenças nos níveis séricos de colesterol total e de LDL-C pré-tratamento, que foram maiores no Quartil 4 em comparação com os Quartis 1 e 2+3 ($P < 0,001$). Os níveis séricos de triglicerídeos, colesterol HDL e Lp (a) não diferiram significativamente entre os quartis. Uma proporção maior de pacientes no Quartil 4 em relação aos Quartis 1 e 2+3 tinha doença cardiovascular pré-existente (27% vs. 1% e 10%, $P = 0,01$). Observou-se alguns pacientes apresentando fatores de confusão específicos, como aférese, cirurgias (derivação portacaval ou transplante hepático) e uso de evolocumabe, mas os pesquisadores afirmaram que devido ao número e distribuição desses pacientes entre os quartis, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.⁸

Tabela 6 - Thompson (2018): Níveis de colesterol total e idades das coortes por quartil

	Quartil 1 (n = 33)	Quartil 2 + 3 (n = 67)	Quartil 4 (n = 33)
CT no valor basal (mmol/L, média $\pm$ DP)	16,6 $\pm$ 3,9	17,2 $\pm$ 4,1	20,9 $\pm$ 3,3
CT no tratamento (mmol/L)	< 8,1	8,1 – 15,1	> 15,1
Idade de início do tratamento, anos.	16 (8 – 22)	13 (7 – 20)	20 (6 – 24)
Idade no falecimento ou no final, anos.	34,3 $\pm$ 14,0	28,9 $\pm$ 12,2	33,6 $\pm$ 18,3

Obs.: CT = Colesterol total, valores em mmol/L

A análise de sobrevida foi usada para comparar os resultados entre os pacientes, de acordo com o CT sérico em tratamento, com ajustes crescentes de fatores com potencial de confusão. Os pacientes do Quartil 4, com colesterol sérico em tratamento > 15,1 mmol/L, tiveram uma razão de risco de 11,5 para qualquer morte em comparação com aqueles no Quartil 1, cuja média de CT em tratamento foi < 8,1 mmol/L. Aqueles nos Quartis 2 e 3 combinados, com níveis de CT em tratamento variando de 8,1 a 15,1 mmol/L, tiveram uma razão de risco de 3,6 em comparação com o Quartil 1. Essas diferenças foram estatisticamente significativas ($P < 0,001$) (Figura 5) e permaneceram significativas após os ajustes para fatores de confusão ($P = 0,04$). Diferenças significativas entre os quartis também foram evidentes para mortes cardiovasculares e ECM.⁸

Em suas conclusões, Thompson *et al.* afirmam que suas descobertas apoiam propostas de que em pacientes homozigotos que não conseguem atingir os níveis-alvo de LDL com altas doses de estatinas e ezetimiba, é necessária terapia adicional. A escolha será ditada pela disponibilidade, acessibilidade, riscos e benefícios do tratamento em questão, citando que além da aférese de lipoproteínas, as opções atuais são o evolocumabe (exceto em homozigotos receptores-negativos) e lomitapida ou mipomersen.⁸

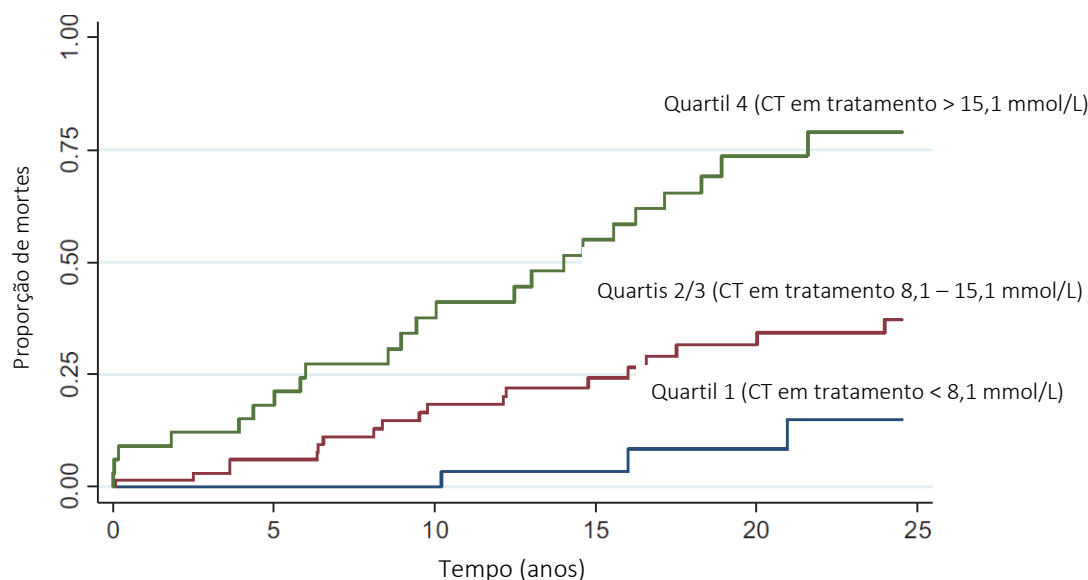
Um aspecto marcante no tratamento da HFHo é a dificuldade em estabelecer níveis adequados de LDL-C a serem alcançados. Tanto a SBC⁶ quanto a ESC/EAS²⁵ definem a HFHo como sempre representando alto risco ou muito alto risco para doenças CVs, ao recomendar metas de LDL-C a serem alcançadas para a prevenção de doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DASCV).⁶ As diretrizes da ESC/EAS estabelecem as seguintes recomendações para os objetivos do tratamento para prevenir DASCVs em pacientes em risco (como aqueles com HFHo)²⁵:

- Em pacientes com risco muito alto:
- Para a prevenção secundária deve ser alcançada uma redução de LDL-C $\geq 50\%$ em relação ao valor

basal, e uma meta de LDL-C < 55 mg/dL (**Grau de evidência I-A**)[†],

- Para a prevenção primária deve ser alcançada uma redução de LDL-C ≥ 50% em relação ao valor basal, e uma meta de LDL-C < 55 mg/dL (**Grau de evidência I-C**);
- Em pacientes de alto risco para DCV, recomenda-se uma redução de LDL-C ≥ 50% em relação ao valor basal e uma meta de LDL-C < 70 mg/dL (**Grau de evidência I-A**).

Figura 5 - Thompson (2018): Gráfico de Kaplan-Meier para o tempo até a morte por qualquer causa.



Obs.: CT = Colesterol total

Os mesmos objetivos são sugeridos no Brasil pela SBC, por meio da publicação *Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar* de Izar et al. (2021)⁶.

O PCDT de Dislipidemia: *Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite*, do Ministério da Saúde do Brasil, ao abordar o tratamento da hipercolesterolemia familiar, sugere que o tratamento seja focado no paciente e não na busca de uma terapia de LDL-C alvo, sem detalhar o tipo de HF ou o nível de risco do paciente.¹⁴

Dentre as diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais, as alternativas terapêuticas sugeridas para o controle da HFHo começam com mudanças no estilo de vida (dieta, exercícios, cessação do tabagismo etc.), mas isso não será suficiente em pacientes com HFHo devido à incapacidade do organismo para regular os níveis de LDL-C e os pacientes permanecem em alto risco de progressão de DCVs. Portanto, o paciente precisará de tratamento com terapias hipolipemiantes, como altas doses de estatinas de alta potência, combinadas com ezetimiba e/ou resinas sequestrantes de ácidos biliares, fibratos, inibidores de PCSK9 e aférese de LDL. Em circunstâncias excepcionais, até o transplante de fígado pode ser indicado, mas isso leva a outras complicações e geralmente não é recomendado na medicina moderna.^{4,49,70} No entanto, isoladamente ou mesmo em combinações, essas alternativas ainda são **muito limitadas** na redução do LDL-C para níveis próximos aos alvos desejáveis para minimizar o risco de eventos CVs (Tabela 1).

[†] Classificação de evidência segundo a ESC/EAS: Classe I = Evidência e/ou concordância geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil, eficaz (é recomendado ou indicado); Nível de evidência A = Dados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou metanálises; Nível de evidência C = Consenso de opinião dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registros.

É importante entender por que os medicamentos atualmente utilizados para controlar a dislipidemia em pacientes sem HFHo não são tão eficazes no tratamento da HFHo.

Os tratamentos hipolipemiantes atuais agem através da inibição da produção do colesterol (agindo sobre a HMG-CoA redutase, como é o caso das estatinas), da inibição da absorção entérica do colesterol (como ocorre com os fibratos e a ezetimiba)⁷¹, ou ainda, da inibição do mecanismo que desencadeia a degradação fisiológica das moléculas de LDLR (como é o caso dos inibidores da PCSK9).

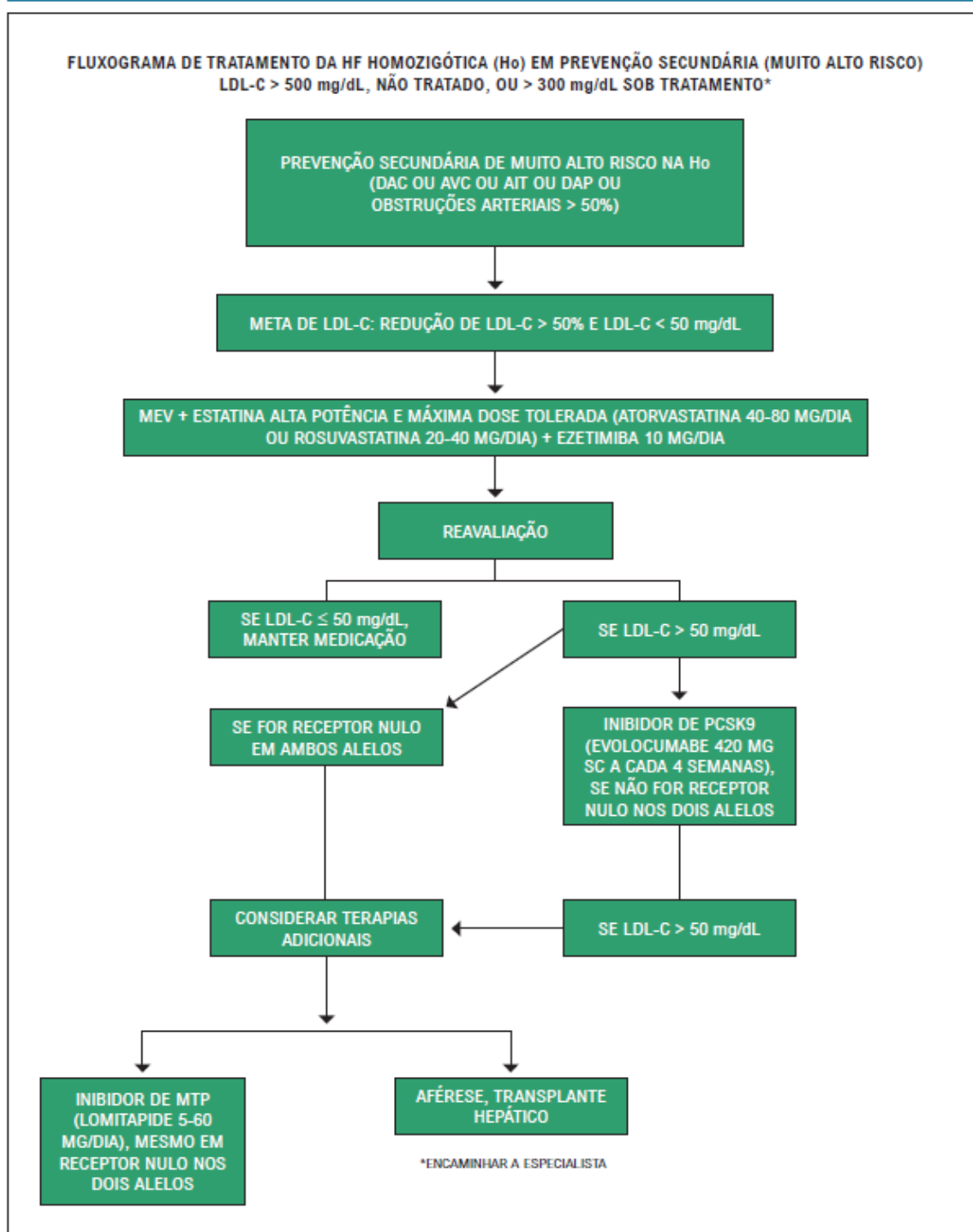
Portanto, apesar de agirem por mecanismos de ação diferentes, as alternativas terapêuticas atuais promovem o **aumento do número de receptores de LDL-C nas membranas celulares**, principalmente no fígado, o que acelera a metabolização do LDL-C em condições normais, de maneira **dependente da atividade dos receptores de LDL**. Entretanto, quando há mutações em **ambos os alelos** do gene LDLR, **como ocorre na HFHo**, isso resulta na **disfuncionalidade de todos os receptores de LDL** e, portanto, **nenhum** dos medicamentos mencionados, **isoladamente ou em associações**, consegue reduzir os níveis séricos de LDL-C de forma **cl clinicamente significativa, impedindo que as necessidades terapêuticas sejam atendidas**.^{36,47,72}

No tratamento da HFHo, os hipolipemiantes mencionados são e continuarão sendo usados em associações, mesmo que não atinjam a eficácia desejada. Isso é necessário porque o metabolismo do LDL-C envolve mais de uma via, e a combinação de tratamentos visa abranger todas as formas pelas quais o LDL-C pode ser aumentado no sangue. Os níveis de LDL-C na HFHo são tão elevados que o uso de uma única estratégia terapêutica não oferece eficácia suficiente para alcançar os níveis séricos desejáveis para obter reduções satisfatórias dos riscos de DCV.

Aljenedil *et al.* (2020) afirmam que, devido à resposta variável aos tratamentos farmacológicos em pacientes com HFHo com mutações nulas do receptor, uma importante terapia adjuvante é o uso de técnicas de filtração extracorpórea ou aférese de LDL. Nos centros onde a aférese seletiva de LDL não está disponível, é usada a plasmaférese. No entanto, embora a aférese da LDL com frequência quinzenal atinja reduções significativas do LDL-C (53% até 76%) imediatamente após o procedimento, é um processo laborioso, caro e não prontamente disponível.⁴⁹ Além disso, os níveis de LDL-C rapidamente se recuperam após o procedimento e a eficácia da redução do LDL-C entre sessões consecutivas cai para 35% e 17% abaixo do nível basal após 1 e 2 semanas pós-aférese, respectivamente⁷³. No Brasil, a aférese de LDL-C (ou mesmo plasmaférese) não consta como alternativa para o tratamento da dislipidemia no atual PCDT.¹⁴

Considerando os riscos muito elevados de doenças CVs em pacientes com HFHo²⁵, o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, por meio da publicação Atualização das Diretrizes Brasileiras de Hipercolesterolemia Familiar de 2021, sugere algoritmos que são apresentados pela Figura 6 (prevenção secundária de eventos CVs em pacientes com HFHo) e pela Figura 7 (prevenção primária de eventos CVs em pacientes com HFHo)⁶.

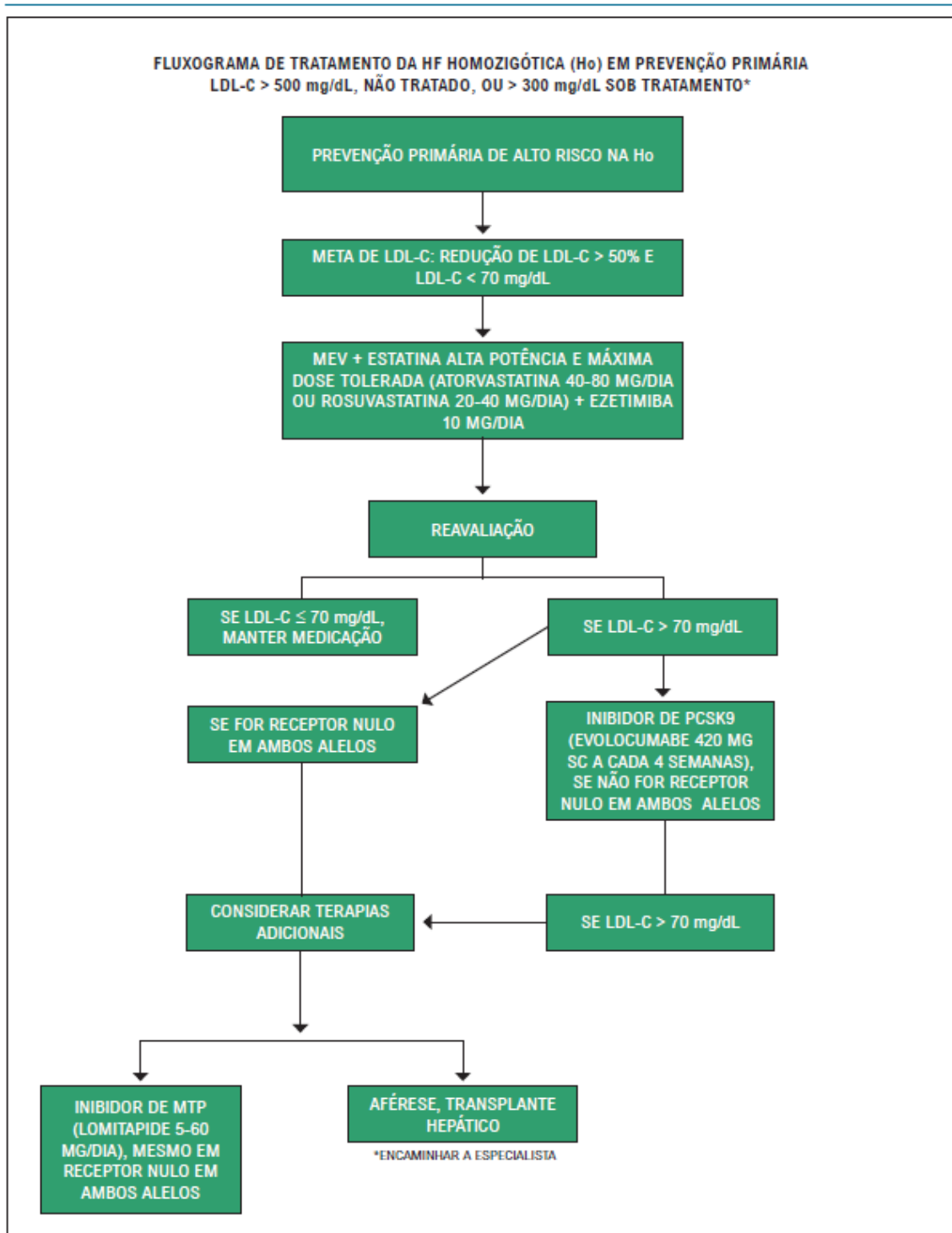
Figura 6 - Izar (2021): Fluxograma de tratamento em prevenção secundária/risco muito alto para HFHo



Obs.: AIT: ataque isquêmico transitório, AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; MEV: mudanças de estilo de vida; MTP: proteína de transferência microssomal de triglicerídeos;

Fonte: ⁶

Figura 7 - Izar (2021): Fluxograma de tratamento em prevenção primária/risco alto para HFHo



Obs.: AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; HF: hipercolesterolemia familiar; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; MEV: mudanças de estilo de vida; MTP: proteína de transferência microssomal de triglicerídeos

Fonte: ⁶

h) Evidências das estatinas no tratamento da HFHo

Apesar da alta eficácia das estatinas no tratamento das dislipidemias em pacientes em geral, sua eficácia em pacientes com HF é bastante limitada, especialmente na HFHo, pois o mecanismo de ação das estatinas pouco interfere no processo fisiopatológico que leva à hipercolesterolemia na HFHo. A maioria absoluta dos estudos comparativos publicados que analisaram a atorvastatina para o tratamento da HFHo tem mais de 20 anos e fez uso de terapias combinadas, nas quais a aférese esteve presente em quase todos. Portanto, não há um corpo de evidência forte para fornecer dados sobre o uso de atorvastatina como monoterapia na HFHo. Como exemplo, tomando dados de alguns desses estudos em terapias combinadas, pacientes com HFHo tratados com atorvastatina podem apresentar alterações dos níveis de LDL-C que podem variar de uma redução de 31,5% até um aumento de 1,3%, conforme mostra a **Tabela 7**. Além da incerteza, esses percentuais não atingem a eficácia clínica necessária para reduzir o LDL-C a níveis que minimizem os riscos de DCV em pacientes com HFHo, mesmo quando a atorvastatina é associada com a aférese de LDL, que frequentemente apresentam níveis de LDL-C superiores a 500 mg/dL (quando não tratados) ou 300 mg/dL (quando tratados). Os resumos dos estudos são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 7: Resumo de estudos usando atorvastatina 80 mg na HFHo

Autores	Esquemas/projeto de estudo	Níveis de LDL-C (mg/dL)		Redução de LDL-C (média)
		Valor basal	Após tratamento	
Marais <i>et al.</i> (1997) ⁷⁴	Atorvastatina vs. placebo com aférese	460 ±16	315 ±11,6	-31,5%
Raal <i>et al.</i> (2000) ⁷⁵	Ensaio de titulação sem aférese	580 ±23	421 ±19	-27,4%
Yamamoto <i>et al.</i> (2000) ⁷⁶	LDLR negativo	396 ±62	401 ±84	1.3%
	LDLR defeituoso	262 ±74	212 ±87	-19.1%
Gagné <i>et al.</i> (2002) ⁷⁷	Atorvastatina vs. ezetimiba com aférese	341 ±20	319 ±21	-6,5%
Marais <i>et al.</i> (2008) ³⁴	RCT usando rosuvastatina vs. atorvastatina, sem aférese	583 ±108	NR	-23% ±2%

Obs.: em todos os estudos selecionados, os resultados pós-tratamento foram obtidos com atorvastatina **mais aférese**, exceto Raal *et al.* (2000) e Marais *et al.* (2008); as taxas de redução de LDL-C foram calculadas por nós; em Marais *et al.* (2008), não foi demonstrado o nível de LDL-C após o tratamento, mas apenas a redução do LDL-C em %. Para estudos que apresentaram níveis de LDL-C em mmol/L, o valor em mg/dL foi calculado multiplicando o valor em mmol/L por 38.67‡

Agora serão apresentados resumos de cada estudo, a fim de fornecer alguns detalhes cruciais de cada um. As legendas são apresentadas no formato “autor principal, (ano de publicação), *nome da publicação*, (próximo parágrafo) *título do artigo* e referência”.

‡ Referência para este fator de cálculo: <https://www.omnicalculator.com/>

i) Marais et al. (1997) J Lipid Research

*Decreased production of low-density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia*⁷⁴

Marais et al. (1997) avaliaram a eficácia de 80 mg/dia de atorvastatina mais aférese versus placebo **mais aférese**, na redução do LDL-C em pacientes com HFHo. De acordo com os autores, há uma alta frequência de HF na África do Sul devido a um gene fundador trazido por imigrantes da Europa.

O tratamento da HFHo frequentemente consiste em aférese de LDL-C, mas para reduzir ainda mais os níveis de LDL-C, a aférese é frequentemente combinada com o tratamento com estatinas. **Em pacientes com HFHo, a lovastatina ou a sinvastatina reduz o LDL-C em apenas 11,5% a 16% além do nível obtido apenas com a aférese.** Reduções muito maiores na LDL são obtidas em HFHe, cuja melhor resposta às estatinas é atribuível a uma deficiência apenas parcial de receptores de LDL, cuja expressão é marcadamente reforçada *in vivo* por inibição farmacológica da síntese endógena de colesterol.

Sete pacientes (4 homens e 3 mulheres) com características fenotípicas de HFHo foram avaliados e a natureza homozigótica de sua condição foi determinada; apenas um deles era receptor-negativo de HFHo, enquanto os demais eram heterozigotos compostos, com receptores defeituosos. Todos os pacientes foram submetidos a aféreses de LDL a cada 2 semanas por vários anos e continuaram sendo durante o estudo. A média da idade desse grupo era $20,8 \pm 2,6$ anos e seus níveis de LDL-C antes de receber qualquer tratamento eram de $19,2 \pm 1,9$ mmol/L (743 ± 74 mg/dL), em média, o que representa aproximadamente 10 vezes os níveis normais de LDL-C.

Este foi um estudo aberto que aplicou ao mesmo grupo de 7 pacientes um tratamento diário com placebo por 8 semanas, seguido de atorvastatina 80 mg/dia por mais 8 semanas. **Durante todo o período do estudo (placebo e atorvastatina) os pacientes foram mantidos em aférese em intervalos de 2 semanas.** Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes e após cada sessão de aférese para medir os níveis séricos de LDL-C.

Os resultados da medição de LDL-C durante o estudo são apresentados a seguir. Os pesquisadores não apresentaram dados separados para o único paciente que foi identificado como receptor-negativo de HFHo.

- Durante o período de placebo, as concentrações médias de LDL-C para o grupo foram:
 - Valor basal: $11,9 \pm 0,42$ mmol/L (460 ± 16 mg/dL);
 - Após 8 semanas (mais aférese): $2,97 \pm 0,33$ mmol/L (115 ± 13 mg/dL, $p = 0,026$).
 - Durante o período de atorvastatina:
 - Valor basal: $8,17 \pm 0,30$ mmol/L ($315 \pm 11,6$ mg/dL);
 - Após 8 semanas (mais aférese): $2,04 \pm 0,11$ mmol/L ($79 \pm 4,3$ mg/dL, $p = 0,0004$).

Para os pacientes com HFHo, os autores calcularam que a redução média de LDL-C foi de 31% com atorvastatina 80 mg mais aférese para o grupo como um todo (incluindo o receptor-negativo de HFHo).⁷⁴

Os autores também mencionaram que, com base na análise das curvas de rebote pós-aférese e na redução do LDL-C no indivíduo receptor negativo, os dados sugerem que o efeito redutor de LDL da atorvastatina em HFHo foi exercido mais via diminuição da produção de LDL do que por um aumento no catabolismo de LDL.⁷⁴

É importante considerar que a redução do LDL-C obtido neste estudo foi alcançada em um tratamento **associado à aférese de LDL**. Não há resultados disponíveis sobre o uso de atorvastatina em monoterapia.

ii) Raal et al. (2000) Atherosclerosis

Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in Homozygous Familial Hypercholesterolemia⁷⁵

Raal et al. (2000) empreenderam um estudo de escalonamento de dose de atorvastatina em 35 pacientes (18 homens e 17 mulheres), cuja idade mediana foi de 23 anos (2 a 39 anos), diagnosticados como pacientes com HFHo por níveis séricos de LDL-C consistentemente superiores a 12 mmol/L (464 mg/dL) sem tratamento, presença de xantomas na primeira década de vida, histórico familiar de hipercolesterolemia ou mutações do LDLR confirmadas por exame genético.

A maioria dos indivíduos era heterozigotos geneticamente compostos, tendo herdado três mutações diferentes de LDLR: mutações Afrik-1 e Afrik-3, que têm de 10% a 20% de atividade residual de LDLR, e mutação Afrik-2, que tem < 2% de atividade de LDLR (receptor-negativo). 15 pacientes eram homozigotos verdadeiros, sendo três para mutação Afrik-2, dez para Afrik-1 e dois para Afrik-3. Oito indivíduos não foram totalmente caracterizados, mas esses pacientes preencheram todos os critérios clínicos para HFHo. Os 12 pacientes restantes eram heterozigotos por combinações de mutações do Afrik-1, -2 ou -3.

Os pacientes foram instruídos a seguir uma dieta com baixo teor de gordura e receberam doses de 40 e 80mg/dia de atorvastatina. Para aqueles que não atingiam a meta de LDL-C ≤ 3 mmol/L (116 mg/dL), as doses de atorvastatina foram elevadas para 120mg e, posteriormente, para 160 mg/dia (limitada a 2,5 mg/kg de peso corporal). Durante este ensaio, **nenhum paciente foi submetido a aférese concomitante**.

A média dos níveis de LDL-C alcançados após cada dose de atorvastatina é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8 – Raal (2000): Níveis de LDL-C séricos em várias dosagens de atorvastatina

Dose de atorvastatina (mg/dia)	N	Nível de LDL-C sérico (média)	
		mmol/L	mg/dL
0	35	14,1 $\pm$ 0,7	544 $\pm$ 27
40	35	12,3 $\pm$ 0,6	475 $\pm$ 23
80	35	11,0 $\pm$ 0,6	425 $\pm$ 23
120	20	11,5 $\pm$ 0,7	444 $\pm$ 27
160	13	11,4 $\pm$ 0,7	440 $\pm$ 27

Obs.: os valores em mg/dL foram inseridos por nós, pela multiplicação do valor em mmol/L por 38,67.

Nos 35 pacientes, os níveis de LDL-C foram reduzidos em 17% e 28% com as doses de atorvastatina de 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Cinco indivíduos que foram considerados receptores negativos tiveram uma redução de 14 e 28% em seus níveis de LDL-C, respectivamente.

20 e 13 pacientes tiveram suas doses de atorvastatina aumentadas para 120 e 160 mg/dia, respectivamente, mas esse aumento na dose não produziu nenhuma redução adicional no LDL-C, apesar de um aumento de 107% na concentração plasmática de atorvastatina.

Em suas conclusões, os autores relataram que a atorvastatina em monoterapia, na dose de 80 mg/dia, promoveu redução de 28% nos níveis de LDL-C.⁷⁵ É importante considerar que **apenas 5 dos 35 pacientes foram identificados como receptores negativos de HFHo**, enquanto os demais eram receptores defeituosos, portanto, ainda apresentando atividade residual de LDLR, e 8 pacientes não foram identificados geneticamente.

iii) Yamamoto et al. (2000) Atherosclerosis

*The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy*⁷⁶

Os autores estudaram a eficácia da atorvastatina em doses escalonadas (10, 20 e 40 mg/dia) **mais aférese** em nove pacientes com HFHo do Japão. Para este estudo, foi utilizada a forma cristalina da atorvastatina que, segundo a publicação, é cerca de 1,5 vezes mais potente do que a forma amorfa (que é usada na produção industrial convencional); portanto, 40 mg de atorvastatina cristalina corresponderiam a 60 mg da forma amorfa.

A população de 9 pacientes com HFHo avaliados apresentava uma mediana de idade de 19 anos (variando de 17 a 60). Cinco indivíduos apresentavam um fenótipo receptor-negativo e quatro eram do tipo defeituoso. Todos os pacientes estavam sob dieta de restrição lipídica e submetidos tratamento por aférese de LDL.

O tratamento consistiu em uma fase inicial de 4 semanas na qual todos os pacientes foram mantidos em seus tratamentos já prescritos, incluindo aférese e medicamentos. As 4 semanas seguintes foram um período de *wash-out* (eliminação), na qual apenas a aférese e probucol foram mantidos (a critério do médico responsável). Depois disso, os pacientes iniciaram o tratamento com 10 mg/dia de atorvastatina cristalina durante 6 a 8 semanas. Aqueles que apresentaram boa tolerabilidade ao tratamento passaram a receber 20 mg/dia por mais 6 a 8 semanas. Novamente, os que toleraram o tratamento passaram a receber 40 mg/dia, durante 8 semanas. Por último, aos que toleraram bem a dose de 40 mg/dia de atorvastatina cristalina, o tratamento foi mantido nessa dose (equivalente a 60 mg de atorvastatina amorfa) por mais 12 semanas. Durante todo o período, os pacientes mantiveram as sessões de aférese e tiveram amostras de sangue colhidas imediatamente antes de cada sessão.

Além disso, por duas vezes em cada paciente, foi realizado um estudo de efeito rebote, que consistiu na coleta de uma amostra de sangue nos tempos 0, 3, 6, 9, 18, 24, 32, 44, 56 e 68 horas pós-aférese e, ainda, nos dias 7, 8 e 14 pós-aférese. Essas análises visavam avaliar o comportamento dos níveis séricos do LDL-C nos intervalos entre as sessões de aférese.

Conforme pode ser observado na Tabela 9 e na Figura 8, as médias da concentração sérica de LDL-C apresentaram redução de 22,2% nos pacientes que apresentavam LDLR defeituoso. No entanto, para os pacientes com HFHo com LDLR negativo, os níveis séricos de LDL-C **aumentaram 11%, mesmo após as maiores doses de atorvastatina**, em associação com a aférese de LDL.

Tabela 9 - Yamamoto (2000): Níveis séricos de LDL-C antes da aférese

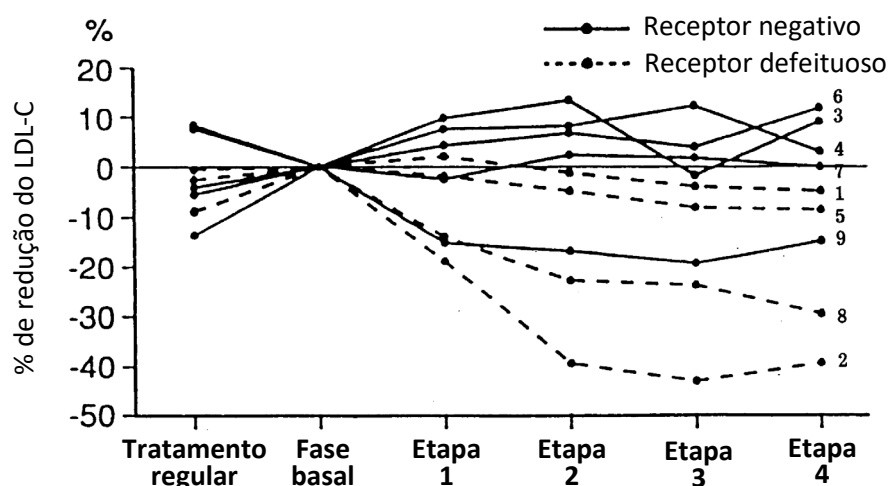
		Níveis séricos de LDL-C por fase do estudo (mg/dL)		
Fenótipo LDLR	N	Fase prévia	Valor basal	Fase 4
Negativo	5	393 ±84,3	396 ±61,5	401 ±83,9
Defeituoso	4	249 ±74,3	262 ±74,2	212 ±86,7

Obs.: valores no formato de média ± Desvio padrão, N = número de pacientes.

A curva de rebote do LDL-C após aférese foi obtida a partir de quatro pacientes com LDLR negativo e um paciente com LDLR defeituoso. Os dados mostraram melhora com o uso da atorvastatina em um paciente com receptor defeituoso (Paciente 5), cujo colesterol total e o LDL-C diminuíram em 18% e 21%, respectivamente, antes da aférese seguinte.

De acordo com os autores, a atorvastatina foi eficaz na supressão do rebote do colesterol apenas em pacientes que apresentam LDLR defeituoso. Entre os 5 pacientes com LDLR negativo, apenas um apresentou alguma redução (14,9%) dos níveis de LDL-C, enquanto os 4 outros apresentaram elevações do LDL-C nos intervalos pós-aférese.

Figura 8 - Yamamoto (2000): Variação nos níveis de LDL-C por paciente



Nota: os números ao final de cada linha referem-se à identificação do paciente no estudo

Os autores concluíram que, como os níveis séricos de colesterol se recuperam rapidamente após cada procedimento de aférese, seria apropriado combinar a aférese de LDL com uma terapia com atorvastatina para aumentar a eficácia do tratamento.⁷⁶

Na época deste estudo, os autores deste estudo recomendavam o uso de atorvastatina para todos os pacientes, mesmo com desfechos desfavoráveis nos receptores negativos. Isso pode ser justificado pela ausência de outro tratamento eficaz para controlar a elevação dos níveis de LDL-C entre aférese consecutiva e os resultados relativamente favoráveis em pacientes cujo LDLR foi apenas defeituoso.

iv) Gagné et al. (2002) Circulation

Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin or simvastatin in patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia⁷⁷

Este estudo foi incluído neste parecer porque a atorvastatina foi utilizada como comparador.

Gagné et al. (2002) avaliaram a eficácia da ezetimiba em pacientes com HFHo em dieta e recebendo atorvastatina ou sinvastatina, com metade do grupo recebendo tratamento concomitante por aférese de LDL.

Para avaliar a eficácia da ezetimiba no tratamento da HFHo, o desenho do estudo foi randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e composto por 2 fases. Na primeira fase, de 6 a 14 semanas, os pacientes utilizaram, de forma aberta, 40 mg/dia de atorvastatina ou sinvastatina. Em seguida, os pacientes foram randomizados para receber uma das três opções de tratamento a seguir em dose única diária:

- 80 mg de estatina (grupo estatina-80);
- 40 mg de estatina + 10 mg de ezetimiba (grupo ezetimiba - estatina-40); ou
- 80 mg de estatina + 10 mg de ezetimiba (grupo ezetimiba - estatina-80).

Os pacientes continuaram com as estatinas já em uso e só puderam variar a dose no processo de randomização. A população do estudo compreendeu 50 pacientes, cujas características basais são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Gagné (2002): Características dos grupos de tratamento no valor basal

Parâmetro	Grupo estatina-80	Grupos ezetimiba-estatina 40 e ezetimiba-estatina 80
N	17	33
Idade média $\pm$ DP (mediana)	33 $\pm$ 4 (30)	32 $\pm$ 3 (31)
Idade $\geq$ 18 anos, n (%)	15 (88)	28 (85)
Mulheres, n (%)	12 (71)	17 (52)
Etnia branca, n (%)	16 (94)	29 (88)
IMC Kg/m ² , média $\pm$ DP	25 $\pm$ 1	26 $\pm$ 1
Diagnóstico pelo genótipo	11 (65)	15 (45)
Diagnóstico pelo fenótipo clínico	6 (35)	18 (55)
Doença coronariana prematura	7 (41)	15 (45)
Tratamentos concomitantes n (%)		
Aférese de LDL	8 (47)	17 (52)
Sequestrantes de ácidos biliares	2 (12)	6 (18)
Ácido nicotínico	1 (6)	1 (3)
LDL-C em mg/dL, média $\pm$ DP	339 $\pm$ 29	313 $\pm$ 22

Os resultados deste ensaio clínico mostraram que a associação da ezetimiba com as estatinas resultou em maior redução dos níveis séricos de LDL-C do que o uso das estatinas isoladas, na comparação entre o valor basal e a semana 12. O grupo estatina-80 teve uma eficácia de -7,0% na redução dos níveis de LDL-C (de 341 $\pm$ 20 para 319 $\pm$ 21 mg/dL) e apenas 18% dos pacientes no grupo estatina-80 alcançaram reduções de LDL-C $\geq$ 15%. Nos grupos ezetimiba-estatina 40 e 80 foi obtida, em combinação, uma mudança de -20,7% nos níveis séricos de LDL-C (de 323 $\pm$ 22 mg/dL para 247 $\pm$ 21 mg/dL). De acordo com os autores, a adição da ezetimiba levou a percentuais de redução do LDL-C semelhantes entre os grupos que foram ou não submetidos a aférese de LDL, e os pesquisadores não relataram diferenças entre os pacientes que utilizaram sinvastatina ou atorvastatina.

Além disso, eles observaram que os pacientes com HFHo confirmados pelo genótipo apresentaram melhores níveis de redução no grupo ezetimiba-estatina 80 do que no grupo estatina-80 (-26,66% $\pm$ 4,7% versus -5,6% $\pm$ 3,3%, $p < 0,01$).

v) Marais et al. (2008) Atherosclerosis

A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia ³⁴

Este estudo foi incluído neste PTC porque a maior parte dos 44 pacientes incluídos no ensaio não foram submetidos à aférese (mas 11 estavam recebendo plasmaférese e 4 tinham derivação portacaval).

O estudo foi projetado para avaliar a eficácia da rosuvastatina na redução do LDL-C após 18 semanas em uma titulação forçada aberta em pacientes com HFHo e comparando com a eficácia da atorvastatina.

Pacientes com idade $\geq$ 10 anos e peso $\geq$ 32 kg com HFHo com base em critérios clínicos, genéticos ou funcionais foram elegíveis para inscrição. Os critérios clínicos foram apresentar níveis de LDL-C em jejum $>$ 500 mg/dL, triglicerídeos $<$ 600 mg/dL e xantomas antes dos 10 anos ou HF em ambos os pais. O grupo foi formado por 44 pacientes com média de idade de 28 anos (8 a 63 anos, sendo 8 deles menores de 18 anos) sendo 59% do sexo masculino. A análise do status de LDLR mostrou que 36 eram receptores defeituosos, 6 receptores negativos e 2 desconhecidos.

Após a descontinuação de todos os medicamentos hipolipemiantes, os pacientes entraram em um período de introdução alimentar de 4 semanas, seguido por 18 semanas de tratamento com rosuvastatina cálcica em doses uma vez ao dia de 20, 40 e 80 mg por 6 semanas cada, período de titulação forçada de dose aberta. Os pacientes que completaram 18 semanas de tratamento foram randomizados para tratamento cruzado, diário e duplo-cego com rosuvastatina 80 mg e atorvastatina 80 mg por 6 semanas cada.

Durante a primeira etapa do estudo (titulação com rosuvastatina), os pacientes apresentaram as seguintes alterações nos níveis séricos de LDL-C (n = número de pacientes; resultados como média ± DP):

- Valor basal (n = 41): $13,3 \pm 3,0$ mmol/L (513 ± 116 mg/dL);
- Semana 6 com rosuvastatina 20 mg (n = 41): $-18,8\% \pm 15,8\%$ ($p < 0,0001$);
- Semana 12 com rosuvastatina 40 mg (n = 37): $-22,5\% \pm 15,3\%$ ($p < 0,0001$);
- Semana 18 com rosuvastatina 20 – 80 mg LOCF (n = 41): $-21,4\% \pm 21,0\%$ ($p < 0,0001$).

Obs.: LOCF = última observação realizada.

Após o período de titulação de 18 semanas com rosuvastatina, os pacientes foram randomizados em 2 grupos para receber 80 mg de rosuvastatina ou 80 mg de atorvastatina por 6 semanas. A comparação da porcentagem média dos mínimos quadrados (EP) a partir do valor basal no LDL-C até a semana 24 ou semana 30 após receber 6 semanas de tratamento diário com rosuvastatina 80 mg ou atorvastatina 80 mg apresentou-se como segue (resultados como média ± DP):

- Valor basal (semana 24, todos os pacientes): $13,7 \pm 2,8$ mmol/L (533 ± 108 mg/dL).
- Semana 30:
 - Rosuvastatina 80 mg/dia: $-19,1\% \pm 1,9\%$;
 - Atorvastatina 80 mg/dia: $-18,0\% \pm 1,9\%$ ($p = 0,67$ vs. rosuvastatina).

Nos pacientes que não receberam plasmaférese nem tiveram uma derivação portacaval (n = 18), as alterações percentuais da média dos mínimos quadrados (EP) a partir do valor basal foram 26% (2%) e 23% (2%), com rosuvastatina 80 mg e atorvastatina 80 mg, respectivamente.

As diferenças não significativas observadas na eficácia da redução do LDL-C permitiram concluir sobre a não inferioridade da rosuvastatina 40 mg/dia em comparação com a atorvastatina 80 mg/dia.

Durante a discussão do estudo, os pesquisadores afirmaram [que] “as reduções de colesterol da LDL alcançadas com essas estatinas não atingem os níveis de colesterol desejáveis. A redução adicional do colesterol da LDL para melhorar ainda mais o prognóstico requer outras estratégias terapêuticas.”³⁴

vi) Raal et al. (2011) Circulation

*Reduction in mortality in subjects with Homozygous Familial Hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy*⁷

O estudo realizado por Raal et al. (2011) teve um design de estudo de coorte retrospectivo que revisou dados de julho de 1972 a março de 2009, passando pela década de 1990, quando as estatinas foram trazidas para a rotina médica. O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da terapia hipolipemiante, predominantemente terapia com estatina, na mortalidade por todas as causas e cardiovascular, em uma grande coorte de pacientes com HFHo que foram acompanhados por até 40 anos em 2 centros especializados de tratamento lipídico.

Os critérios para o diagnóstico de HFHo foram (1) confirmação genética de 2 alelos mutantes no locus do gene do receptor de LDL ou (2) um LDL-C não tratado > 13 mmol/L juntamente com xantoma cutâneo ou tendinoso antes dos 10 anos de idade ou evidência de LDL-C elevado $> 4,9$ mmol/L (~ 190 mg/dL) antes da terapia hipolipemiante consistente com HFHe em ambos os pais.

A coorte do estudo foi composta por 149 indivíduos com HFHo (111 indivíduos eram 81 mulheres e 68 homens, 84% deles brancos africanos). A média de idade dessa população foi de $26,8 \pm 14,6$ anos. Dos

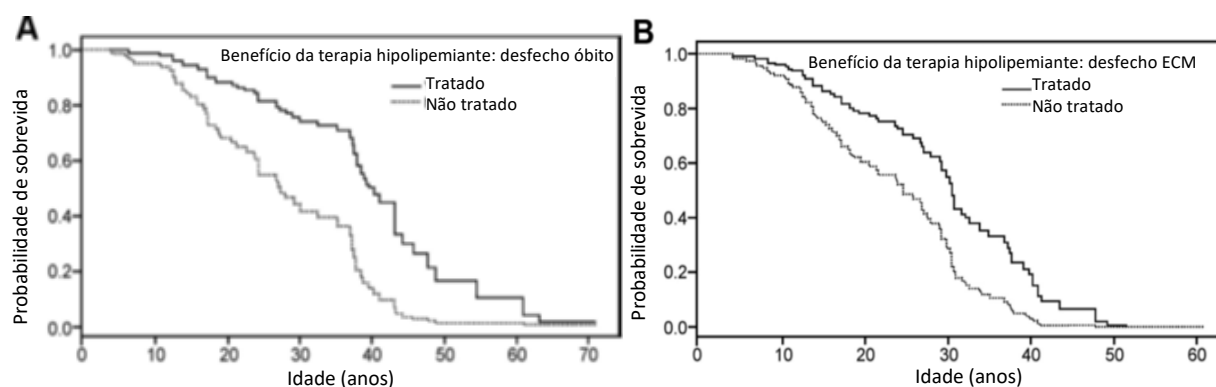
pacientes que realizaram testes genéticos ($n = 128$), 96% tiveram ambas as mutações do gene LDLR identificadas. Vinte e uma mutações diferentes de LDLR foram identificadas, com 70 pacientes (55%) sendo homozigotos verdadeiros (com a mesma mutação em ambos os alelos) e 58 (45%) sendo heterozigotos compostos (com uma mutação diferente em cada alelo). Os alelos mais frequentes no gene LDLR foram *Afrikaner-1*, *Afrikaner-2* e *Afrikaner-3*, presentes em 90, 37 e 17 pacientes, respectivamente.

Em toda a coorte do estudo, as operações de derivação portacaval foram realizadas em 21 pacientes antes de 2000, e 7 pacientes foram submetidos a cirurgia de derivação ileal parcial, todos antes de 1985. Vinte e três pacientes foram submetidos à remoção extracorpórea de LDL-C por aférese de LDL ou por plasmaférese.

Resumindo os resultados, os dados pareados antes e após o início do tratamento para um grupo de 75 pacientes mostraram que a redução média dos níveis de LDL-C foi de 26,4%, começando com $15,9 \pm 3,9$ mmol/L (615 ± 147 mg/dL) e atingindo uma média de $11,7 \pm 3,4$ mmol/L (452 ± 131 mg/dL, $p < 0,0001$). Durante o período do estudo, os dados registrados mostram 65 mortes, sendo 77% por causas CV, e 104 eventos CV não fatais que afetaram 50 pacientes foram registrados.⁷

Após a exclusão dos indivíduos perdidos no acompanhamento ou sem dados de desfecho ($n = 16$), a razão de risco para benefício da terapia lipídica, calculada com o modelo de riscos proporcionais de Cox com exposição variável no tempo, foi de 0,34 (95 % CI 0,14–0,86; $P=0,02$) para o desfecho morte e 0,49 (95% CI 0,22–1,07; $P=0,07$) para o desfecho ECM.

Figura 9 - Raal (2011): Modelo de riscos proporcionais de Cox em função do tempo a partir da terapia com estatina



Notas: ECM = Eventos Cardiovasculares Maiores (para este estudo, representados por angioplastia coronária, implante de stent, *by-pass* por enxerto de mamária ou safena, correção ou substituição da válvula aórtica ou outro procedimento de revascularização do miocárdio)

Em suas conclusões, os autores afirmaram que esta análise de 40 anos da terapia em pacientes com HFHo destaca a importância do diagnóstico precoce e do início da terapia hipolipemiante moderna para retardar a doença cardiovascular com risco de vida. No entanto, o manejo clínico de pacientes com HFHo continua sendo um desafio, porque a terapia medicamentosa hipolipemiante atualmente disponível é incapaz de atingir níveis desejáveis de LDL-C.⁷

Tomando os números do estudo, a taxa média de 26,4% para redução de LDL-C encontrada pelos pesquisadores em 40 anos de pesquisa foi substancial e estatisticamente significativa, mas não suficiente para atingir os níveis séricos de LDL-C que poderiam evitar riscos de doença CV aterosclerótica.

i) Avaliação global de estudos com atorvastatina na HFHo

A aplicação de estatinas no tratamento da HFHo começou vários anos **após** a adoção da aférese de LDL como terapia de rotina para a hipercolesterolemia familiar. Dessa forma, o corpo de evidências disponível quanto ao seu uso de estatinas em monoterapia é **muito escasso**, assim como os poucos estudos existentes têm pouca força de evidência, até mesmo porque a casuística da HFHo é baixa.

Os desenhos dos ensaios variaram muito porque há um grande intervalo temporal entre o primeiro e o último estudo. Essas são as razões pelas quais os resultados obtidos sobre o percentual de redução do LDL-C sérico são muito amplos, indo de uma redução de 31% (Marais 1997⁷⁴) a um aumento de 1,3% (Yamamoto 2000⁷⁶).

O resultado de interesse que se destaca desses estudos é que em nenhum deles foi possível atingir metas desejáveis de LDL-C. Mesmo no estudo de Marais *et al.* (1997⁷⁴), que obteve o maior percentual de LDL-C (31,5%), o LDL-C sérico atingiu uma média de 315 +11,6 mg/dL, o que representa 6 vezes mais que os níveis propostos atualmente como alvo de LDL-C em pacientes de alto ou muito alto risco (50 mg/dL^{24,25}).

A relação causal entre o LDL-C e aterosclerose coronariana está bem estabelecida por vários estudos randomizados que demonstraram que a redução do LDL-C reduz significativamente o risco de eventos coronarianos maiores. Ference *et al.* (2012) conduziram uma série de metanálises para estimar a associação entre a exposição ao longo da vida ao LDL-C e o risco de doença coronariana mediada por 9 SNP (múltiplos Polimorfismos de Nucleotídeo Único) em 6 genes diferentes (incluindo LDLR, PCSK9 e outros). Os resultados combinando dados não sobrepostos de 312.321 participantes, alocação naturalmente aleatória para exposição de longo prazo a LDL-C mais baixo foi associado a uma redução de 54,5% (IC 95%: 48,8% a 59,5%) no risco de doença coronariana para cada mmol/L (38,7 mg/dL) LDL-C menor. Isso representa uma redução 3 vezes maior no risco de doença coronariana por unidade de LDL-C mais baixo do que a observada durante o tratamento com uma estatina iniciada mais tarde na vida ($p = 8,43 \times 10^{-19}$).⁶⁹

O significado dessas descobertas é que quanto mais efetiva for a redução dos níveis séricos de LDL-C, menor será o risco de doença cardiovascular aterosclerótica, bem como que a duração da exposição a níveis elevados de LDL-C está intimamente ligada ao aumento de risco.

j) Outros estudos sobre terapias hipolipemiantes na HFHo

Outras publicações abordaram a eficácia de diversos tratamentos hipolipemiantes no tratamento de pacientes com HFHo, demonstrando que os pacientes com HFHo com LDLR negativo sempre apresentam baixa resposta às alternativas de tratamento conservadoras.

Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos, embora não haja evidências de redução da incidência de acidentes vasculares cerebrais, da mortalidade total ou da mortalidade cardiovascular.¹⁴

O ácido nicotínico é referido como sendo de uso restrito apenas para as situações em que o paciente tenha intolerância a estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos, pois apresenta baixa tolerabilidade pela maioria dos pacientes. Sua efetividade no tratamento do HFHo é inferior a 10% na redução do LDL-C.⁷⁸

Em relação a outras opções de medicamentos hipolipemiantes, estudos publicados mostram que as reduções de LDL-C desde o valor basal são de 10 a 15% para ezetimiba, 21,2% para evolocumabe e menos de 10% para resinas sequestrantes de ácidos biliares.^{5,78,79}

No entanto, a maioria desses medicamentos não é tratada neste PTC, pois eles ainda não são sugeridos para o tratamento da hipercolesterolemia familiar pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Portanto, frente às necessidades específicas dos pacientes com HFHo, é possível perceber que as eficácias dos fármacos hipolipemiantes atualmente disponibilizados não são suficientes para proporcionar uma

redução satisfatória dos níveis de LDL-C, o que caracteriza uma necessidade médica não atendida. O parágrafo 2 do Artigo 4 do Regulamento da Comissão (EC) nº 507/2006 da EMA (*European Medicines Agency*)⁸⁰ estabelece a seguinte definição :

“Necessidade médica não atendida significa uma condição para a qual não existe um método satisfatório de tratamento e, mesmo que algum método exista, o medicamento em questão represente uma grande vantagem terapêutica para as pessoas afetadas”.

k) Aférese de LDL

A terminologia aférese refere-se a uma tecnologia médica na qual o sangue de um paciente é passado através de um aparelho que separa um componente específico e devolve o restante à circulação. Existem várias categorias de componentes celulares e químicos que podem ser extraídos por aférese, como eritrócitos, plaquetas ou leucócitos, e várias substâncias dissolvidas no plasma, incluindo toxinas e LDL-C.

A plasmaférese é outra tecnologia que opera por meio da separação das células sanguíneas do soro, seguida da troca de parte do soro por albumina e solução salina, que é então adicionada às células sanguíneas e infundida na circulação do paciente. A parte do soro trocada pela solução extemporânea é descarregada, levando consigo o componente indesejado.

A aférese é uma tecnologia mais refinada para separar componentes do sangue, utilizando métodos seletivos para isolar apenas componentes específicos como o LDL-C, que é extraído pela passagem do soro através de algumas tecnologias diferentes: I. colunas de afinidade contendo sulfato de dextrano ligado covalentemente a esferas de celulose ou esferas de poliacrilamida revestidas com poliacrilato; II. Adição de heparina ao plasma, o chamado sistema HELP (*heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein fibrinogen precipitation*); e III. plasmaférese com dupla filtração (PFD).⁷³

A aférese de lipoproteínas tem sido utilizada para diminuir o LDL-C, havendo um consenso internacional sobre sua importância no manejo de pacientes com HFHo, que não atingem as metas de tratamento apesar dos modernos hipolipemiantes, seja porque a resposta é insuficiente ou por intolerância. As diminuições agudas do colesterol da LDL após cada procedimento variam de 60 a 80%, dependendo do volume de sangue ou plasma tratado.⁷³

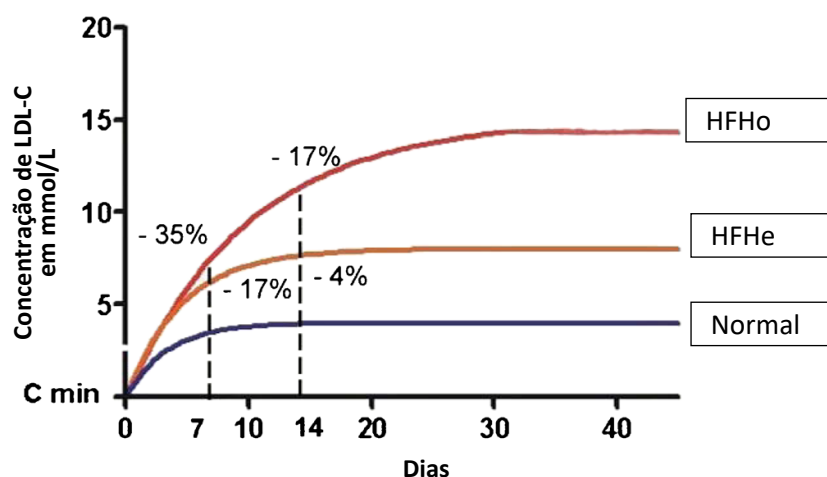
A aférese é um processo demorado, utilizando de 3 a 4 horas por sessão, e requer acesso vascular (procedimento invasivo); além disso, é difícil de obter em muitos países.^{79,81} Uma recente pesquisa internacional sobre o manejo da HF constatou que a aférese lipoprotéica estava disponível em aproximadamente 60% de 63 países pesquisados, sendo o custo um fator limitante.⁷³

Uma desvantagem inerente do método é que os níveis de LDL-C sofrem um efeito rebote cíclico dentro de 1 a 2 semanas. Admite-se que as taxas de produção e catabolismo de LDL-C em HFHo obedecem a uma cinética que se mantém constante, independentemente da concentração sérica. Por exemplo, nos pacientes com HFHo na Figura 10, se o nível basal de colesterol de 15 mmol/L (579 mg/dL§) for agudamente reduzido em 70% e a taxa de catabolismo fracionado (TCF) for 0,1, os níveis pós-aférese em 1 e 2 semanas será, respectivamente, 35% (377 mg/dL) e 17% (493 mg/dL) abaixo do nível basal. Da mesma forma, no heterozigoto, se o nível basal de 7 mmol/L for reduzido em 70% e a TCF for 0,2, os níveis pós-aférese em 1 e 2 semanas serão 17% e 4% abaixo do nível basal. Assim, a aférese a cada 2 semanas tem um efeito modesto na redução do colesterol em homozigotos, mas praticamente nenhum em heterozigotos, nos quais a aférese semanal é necessária para qualquer efeito significativo.⁷³ Em pacientes com DAC tratados com atorvastatina, inscritos no ensaio *Treating to New Targets*, uma maior variabilidade de visita a visita no LDL-C aumentou o risco de eventos cardiovasculares (embora os dados

§ Cálculo nosso.

sejam derivados de pacientes regidos por um protocolo de ensaio clínico). A frequência ideal de AL é uma vez por semana.⁸²

Figura 10: Rebote cíclico dos níveis de LDL-C entre aféreses consecutivas



Fonte:⁷³

Aljenedil *et al.* (2020) afirmam que, devido à resposta variável aos tratamentos farmacológicos em pacientes com HFHo com mutações no receptor nulo, a aférese é uma importante terapia adjunta. Em centros onde a aférese seletiva de LDL não está disponível, a plasmaférese é usada. No entanto, embora a aférese de LDL quinzenal alcance reduções significativas no LDL-C (53% a 76%), é um processo trabalhoso, caro e não prontamente disponível.⁴⁹

Marais *et al.* (1997) também mencionaram o rebote do LDL-C pós-aférese, em um estudo comparativo de atorvastatina 80 mg versus placebo. Os pesquisadores afirmaram que a análise dos resultados do estudo mostrou que a taxa mais lenta de rebote do colesterol LDL na atorvastatina se deveu mais à diminuição da produção do que ao aumento da depuração. Essa tendência foi especialmente marcada em um único paciente homozigoto negativo para receptor, no qual a taxa de produção diminuiu 21%, mas a taxa catabólica fracionada (TCF) calculada não mudou (Figura 11).⁷⁴

Devem ser feitas tentativas para suavizar o efeito rebote entre os tratamentos. Juntamente com as opções de dieta e estilo de vida obrigatórias para pacientes com dislipidemias, novas classes de agentes hipolipemiantes (inibidores de MTP, PCSK9 e mipomersen) podem ajudar a atenuar o rebote do LDL-C entre as sessões. A obtenção de uma supressão mais “fisiológica” dos níveis de LDL-C é tentada com aférese “modificada”, que é um termo usado para descrever a adição de novos agentes hipolipemiantes para amortecer o aumento de lipoproteínas aterogênicas no intervalo entre a aférese de LDL. Em dislipidemias graves, a combinação da aférese de LDL com novas opções de tratamento hipolipemiante pode melhorar ainda mais o perfil lipídico e reduzir o risco de DCV. A combinação com estratégias terapêuticas mais potentes pode permitir um esquema terapêutico de aférese de LDL-C menos intenso.

⁸²

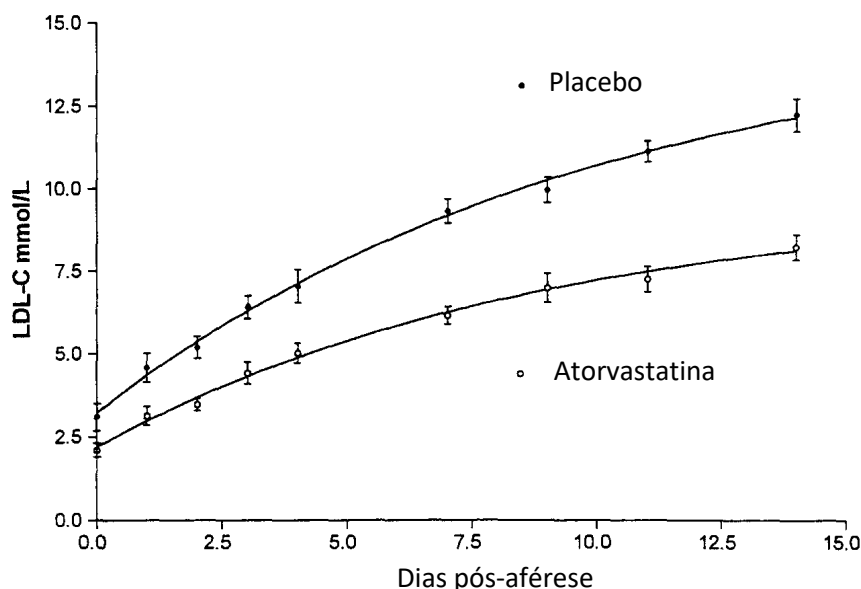
A aférese de LDL é atualmente recomendada no Reino Unido, Europa e EUA, para o tratamento de HFHo insuficientemente responsiva a altas doses de estatinas e ezetimiba.⁸

Este é um procedimento seguro e geralmente bem tolerado para diminuir a LDL e acredita-se que resulte em uma qualidade de vida (QoL) razoavelmente boa, embora dados recentes sugiram que o impacto

negativo da AL na QoL seja semelhante ao da hemodiálise. Devido à sua natureza invasiva e preocupações éticas, nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado para avaliar sua eficácia.⁸²

Embora o uso da aférese de LDL no tratamento da HFHo seja comum há vários anos em outros países, como a África do Sul, não identificamos a existência de oferta satisfatória dessa tecnologia no Brasil. Além disso, a aférese de lipoproteínas não está incluída nas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil como opção terapêutica para HF.

Figura 11: Níveis de LDL-C pós-aférese comparando atorvastatina vs placebo



Observação.: valores como média $\pm$ EP

Fonte: ⁷⁴

I) Tratamentos para HFHo oferecidos pelo SUS

O PCDT para Dislipidemia: *Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite*, publicado em 2020 pelo Ministério da Saúde¹⁴, reconhece a existência da HF, mas não diferencia suas formas homozigotas e heterozigotas. No entanto, mesmo conhecendo a HF, as recomendações de tratamento estão voltadas para as hiperlipidemias/dislipidemias de forma geral e não para a HF.

O tratamento recomendado pelo PCDT inclui estatinas, fibratos e ácido nicotínico (este último apenas em caso de intolerância às duas primeiras categorias). Embora outras fontes sugiram o uso de estatinas de alta potência e altas doses na HF, este PCDT não faz essa recomendação explícita, bem como não sugere alternativas ou intensificação terapêutica de acordo com os níveis séricos de colesterol (ou frações) obtidos pelo tratamento ou mesmo alguma conduta a ser tomada em casos de falha terapêutica. Pacientes considerados de risco cardiovascular muito elevado devem ser acompanhados na atenção especializada do SUS e, embora essa recomendação não mencione explicitamente os pacientes com HF, pode-se acreditar que eles estejam incluídos nessa condição, considerando os riscos e prevalência de HF.

53

De acordo com este PCDT, as recomendações para o enfrentamento da dislipidemia abrangem tanto medidas não farmacológicas quanto farmacológicas. Em relação à abordagem farmacológica, estabelece-se que a abordagem terapêutica na HF deve exigir comprovação diagnóstica, segundo os critérios descritos pela OMS que, no entanto, não se refere à hipercolesterolemia familiar homozigótica.

As alternativas terapêuticas sugeridas são conservadoras e não específicas para HF, indicando o uso das três categorias de medicamentos¹⁴ a seguir:

- Estatinas:
 - Atorvastatina cálcica: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg.
 - Sinvastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
 - Lovastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
 - Fluvastatina: cápsulas de 20 e 40 mg.
 - Pravastatina sódica: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
- Fibratos:
 - Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg.
 - Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg.
 - Bezafibrato: comprimidos e pílulas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg.
 - Fenofibrato: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg.
 - Etofibrato: cápsulas de 500 mg.
- Ácido nicotínico.

2) Descrição da tecnologia sob avaliação: lomitapida

a) Introdução

O medicamento objeto deste PTC é o **mesilato de lomitapida**, cujo nome comercial é **LOJUXTA®****.

A lomitapida é um inibidor da MTP, uma enzima localizada no retículo endoplasmático dos hepatócitos e enterócitos. Essa enzima é responsável pela síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade no fígado e quilomícrons no intestino. A lomitapida foi aprovada pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA, Agência Europeia de Medicamentos e outras agências reguladoras para o tratamento da hipercolesterolemia em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

⁸³

A eficácia na redução do LDL-C em estudos de Fase III atingiu 50%²⁰, enquanto em estudos observacionais do mundo real a eficácia atingiu e manteve-se em 68,2% dos pacientes²³ com HFHo. Durante o estudo, 74% dos pacientes atingiram um nível de LDL-C abaixo de 100 mg/dL, pelo menos, uma vez durante a fase de eficácia. Naqueles pacientes adultos em aférese de LDL, é provável que um em cada três reduza a frequência da aférese ou até mesmo a interrompa. ⁸³

Todos os estudos demonstraram que os sintomas gastrointestinais são os eventos adversos mais frequentes e estão relacionados à dose, são transitórios e são relacionados à má adesão a uma dieta com baixo teor de gordura. Devido ao seu mecanismo de ação, ocorre acúmulo variável de gordura no fígado e aumento das transaminases com lomitapida e retorno aos níveis basais após 4 semanas de descontinuação do medicamento. Nos ensaios de extensão, a frequência de eventos adversos diminuiu em comparação com os ensaios principais. ⁸³

Embora existam alguns eventos adversos, poucos pacientes interromperam a medicação devido a eles, e a redução do LDL-C é importante dependendo da dose. A titulação a cada 4 semanas ou mais e uma boa adesão a uma dieta com baixo teor de gordura podem melhorar a tolerabilidade e maximizar a eficácia.

⁸³

Uma cópia da bula do Lojuxta™, conforme aprovada pela ANVISA, segue apensada como Anexo 3 deste PTC (enviada juntamente com as cópias das referências bibliográficas). A maior parte dos próximos capítulos tem base nesta bula.

** Lojuxta® é a marca comercial adotada no Brasil e na Europa. Nos EUA, a marca comercial deste medicamento é Juxtapid™.

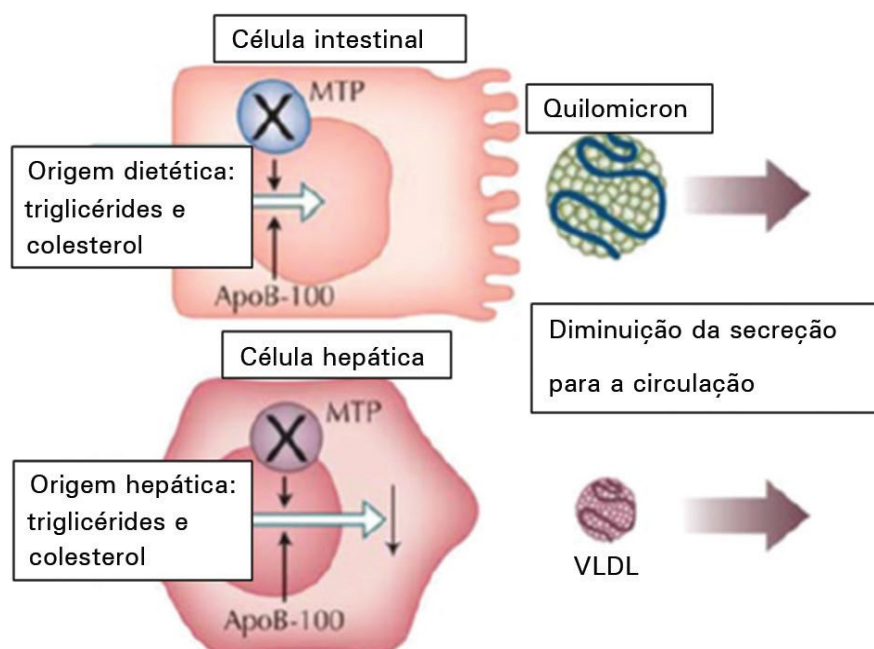
b) Características gerais de Lojuxta®

Nome genérico:	mesilato de lomitapida
Apresentação:	LOJUXTA cápsulas duras de 5 mg, 10 mg e 20 mg, para uso oral, apresentadas em frascos com 28 cápsulas cada.
Via de administração:	Uso oral.
Uso:	Adulto.
Composição:	1. Cada cápsula laranja/laranja contém 5,0 mg de lomitapida (corresponde a 5,69 mg de mesilato de lomitapida) 2. Cada cápsula laranja/branca contém 10,0 mg de lomitapida (corresponde a 11,39 mg de mesilato de lomitapida) 3. Cada cápsula branca/branca contém 20,0 mg de lomitapida (corresponde a 22,77 mg de mesilato de lomitapida)

c) Mecanismo de ação

A lomitapida liga-se diretamente à proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (MTP), inibindo sua atuação. Esta proteína encontra-se na luz do retículo endoplasmático e desempenha função importante na formação de lipoproteínas que contém ApoB. A inibição da MTP limita a formação de lipoproteínas contendo ApoB nos enterócitos e hepatócitos, o que reduz a síntese de quilomícrons e VLDL, respectivamente (Figura 12). A diminuição da síntese de VLDL leva a níveis reduzidos de LDL-C plasmático.

Figura 12 - Bertolami (2014): Representação do mecanismo de ação da lomitapida



Fonte: ⁸⁴

d) Posologia e modo de usar

A lomitapida é um medicamento de uso exclusivamente oral. Deve ser tomada uma vez ao dia com um copo de água, sem alimentos, pelo menos 2 horas após a refeição da noite, uma vez que a administração com alimentos pode aumentar o risco de reações adversas gastrointestinais. Os pacientes devem engolir as cápsulas de lomitapida inteiras. O comprimido não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Antes de iniciar o tratamento com lomitapida, é sugerido a cada paciente:

- Medir transaminases (ALT, AST), fosfatase alcalina e bilirrubina total;
- Obter um teste de gravidez negativo em mulheres com potencial para engravidar; e
- Iniciar uma dieta com baixo teor de gordura que forneça <20% da energia proveniente de lipídeos.

A dose inicial recomendada de lomitapida é de 5 mg uma vez ao dia, e a dose deve ser escalonada gradualmente com base na segurança e tolerabilidade aceitáveis. As transaminases devem ser medidas antes de qualquer aumento na dose.

Tabela 11: Posologia sugerida para lomitapida

DOSE	DURAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO ANTES DE CONSIDERAR AUMENTO PARA A DOSE SEGUINTE
5 mg ao dia	Pelo menos 2 semanas
10 mg ao dia	Pelo menos 4 semanas
20 mg ao dia	Pelo menos 4 semanas
40 mg ao dia	Pelo menos 4 semanas
60 mg ao dia	Dose máxima recomendada

A dose de manutenção de lomitapida deve ser individualizada, levando em consideração as características do paciente como meta da terapia e resposta ao tratamento, até um máximo de 60 mg ao dia, conforme descrito.

Os pacientes que fizerem uso de lomitapida devem ser monitorados em relação a uma possível elevação das transaminases séricas e aumento da taxa de gordura hepática.

Estas e outras informações importantes ligadas ao uso terapêutico de Lojuxta®, incluindo as reações adversas, os ajustes de dosagem e interações medicamentosas, entre outras, poderão ser encontradas no Anexo 3.

e) Dados do registro na ANVISA

Nome da empresa detentora do registro: Amryt Brasil Com. e Import. de Medic. LTDA

Nome comercial: LOJUXTA®

Princípio ativo: mesilato de lomitapida

Registro: 1.7504.0001

Processo: 25351.557900/2018-11

Data do registro: 07/12/2020

Vencimento do registro: 12/2023

Categoria regulatória: Novo

Classificação ATC: OUTROS AGENTES MODIFICADORES DE LIPÍDEOS

Via de administração: oral.

Dados complementares:

1. Venda sob prescrição médica (tarja vermelha);

2. Validade do produto: 36 meses a partir da data de fabricação;
3. Conservação em temperatura ambiente (15° a 30° C), ao abrigo da umidade.

Tabela 12: Apresentações e preços aprovados pela CMED

Apresentação	Nº. Registro	Preço
5 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 28	1750400010018	R\$ 113.315.39
10 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 28	1750400010026	R\$ 113.315.39
20 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 28	1750400010034	R\$ 113.315.39

Obs.: Dados de acordo com a lista CMED publicada em 13/04/2022⁸⁵; apresentação com preços PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) sem impostos e sem CAP. CMED = Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico.

3) Revisão sistemática

a) Introdução

Às vezes as pessoas tendem a criticar a qualidade das evidências de ensaios clínicos sobre doenças raras (DRs), mas é preciso entender que ensaios sobre esse tipo de doença impõem mais dificuldades do que estudos para doenças não raras, e quanto mais rara for uma doença, maior serão os obstáculos para cumprir as práticas de padrão de excelência exigidas para ensaios clínicos.

Nester-Parr *et al.* (2018)³⁵, em um grupo de trabalho criado pela ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), publicaram um relatório que abordou alguns desafios na pesquisa e ATS de tecnologias utilizadas para doenças raras, os quais podem ser resumidos pelos seguintes pontos (não exaustivos e adaptados do artigo original):

- **Reconhecimento e diagnóstico da doença:** baixa conscientização e conhecimento sobre a peculiaridade da doença; heterogeneidade nos padrões de apresentação da doença; dificuldades em estabelecer critérios diagnósticos específicos e sensíveis; ausência de códigos internacionais (p.ex., CID) para auxiliar na coleta de informações harmonizadas; conhecimento insuficiente da história natural da doença.
- **Avaliação do efeito do tratamento:** lacunas de conhecimento sobre todo o espectro de gravidade da doença e seu prognóstico; potencial viés de seleção (p.ex., pacientes com doença mais grave tendem a ser facilmente identificados, enquanto aqueles com sintomas leves não são); incertezas relacionadas a resultados de estudos validados; baixa viabilidade na obtenção de dados sobre desfechos definitivos; nenhum padrão de cuidado estabelecido; falta de dados clínicos suficientes e robustos; avaliações de longo prazo em doenças raras que, muitas vezes, só se tornam possíveis por meio de estudos retrospectivos com dados do mundo real.
- **Recrutamento de pacientes para pesquisa clínica:** a raridade da doença dificulta o recrutamento de pacientes em qualquer tipo de pesquisa, e com isso, por sua vez, as pequenas populações do estudo prejudicam as avaliações estatísticas; obstáculos éticos (p.ex., uso de placebo como comparador); limitações para desenvolver ensaios em doenças ultrarraras quando o pequeno número de pacientes está disseminado pelo mundo; às vezes os poucos pacientes disponíveis já estiveram envolvidos em outra pesquisa.

A realização de ensaios com lomitapida implicou em todos esses desafios e, além disso, o fato de a HFHo, de forma diferente quando comparada a muitas outras doenças raras, ser uma doença silenciosa que não apresenta sinais e sintomas, exceto níveis elevados de LDL-C na corrente sanguínea. Sem alterações físicas, intelectuais ou cognitivas, muitos pacientes podem apresentar apenas infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente fatal e ocorrendo em idade precoce.

As dificuldades enfrentadas por diferentes grupos interessados na pesquisa clínica em doenças raras (DR) e avaliação de tecnologias em saúde (ATS) nos tratamentos de DR impactam significativamente o

desenvolvimento e a avaliação dessas tecnologias. Os desafios relacionados à pesquisa, vinculados predominantemente à baixa prevalência de doenças raras, e os obstáculos que afetam a metodologia da ATS resultam em incerteza para os tomadores de decisão na área da saúde. Isso pode, consequentemente, impactar no reembolso, adoção e equidade no acesso dos pacientes aos tratamentos de doenças raras. A natureza interrelacionada desses desafios requer uma abordagem coletiva por pesquisadores clínicos, indústria, agências de ATS, pacientes e formuladores de políticas para o desenvolvimento de soluções implementáveis e sustentáveis. É necessário um esforço colaborativo entre os grupos de partes interessadas para reduzir o tempo e o custo para o desenvolvimento de novas terapias seguras e eficazes para DRs que solucionem as necessidades não atendidas dos pacientes, ofereçam valor pelo dinheiro dispendido e facilitem o acesso equitativo dos pacientes. A adoção das melhores práticas atuais e o desenvolvimento de novas abordagens são necessários para superar esses desafios e avançar nas opções de acesso do paciente e tratamento de DRs, além de melhorar os resultados de saúde. Muitas organizações, incluindo a ISPOR^{††}, a *European Rare Diseases* (EURORDIS)^{‡‡}, a *National Organization for Rare Diseases* (NORD)^{§§}, a *European Network for HTA* (EUnetHTA)^{***}, e a *Rare Diseases Clinical Research Network* (RDCRN)^{†††}, desenvolveram propostas para abordar muitas das questões que envolvem a avaliação de tecnologias envolvendo DRs, o que fornecerá orientação para futuras pesquisas.⁸⁶

b) Definições essenciais

i) PICOT

Elemento	
População	Pacientes adultos (idade > 18 anos) com HFHo comprovada por fenótipo e genótipo
Intervenção	Lomitapida
Comparador	Sem restrição de comparador*
Desfechos	Redução do colesterol da LDL
Tipos de Estudo	Estudos observacionais, ensaios clínicos de Fase II ou III, revisões sistemáticas da literatura e metanálises

* não foi escolhido um comparador específico, mas nossas buscas se concentraram na identificação de estudos que demonstrassem a avaliação das estatinas, por serem as alternativas mencionadas no PCDT para Dislipidemia (item g) deste PTC).

Obs.: A aférese de lipoproteínas não foi considerada na composição deste PTC, a princípio porque seu uso no tratamento da HFHo não é recomendado pelo PCDT para Dislipidemia¹⁴, e também porque, após busca em diversas fontes, não foram encontradas informações que pudessem demonstrar o uso de aférese de LDL ou plasmaférese no Brasil.

Pergunta estruturada: a lomitapida é eficaz e segura na redução dos níveis de LDL-C em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica que, com o uso dos tratamentos atualmente disponibilizados pelo SUS, não conseguem atingir níveis plasmáticos de LDL-C considerados aceitáveis para essa doença?

†† <https://www.ispor.org/home>

‡‡ <https://www.eurordis.org/>

§§ <https://rarediseases.org/>

*** <https://www.eunetha.eu/>

††† <https://www.rarediseasesnetwork.org/>

ii) Estratégia de busca

Os bancos de dados online utilizados para a busca por publicações científicas foram MEDLINE via Pubmed, *The Cochrane Library* e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foi elaborada uma busca complementar de artigos científicos através do Google.

A busca incluiu publicações relativas a estudos observacionais, ensaios clínicos de fases II e III, revisões sistemáticas e metanálises. Não foi estabelecida uma limitação para a busca retrospectiva e a data de fechamento da busca foi 7 de outubro de 2021. As estratégias de busca / *Keywords*, assim como o número de publicações recuperadas em cada banco de dados, encontram-se listados na Tabela 13.

Tabela 13: Bases de dados, estratégias de busca e número de publicações recuperadas

Base de dados	Estratégia de Busca	N
PubMed	((lomitapide) AND (hypercholesterolemia)) AND (homozygous) ("bms201038"[Supplementary Concept] OR "bms201038"[All Fields] OR "lomitapide"[All Fields]) AND ("hypercholesterolaemia"[All Fields] OR "hypercholesterolemia"[MeSH Terms] OR "hypercholesterolemia"[All Fields] OR "hypercholesterolaemias"[All Fields] OR "hypercholesterolemias"[All Fields]) AND ("homozygote"[MeSH Terms] OR "homozygote"[All Fields] OR "homozygous"[All Fields] OR "homozygously"[All Fields])	157
LILACS	((lomitapide) AND (hypercholesterolemia)) AND (homozygous) AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2011 TO 2021])	5
<i>The Cochrane Library</i>	<i>Trials matching lomitapide in Title Abstract Keyword AND "familial hypercholesterolaemia" in Title Abstract Keyword AND homozygous in Title Abstract Keyword AND adults in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</i>	13

iii) Escolha dos estudos

Figura 13: Fluxo de busca e escolha dos estudos

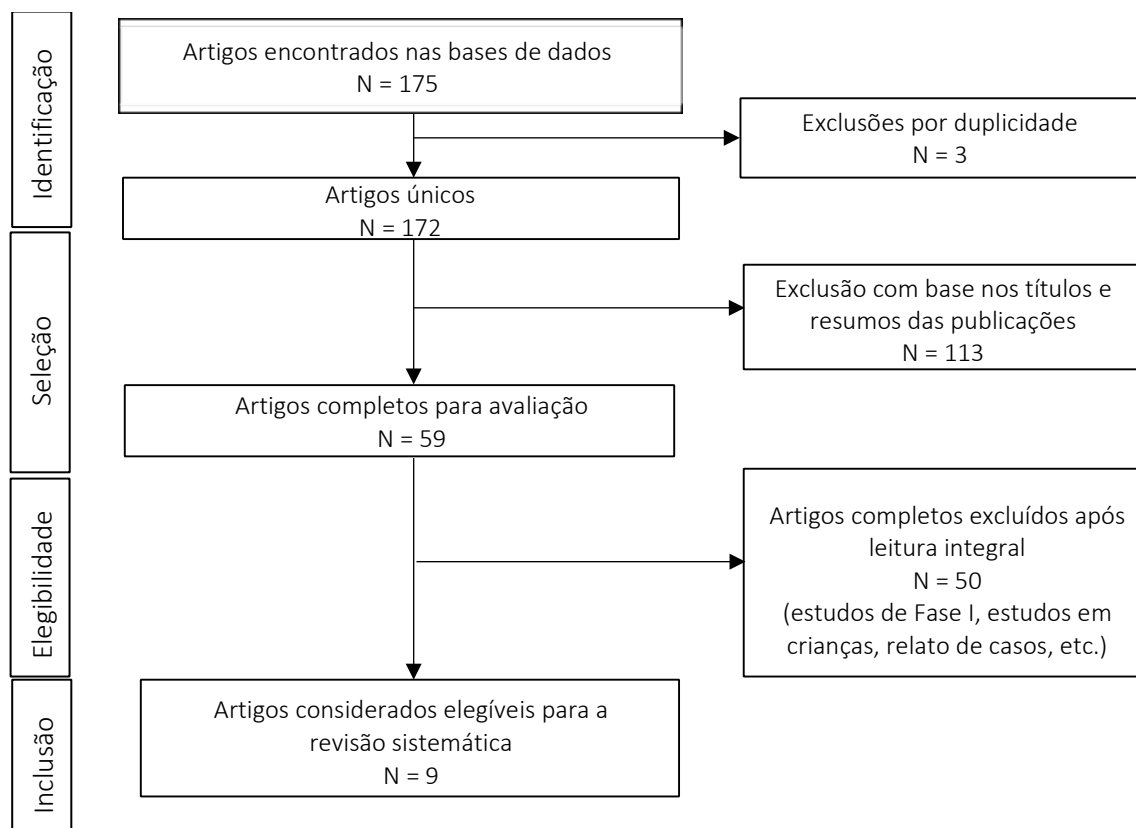


Tabela 14: Resumo esquemático dos estudos selecionados

Número sequencial Autores, Ano ^{Ref.}	Desenho do estudo	População	Resultados
1 Cuchel M <i>et al.</i> , 2013 ²⁰	Ensaio clínico pivotal de Fase III, de braço único, aberto e multicêntrico (EUA, Canadá, África do Sul e Itália) Pacientes usaram lomitapida até a dose máxima tolerada Desfechos avaliados: redução de LDL-C na semana 26 e avaliação da segurança na semana 78.	29 pacientes Idade ≥18 anos HFHo por diagnóstico clínico ou genético	23 pacientes completaram as semanas 26 e 78 A dose média de lomitapida foi 40 mg/dia O LDL-C mostrou redução média de 50% entre o valor basal e a semana 26 (8,7 ±2,9 mmol/L vs. 4,3 ±2,5 mmol/L, p<0,0001). Os efeitos adversos mais comuns foram sintomas GI, elevação de enzimas hepáticas e aumento da gordura hepática. Nenhum paciente descontinuou o tratamento de forma permanente.
2 Blom DJ <i>et al.</i> , 2017 ²¹	Estudo de extensão do ensaio de Cuchel <i>et al.</i> , 2013 ²⁰ Desfechos avaliados: redução de LDL-C desde o valor basal, em vários momentos de acompanhamento por 5 anos, e desfechos de segurança	19 pacientes (10 homens e 9 mulheres) Idade média 30,4 anos	17 pacientes completaram a semana 126 (78 semanas pivotal + 48 semanas extensão) O LDL-C mostrou, entre o valor basal e a semana 126, variação média de 356 ±127 mg/dL para 189 ±120 mg/dL, respectivamente, com redução média de -45,5% (IC95% -61,6 a -29,4, p<0,001). Durante o estudo, 14 pacientes (74%) alcançaram LDL-C < 100 mg/dL e 11 pacientes atingiram níveis <70 mg/dL em pelo menos uma ocasião. Os eventos adversos mais comuns foram sintomas GI (diarreia, náusea, dispepsia e vômitos), porém com menor incidência em relação ao estudo pivotal

3 Harada-Shiba M <i>et al.</i>, 2017⁸⁷	Ensaio clínico de Fase III, de braço único, aberto, em 6 centros no Japão, com a máxima dose tolerada de lomitapida Desfecho primário: redução de LDL-C desde o valor basal até a semana 26 Desfechos secundários: variação de outros lipídios plasmáticos, de xantomias, esteatose hepática e desfechos de segurança após 56 semanas.	9 indivíduos japoneses (homens e mulheres) Idade variando de 33 até 75 anos Diagnóstico confirmado de HFHo e LDL-C ≥ 300 mg/dL, mesmo sob tratamento	8 pacientes completaram as 56 semanas do estudo O LDL-C variou de 199 mg/dL para 118 mg/dL (-42%, $p < 0,0001$) no período, em média 50% de redução e LDL-C < 100 mg/dL foram obtidos em 5 e 6 pacientes, respectivamente, na semana 26. Após 56 semanas, a redução do LDL-C foi de 38% em média ($p = 0,0032$). Outros lipídios plasmáticos também foram significativamente reduzidos na semana 26. Efeitos no TGI foram as adversidades mais comuns.
4 Nohara A <i>et al.</i>, 2019⁴⁸	Estudo de extensão do ensaio de Harada-Shiba <i>et al.</i>⁸⁷, aberto, braço único Desfechos avaliados: redução de LDL-C e desfechos de segurança até a semana 60.	5 pacientes Idade média 50,4 ($\pm 10,29$) anos	Doses de lomitapida variaram entre 10 mg/dia (1 paciente), 20 mg/dia (3 pacientes) e 40 mg/dia (1 paciente) 4 pacientes apresentaram redução $> 25\%$ e 1 paciente $> 50\%$ do LDL-C 2 pacientes atingiram LDL-C < 100 mg/dL Outros resultados: reduções do colesterol total (-26,5%); triglicerídeos (-54,8%) e colesterol não-HDL (-37,4%) O uso de lomitapida + tratamento padrão obteve 50% de redução do LDL-C na semana 60 em relação ao valor basal
5 Blom DL <i>et al.</i>, 2018²²	Uso de dados coletados nas primeiras 26 semanas do ensaio clínico pivotal de Fase III²⁰ e extensão respectiva²¹, sendo comparados com as taxas de ECMs	Dados coletados de pacientes avaliados em ensaio clínico: 29	Nos estudos com lomitapida, apenas 1,7 eventos CV graves/1.000 pacientes-mês foram observados.

	oriundos de coortes de pacientes com HFHo em uso de tratamento convencional.	(ensaio inicial) e 19 (estudo de extensão)	Tais taxas foram de 21,7, 9,5 e 1,8 eventos CV graves/1.000 pacientes em coortes pré- e pós-tratadas com mipomersen e em tratamento com evolocumabe, respectivamente. Os níveis séricos de LDL-C nos grupos tratados com lomitapida, mipomersen e evolocumabe foram de 166, 331 e 286 mg/dL, respectivamente, em condições semelhantes.
6 Kolovou G <i>et al.</i> , 2020 ⁸⁸	Série prospectiva de casos, avaliados antes e após o uso de lomitapida Desfechos avaliados: variação nos níveis de LDL-C e outros lipídios plasmáticos durante o tratamento, em até 24 meses.	12 pacientes com diagnóstico clínico e genético de HFHo, sob tratamento com hipolipemiantes (9 pacientes também passavam por aférese a cada 2 semanas) Idades: 8 até 62 anos	Níveis séricos de LDL-C (mg/dL): 1. Sem tratamento (pré-estudo): 900 (348-1070) 2. Tratamento padrão: 383,5 (214-866) 3. Tratamento-padrão + aférese: 288,1 (183,7 – 716,6) 4. Tratamento-padrão + lomitapida: 173,5 (74 – 515) A inclusão da lomitapida no tratamento obteve redução média de 56,8% no LDL-C em comparação com a terapia hipolipemiante convencional e 54% quando a terapia estava associada com aférese (p=0,031)
7 Cuchel M <i>et al.</i> , 2007 ⁸⁹	Estudo de braço único com escalonamento de doses usando o fármaco experimental BMS-201038 (lomitapida) em doses de 0,03, 0,1, 0,3 e 1,0 mg/Kg de peso corporal/dia Desfechos avaliados: variação do LDL-C após 4 semanas de tratamento e segurança e tolerabilidade após 4 semanas de tratamento, nas 4 dosagens estudadas.	6 pacientes, todos portadores de mutação HFHo 50% homens Idades: 18 a 40 anos 2 portadores de doença CV prévia	O tratamento na dose máxima reduziu os níveis séricos de LDL-C em 50,9% (614 para 303 mg/dL, p<0,001) e de apolipoproteína B em 55,6% (310 para 136 mg/dL, p<0,001), em relação ao valor basal. Todos os pacientes mostraram boa tolerância à dose máxima. O efeito adverso mais importante foi o acúmulo de gordura hepática

8 Underberg JA <i>et al.</i>, 2020⁹⁰	Estudo LOWER (<i>Registro Mundial de Avaliação Observacional da Lomitapida</i>), solicitado pelo FDA, EMA e outras agências. Estudo de coorte de longo prazo, não controlado, prospectivo, aberto e multicêntrico. Objetivos solicitados pelas agências: avaliar efeitos adversos potencialmente relacionados com o uso da lomitapida, Desfechos avaliados: variação dos níveis de LDL-C e outros lipídios séricos; frequência de eventos adversos graves.	Pacientes / país: 1. EUA: 128 2. Itália: 25 3. Grécia: 10 4. Holanda: 9 5. Canadá: 8 6. Taiwan: 5 7. Alemanha: 2 Idade média: 52,2 ±15,3 anos Mulheres: 58,3% 84% caucasianos 85% portadores de comorbidades	O estudo ainda está em andamento e os resultados apresentados abrangem o período 2014 – 2019. Entre os 185 pacientes avaliados, a média do tempo em tratamento com lomitapida foi de 26,41 ±17,2 meses. Entre os pacientes que se mantiveram com lomitapida, a média da redução do LDL-C foi de 45% em relação ao valor basal. Em algum momento após iniciar o uso da lomitapida foram observados os seguintes resultados: 1. 58,4% dos pacientes experimentaram pelo menos 50% de redução do LDL-C em relação ao valor basal 2. 65,4% atingiram LDL-C <100mg/dL 3. 41,1% atingiram LDL-C <70mg/dL
9 D'Erasmio L <i>et al.</i>, 2017²³	Estudo retrospectivo de dados de mundo real, conduzido em 10 centros na Itália, que incluiu 15 pacientes geneticamente confirmados para HFHo que haviam sido tratados durante pelo menos 6 meses com lomitapida Objetivos: avaliar a eficácia e a segurança da lomitapida na HFHo no cenário do mundo real, assim como caracterizar a eficácia da lomitapida de acordo com os diferentes genótipos de HFHo	15 pacientes Idade média 37,7 ±13,5 anos 60% do sexo feminino 86,6% apresentavam xantomas	Duração média do tratamento: 32,3 ±29,7 meses (8 a 86 meses) Dose média de lomitapida: 19 ±13,3 mg/dia Média da redução do LDL-C: 68,2 ±24,8% 60% dos pacientes atingiram níveis de LDL-C < 100 mg/dL e 46,6% chegaram a <70 mg/dL Outras médias de redução de níveis séricos: - Colesterol total: 68,5 ±16,9% - Colesterol não-HDL: 75,3 ±16,9% - Triglicérides: 54,8 ±23,1%

		33,3% tinham histórico de DCV 46,2% apresentavam estenose de válvula aórtica 10 pacientes com mutação no LDLR (6 homozigotos e 4 heterozigotos compostos) 5 pacientes com mutação no LDLRAP1	Não houve nenhuma interrupção de tratamento devido a eventos adversos Não foram observadas diferenças significativas de eficácia da lomitapida entre os genótipos LDLR e LDLRAP1
--	--	---	---

Tabela 15: Graduação de qualidade dos estudos selecionados

Item	Estudo 1 20	Estudo 2 21	Estudo 3 87	Estudo 4 48	Estudo 5 22
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S	S
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	N	N	N	N	N
3. Houve sigilo da alocação?	N	N	N	N	N
4. Participantes e investigadores foram mantidos “cegos” quanto à alocação do tratamento?	N	N	N	N	N
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	NA	NA	NA	NA	S
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	NA	NA	NA	NA	N
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	S	S	S	S	S
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	SR	SR	SR	SR	SR
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	S	S	S	S	S
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	S	S	NA	NA	NA

Obs.: S = sim; N = não; NA = Não se aplica; SR = sem resultados

Graduação de qualidade dos estudos selecionados – parte 2

Item	Estudo 6 88	Estudo 7 89	Estudo 8 90	Estudo 9 23
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	S	S	S	S
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	N	N	N	N
3. Houve sigilo da alocação?	N	N	N	N
4. Participantes e investigadores foram mantidos “cegos” quanto à alocação do tratamento?	N	N	N	N
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	NA	NA	NA	NA
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	NA	NA	NA	NA
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	S	S	S	S
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	SR	SR	23,8%	0%

Obs.: S = sim; N = não; NA = Não se aplica; SR = sem resultados

Além dos nove estudos selecionados pela metodologia aqui descrita, duas publicações adicionais foram incluídas manualmente em um capítulo ao lado:

- Leipold R *et al.* (2017)⁹¹, cuja publicação apresenta uma estimativa da expectativa de sobrevida dos pacientes por meio de modelagem matemática, cujos resultados são de grande interesse, tendo em vista da natureza ultrarrara da HFHo.
- D'Erasmus *et al.* (2021)¹⁹, que foi publicado em dezembro de 2021, portanto, após o período de coleta de artigos que havia sido definido para esta revisão sistemática. Este estudo foi incluído por ser uma análise de longo prazo (9 anos) com o maior número de pacientes (75) com HFHo em tratamento com lomitapida.

c) Resumos dos estudos selecionados

i) Cuchel, M *et al.* (2013) *Lancet*

*Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study*²⁰

Objetivos do estudo:

Estudo de Fase III para avaliar a eficácia e segurança do inibidor proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (lomitapida) em adultos com HFHo, quando adicionado ao tratamento farmacológico em uso, quando disponível, e com ou sem LDL aférese.

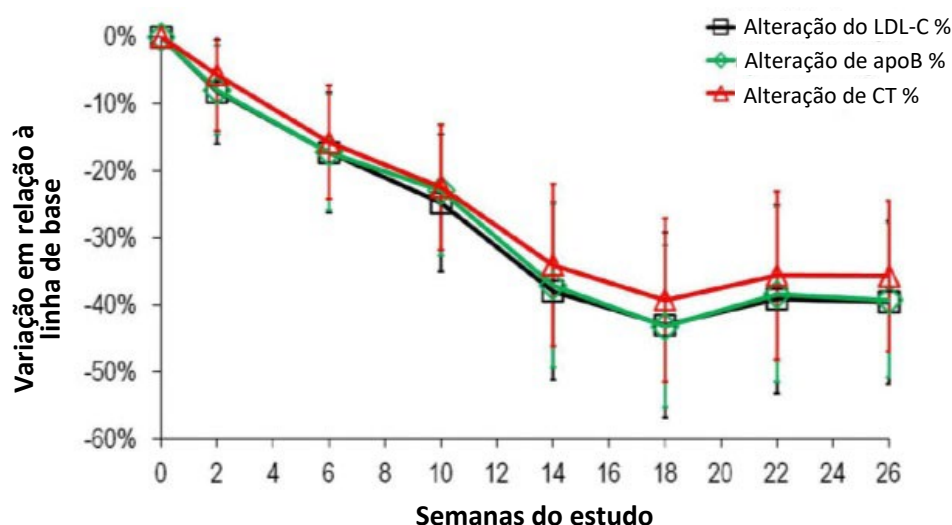
Metodologia:

- Estudo aberto de Fase III, de braço único.
- População do estudo: Trinta e dois indivíduos com HFHo foram avaliados e, destes, 29 foram recrutados para o ensaio. Estes indivíduos, com idade ≥ 18 anos, provinham de 11 centros em 4 países (EUA, Canadá, África do Sul e Itália) e foram selecionados com base em critérios clínicos para HFHo ou por comprovação de mutação em ambos os alelos do LDLR ou de outros genes que reconhecidamente afetam a função do receptor de LDL.
- Critérios de exclusão: Portadores de comorbidades tais como: insuficiência cardíaca, cirurgia de grande porte nos últimos 3 meses, história de doença hepática, alcoolismo, DPOC ou aumento maior do que 2 vezes o limite superior de normalidade das enzimas hepáticas e creatinina acima de 2,5mg/dL.
- Doses de lomitapida: A dose inicial foi de 5mg/dia durante 2 semanas e depois incrementada sucessivamente para 10, 20, 40 e 60mg/dia em intervalos de 4 semanas ou até que a dose máxima fosse determinada individualmente com base na segurança e tolerabilidade.
- Desfechos planejados do estudo: O desfecho primário foi a mudança percentual média no valor de LDL-C a partir do valor basal na semana 26, após esse período, os pacientes permaneceram recebendo lomitapida até a semana 78 com o objetivo de avaliar a segurança. Para a avaliação de acúmulo de gordura no fígado foi utilizada a ressonância magnética nuclear espectroscópica (RMNS), uma vez que este achado está diretamente relacionado ao mecanismo de ação do fármaco.

Resultados

- 28 pacientes eram homozigotos ou heterozigotos compostos para as mutações no gene do LDLR e um era homozigoto para uma mutação do gene LDLRAP1. 27 pacientes estavam sendo tratados com estatinas (atorvastatina ou rosuvastatina), 22 com ezetimiba (em associação com estatinas), 3 com niacina, 1 com fibratos e 1 com sequestrante de ácidos biliares.
- No total, 19 pacientes (83% dos pacientes que possuíam dados na semana 26) apresentaram uma diminuição maior do que 25% no LDL-C, sendo que 52% obtiveram uma redução maior do 50%. 8 pacientes atingiram LDL-C menor do que 100mg/dL na semana 26, sendo que um desses pacientes chegou a níveis menores de 70mg/dL. Na semana 78 a eficácia foi de 38% de redução no LDL-C. Os resultados são apresentados de forma detalhada através da Figura 14 e da Tabela 16.

Figura 14 - Cuchel (2013): Percentuais de variação nos níveis séricos de LDL-C, CT e ApoB



Obs.: ApoB = apolipoproteína B; CT = colesterol total; LDL-C = colesterol de baixa densidade. Dados relativos a população ITT (n = 29), e incluem o IC95% (barras verticais). Os valores representam as medianas dos percentuais coletados.

Segurança e tolerabilidade:

- A maioria dos pacientes apresentou um evento adverso durante o período total do estudo, sendo de intensidade leve a moderada em sua maior parte.
- Os EAs mais frequentemente relatados foram de natureza gastrointestinal. Não houve óbitos no período avaliado.
- 10 pacientes apresentaram elevações de TGO e ou TGP maiores de 3 vezes o LSN, sendo que 4 deles tiveram aumentos superiores a 5 vezes o LSN. Essas alterações ocorreram em todas as doses estudadas de lomitapida. Nenhum paciente foi descontinuado permanentemente devido a alterações nos testes de função hepática.
- Os dados de acúmulo de gordura foram inversamente proporcionais aos decréscimos nos níveis de colesterol.
- Os dados de segurança relativos às alterações enzimáticas e de acúmulo de gordura hepática estão representados pela Figura 15 e pela Figura 16.

Tabela 16 - Cuchel (2013): Níveis séricos de lipídios e lipoproteínas ao longo do estudo

Parâmetro	Nível sérico na <i>baseline</i> N = 29	26 semanas (n = 23)			56 semanas (n = 23)			78 semanas (n = 23)		
		Nível sérico	% de variação vs <i>baseline</i>	Valor de p*	Nível sérico	% de variação vs <i>baseline</i>	Valor de p**	Nível sérico	% de variação vs <i>baseline</i>	Valor de p***
CT	11,1 ±3,5	6,1 ±2,9	-46 (-56 a -35)	<0,0001	7,1 ±3,7	-39 (-51 a -27)	<0,0001	7,3 ±3,9	-35 (-48 a -22)	<0,0001
LDL-C	8,7 ±2,9	4,3 ±2,5	-50 (-62 a -39)	<0,0001	5,1 ±3,2	-44 (-57 a -31)	<0,0001	5,4 ±3,4	-38 (-52 a -24)	0,0001
VLDL-C	0,5 ±0,3	0,3 ±0,3	-45 (-61 a -29)	<0,0001	0,4 ±0,4	-28 (-48 a -10)	0,0185	0,4 ±0,4	-31(-54 a -7)	0,0389
HDL-C	1,1 ±0,3	1,0 ±0,4	-12 (-20 a -4)	0,0001	1,2 ±0,4	0,5 (-13 a 15)	0,954	1,1 ±0,3	-5 (-13, 3)	0,1396
Não HDL-C	10,0 ±3,4	5,1 ±2,8	-50 (-61 a -39)	<0,0001	5,9 ±3,6	-44 (-57 a -31)	<0,0001	6,2 ±3,8	-39 (-53 a -25)	<0,0001
Triglicerídeos	1,0 (0,4 a 2,9)	0,5 (0,1 a 1,7)	-45 (-61 a -29)	<0,0001	0,7 (0,2 a 2,9)	-29 (-47 a -11)	0,0157	0,7 (0,2 a 4,1)	-31 (-54 a -8)	0,0368
ApoB	2,6 ±0,8	1,3 ±0,7	-49 (-60 a -38)	<0,0001	1,5 ±0,8	-45 (-57 a -33)	<0,0001	1,5 ±0,9	-43 (-56 a -29)	<0,0001
Lp(a)	0,8 ±0,6	0,6 ±0,4	-15(-30 a -0,9)	0,0003	0,6 ±0,5	-19(-31 a -8)	0,0111	0,8 ±0,5	-0,5(-17,6]	0,5827
ApoA-I	1,2 ±0,3	1,0 ±0,2	-14 (-17 a -4)	0,0003	1,1 ±0,3	0,77 (-11 a 13)	0,568	1,1 ±0,3	-4 (-10, 3)	0,1155

Obs.: os valores são apresentados em mmol/L ou g/l (ApoA-I, ApoB e Lp(a)). Valores absolutos são apresentados como a média (±DP) ou mediana (intervalo de variação). A porcentagem de variação vs. baseline (linha de base ou início do estudo) é apresentada como média (IC95%).

* = valores de *p* a partir de modelo combinado

** = valores de *p* a partir de um teste t de amostra simples

A conversão para mg/dL do colesterol total, VLDL-C, LDL-C, HDL-C e colesterol não-HDL é feita pela divisão por um valor fixo de 0,02586. Para a conversão mmol/L para mg/dL, multiplicar o valor por 38,67

A conversão para mmol/L dos triglicerídeos é feita pela divisão por um valor fixo de 0,01129. Para a conversão mmol/L para mg/dL, multiplicar por 88,57.

A conversão de g/L para mg/dL de ApoB e ApoA-I é feita pela divisão por 0,01.

Figura 15 - Cuchel (2013): Níveis séricos de transaminases

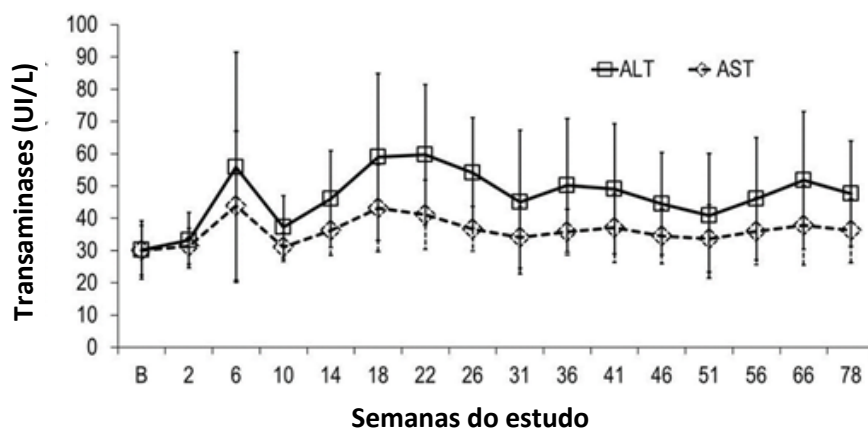
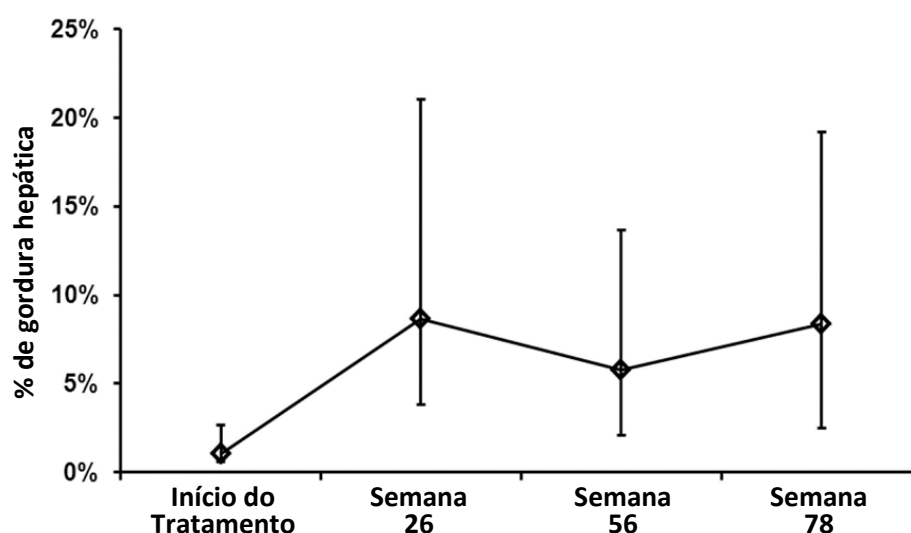


Figura 16 - Cuchel (2013): Variação do percentual de gordura hepática



Nota: porcentagem de gordura hepática na linha de base e ao longo do ensaio, com os valores do IC95%

Conclusão:

- Os resultados deste estudo permitem afirmar que a lomitapida, administrada a pacientes com HFHo em associação com outros hipolipemiantes, incluindo a aférese de LDL, reduziu significativamente os níveis de LDL-C em aproximadamente 50%.
- A redução do LDL-C foi atenuada ao final do estudo devido às alterações feitas na medicação concomitante durante a fase de avaliação da segurança do medicamento naqueles pacientes que apresentaram as melhores respostas ou alterações nas enzimas hepáticas.

ii) Blom, D *et al.* (2017). *Circulation*

*Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.*²¹

Objetivos do estudo:

Avaliação de dados adicionais de eficácia e segurança em longo prazo (246 semanas), incluindo uma análise exploratória das consequências metabólicas decorrentes do acúmulo de gordura hepática.

Metodologia

- Análise dos dados da extensão do ensaio clínico pivotal de Fase III publicado por Cuchel *et al.* (2013)²⁰.
- População do estudo: dezenove dos 23 pacientes que completaram o estudo pivotal foram incluídos no estudo de extensão, sendo 10 do sexo masculino e 9 do sexo feminino, com idade média de 30,4 anos.
- Doses de lomitapida: A dose média de lomitapida permaneceu praticamente constante em 40mg (intervalo de 20-60mg) desde a semana 36 no estudo pivotal até a semana 282 no estudo de extensão.
- Desfechos planejados do estudo: fornecer dados adicionais de longo prazo sobre a eficácia e segurança da lomitapida avaliando os níveis de LDL-C, índice HOMA-IR*, os níveis séricos de Proteína C-Reativa e acúmulo de gordura hepática por meio de RMNE.

Resultados

- A duração média do tratamento (considerando-se ambos os estudos), foi de 5.1 anos (intervalo de 2,1 a 5,7 anos).
- Dezenove dos 29 pacientes incluídos neste estudo de extensão e, destes, 17 completaram as avaliações da semana 126. Os níveis de LDL-C diminuíram de 356 ± 127 mg/dL no basal para 189 ± 120 mg/dL na semana 126 (Figura 17), o que significa uma alteração percentual média de 45,5% (IC 95%), redução essa que se manteve durante o estudo de extensão. Desde o início do estudo até a semana 246, um total de 14 pacientes (74%) atingiram LDL-C menor que 100mg/dL e 11 pacientes atingiram níveis menores que 70mg/dL em pelo menos uma ocasião (Figura 17).

Segurança e tolerabilidade

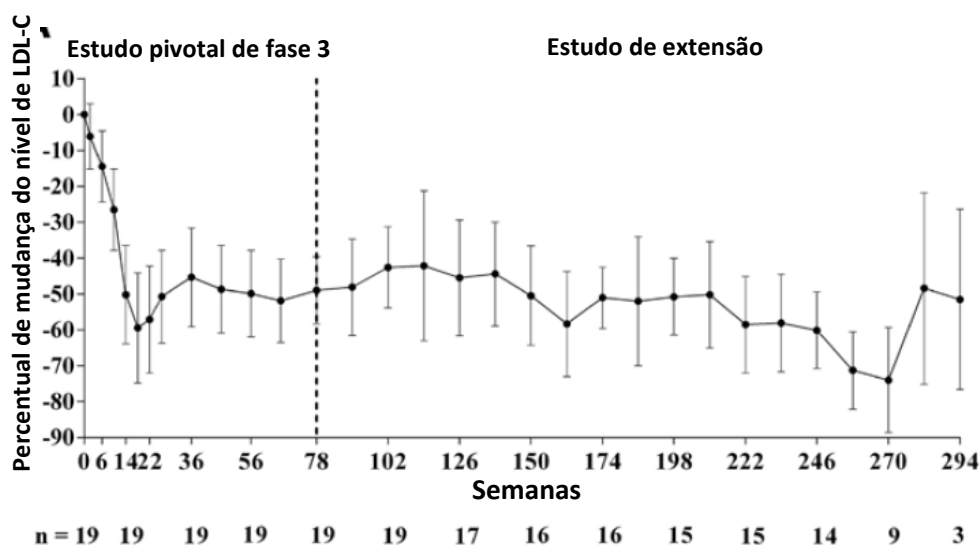
- Os EAs mais frequentes foram de origem GI, incluindo diarreia, náusea, dispepsia e vômito. Para os EAs relacionados à medicação, a incidência foi menor no estudo de extensão quando comparada com o estudo pivotal (42.1% versus 84.2%). Eventos cardiovasculares maiores ocorreram em 2 pacientes, sendo uma morte súbita e uma cirurgia de revascularização. Outros parâmetros de segurança são apresentados pela Figura 18 e pela Figura 19.

Conclusão

- Os resultados deste estudo de extensão são consistentes com aqueles observados no estudo pivotal e indicam que a lomitapida, em associação com outros tratamentos hipolipemiantes é altamente efetiva na redução dos níveis de LDL-C com um perfil aceitável de EAs e sem outros eventos relacionados à segurança.

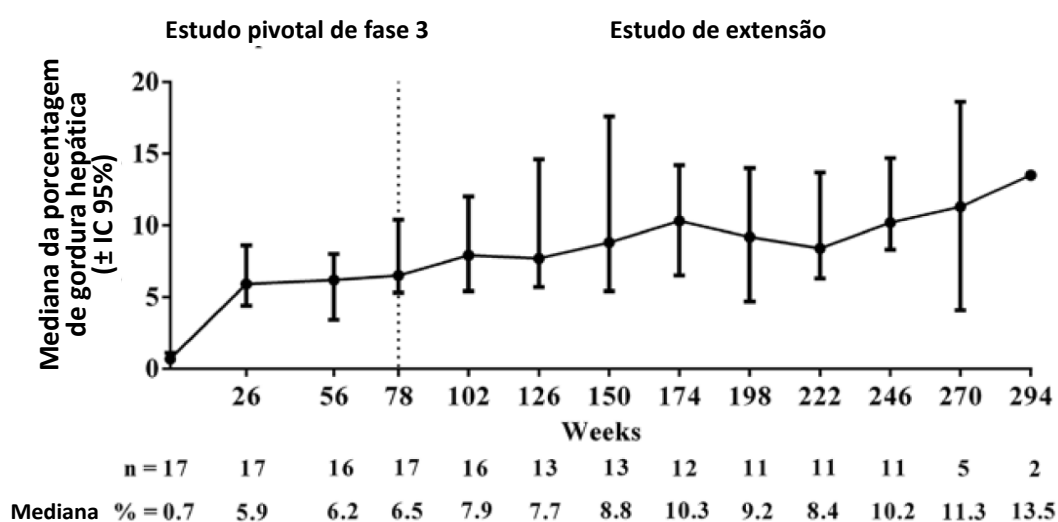
* O índice de HOMA-IR representa o Modelo de Avaliação da Homeostase, sendo o sufixo IR significando a resistência à insulina. Geralmente, quando os resultados estão acima dos valores de referência, existe maior chance de desenvolver doenças cardiovasculares, síndrome metabólica ou diabetes tipo 2, p.ex.

Figura 17 - Blom (2017): Variações percentuais dos níveis séricos de LDL-C



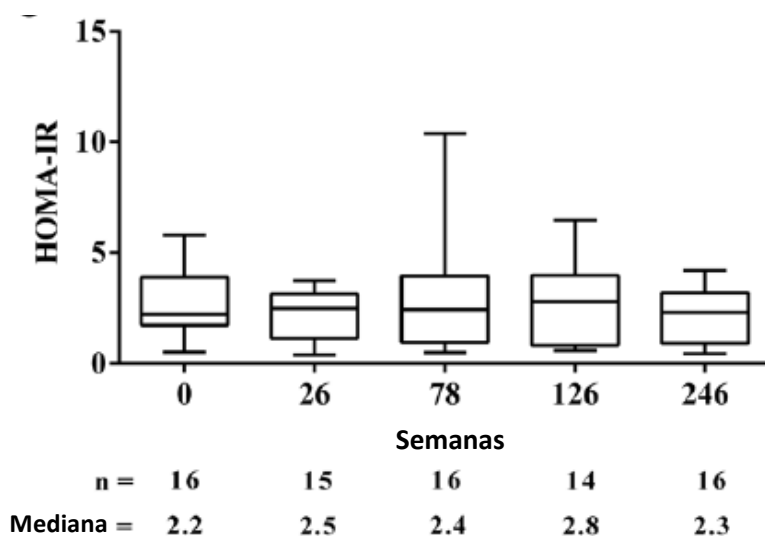
Nota: os dados se referem às medianas do percentual de variação nos níveis séricos de LDL-C ao longo do estudo, em relação à linha de base, incluindo o final do estudo pivotal (semana 78) e do estudo de extensão (semana 294).
n = número de pacientes

Figura 18 - Blom (2017): Variação do percentual de gordura hepática



Nota: os dados se referem às medianas da percentagem de gordura hepática nos pacientes avaliados durante o estudo pivotal de Fase III e o estudo de extensão. N = número de pacientes.

Figura 19 - Blom (2017): Variações do indicador HOMA



Nota: A linha central representa a mediana dos dados e as caixas incluem os percentis 25 a 75 da distribuição, enquanto as linhas verticais externas representam os valores mínimos e máximos. O n é o número de pacientes

iii) Harada-Shiba, M. *et al.* (2017) *J Atheroscler Thromb*

*Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*⁸⁷

Objetivos do estudo

Avaliar a eficácia da lomitapida na redução de LDL-c, em associação com outros hipolipemiantes, em pacientes japoneses adultos com HFHo. Em segundo lugar, a segurança e a tolerabilidade da lomitapida foram avaliadas em relação a outros parâmetros lipídicos, gordura hepática e xantomas.

Metodologia

- Estudo de Fase III, de braço único, em pacientes adultos com HFHo aos quais se acrescentou a lomitapida até que se alcançasse a dose máxima tolerada de hipolipemiante (Figura 20).
- População do estudo: pacientes foram recrutados a partir de seis centros no Japão, de ambos os sexos com idades ≥ 18 anos com diagnóstico funcional de HFHo: mutação funcional documentada em dois alelos receptores ou alelos reconhecidos como afetando a funcionalidade do LDLR; atividade dos receptores de LDL $< 20\%$; LDL-C de jejum $\geq 300\text{mg/dL}$, mesmo sob tratamento com doses máximas toleradas de hipolipemiantes; e ambos os progenitores apresentando CT não tratado $> 250\text{mg/dL}$; ou CT não tratado $> 500\text{mg/dL}$ e TG $< 300\text{mg/dL}$ e ambos os progenitores apresentando CT não tratado $> 250\text{mg/dL}$.
- Desfechos planejados do estudo: alteração percentual média de LDL-C desde o período basal até a semana 26. Alterações em outros parâmetros lipídicos foram avaliados como desfechos secundários.

Resultados

- Nove pacientes foram incluídos na fase de eficácia do estudo e, desses, oito completaram 56 semanas de seguimento.
- Os níveis médios de LDL-C foram reduzidos em 42% ($p < 0.0001$) após 26 semanas, de 199mg/dL (IC 95%: 149-250mg/dL) no período basal para 118mg/dL (IC 95%: 70-166). Uma redução de 50% no LDL-C e LDL-C $< 100\text{mg/dL}$ foi atingida por cinco e seis pacientes, respectivamente, na semana 26.

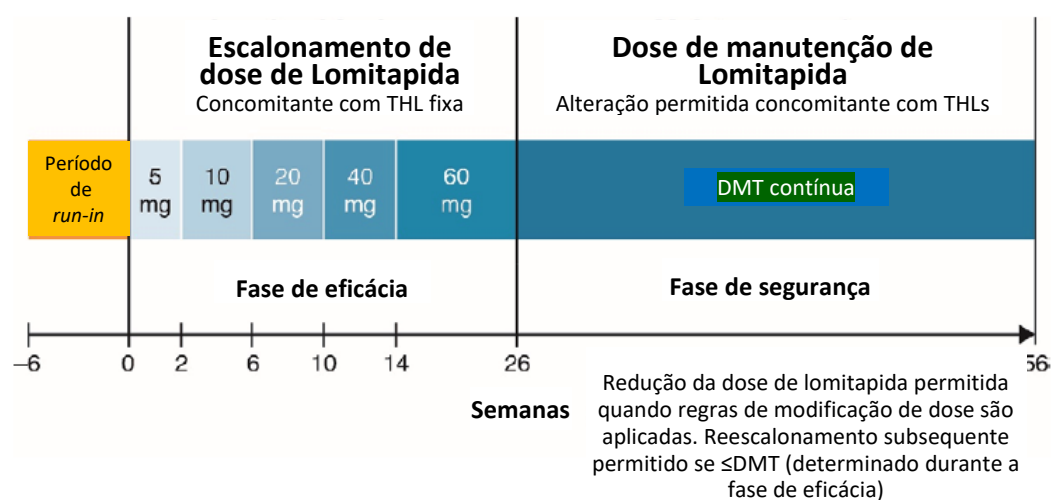
Após 56 semanas o LDL-C foi reduzido em 38% ($p=0.0032$) a partir do valor basal. Reduções significativas no colesterol não HDL, VLDL-C, TG e ApoB também foram identificadas (Figura 21).

- Segurança e tolerabilidade
- Nenhum sinal de alerta adicional foi identificado em relação à segurança. De forma equivalente aos estudos anteriores, os EAs mais frequentemente relatados foram de origem GI.

Conclusão

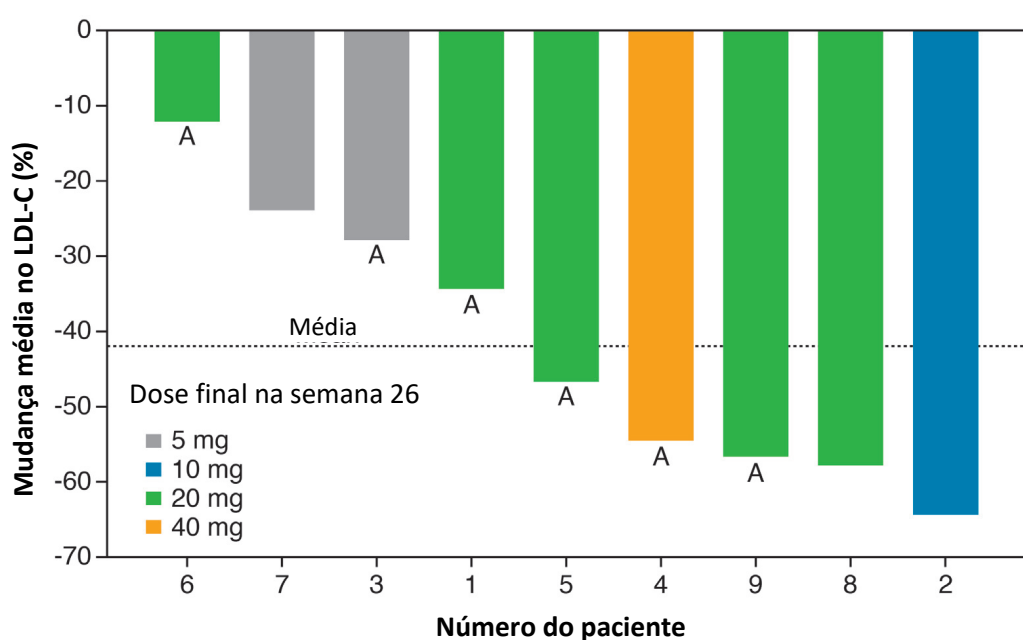
- A lomitapida em associação com o tratamento contínuo com outros agentes hipolipemiantes foi eficaz na redução rápida dos níveis de LDL-C e de outras lipoproteínas aterogênicas contendo ApoB em pacientes adultos japoneses com HFHo.

Figura 20 - Harada-Shiba (2017): Metodologia



Nota: DMT = Dose Máxima Tolerada; THL = Terapia Hipolipemiante

Figura 21 - Harada-Shiba (2017): Redução média dos níveis séricos de LDL-C



iv) Nohara A. et al. (2019) J Atheroscler Thromb

*Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study*⁴⁸

Objetivos do estudo

Avaliar os efeitos de longo prazo de doses diárias orais de lomitapida em uma coorte de pacientes japoneses adultos pacientes com HFHo incluídos em um estudo de extensão de Fase III, elaborado por Harada-Shiba *et al.* (2017)⁸⁷.

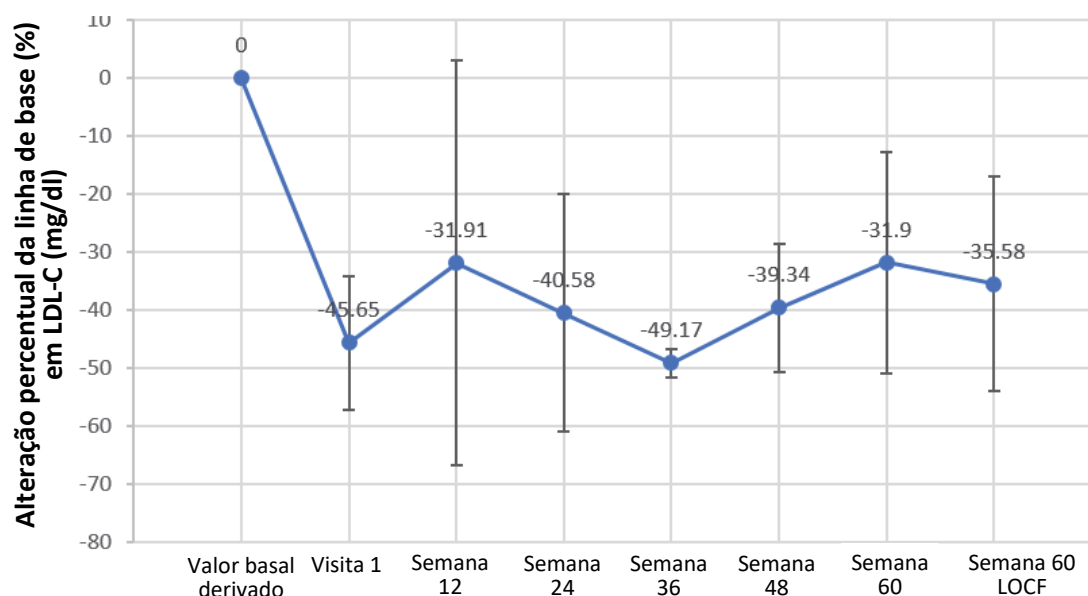
Metodologia

- Cinco de oito pacientes que completaram o estudo de Fase III, de aumentos de dose e segurança continuaram utilizando a dose máxima tolerada até que o fármaco fosse aprovado ou estivesse comercialmente disponível ou ainda até que o tratamento fosse descontinuado.
- Os parâmetros lipídicos foram avaliados no dia 1 e em intervalos de 12 semanas até o final do estudo. Segurança e tolerabilidade foram igualmente relatadas.

Resultados

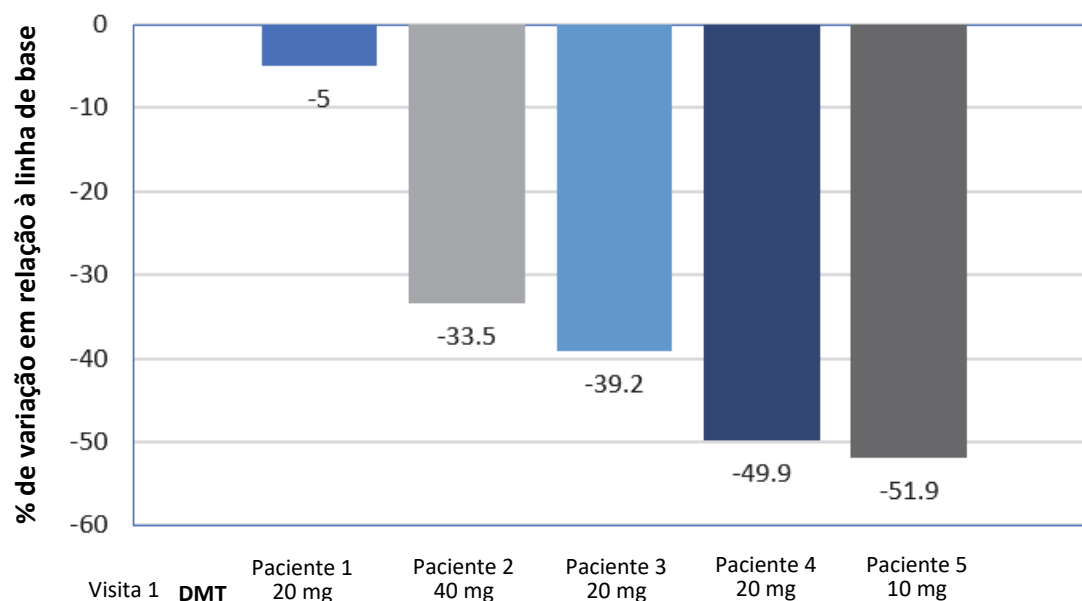
- O tratamento diário com lomitapida, em associação com outros hipolipemiantes, manteve uma redução média de 50% no LDL-C desde o nível basal até a semana 60 (Figura 22) e além deste tempo. As reduções no LDL-C variaram entre os pacientes e não se associaram ao perfil genotípico da HFHo
- Na semana 60, quatro pacientes haviam atingido reduções de LDL-C >25% e um paciente atingiu uma redução >50%. Dois pacientes alcançaram níveis séricos <100mg/dL de LDL-C (Figura 23).
- A lomitapida reduziu de forma significativa o CT (-26.5%), TG (-54.8%) e o colesterol não HDL (37.4%).
- Os níveis séricos médios de HDL mostraram um aumento significativo de 17% na semana 60 de uso da lomitapida.
- Segurança e tolerabilidade
- Todos os pacientes mantiveram a dose máxima tolerada durante o período de extensão, não houve relato de óbitos e o perfil de segurança e tolerabilidade foi aceitável.

Figura 22 - Nohara (2022): Média do % de variação do LDL-C ao longo do tempo



Nota: as variações foram calculadas a partir do final de cada período pela dose máxima em relação ao valor basal. O “valor basal derivado” foi calculado a partir do valor médio das visitas 2 e 3 no estudo de Fase III. LOCF = *last observation carried forward* (última observação ou consulta realizada).

Figura 23 - Nohara (2018): Percentuais de redução do LDL-C na semana 60



Obs.: as reduções foram calculadas em relação a “linha de base derivada”, oriunda do estudo de Fase III na semana 60 LOCF (última avaliação realizada). A dose máxima tolerada provém do valor basal (visita 1) no estudo de extensão de Fase III.

Conclusão

- Os resultados deste estudo de extensão corroboram a eficácia e segurança da lomitapida na redução dos níveis plasmáticos dos lipídios aterogênicos, em tratamentos de longa duração de pacientes com HFHo.

v) Blom DJ et al. (2018) Orphanet J Rare Dis

*Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolemia*²²

Objetivos do estudo

Esta publicação refere-se a uma análise *post hoc* efetuada com o objetivo de analisar dados publicados para determinar o número de pacientes com HFHo tratados com lomitapida que atingiram as metas de controle lipídico no prazo de 6 meses e comparar as taxas de eventos cardiovasculares em pacientes que receberam outros tratamentos hipolipemiantes (mipomersen e evolocumabe).

Metodologia

- Os autores deste estudo analisaram dados do estudo pivotal de Cuchel *et al.* (2013)²⁰ e do estudo de extensão publicado por Blom *et al.* (2017)²¹ que envolveram 29 adultos oriundos de 11 centros (EUA, Canadá, África do Sul e Itália), dos quais 23 completaram 78 semanas de participação utilizando lomitapida.
- Os dados sobre desfechos com o uso da lomitapida foram comparados com aqueles publicados por Duell *et al.* (2016)^(92 apud 22) e Raal *et al.* (2017) ^(93 apud 22), os quais publicaram estudos envolvendo mipomersen e evolocumabe, respectivamente, no tratamento de pacientes com HFHo. Esse conjunto de dados foi usado para avaliar os desfechos de forma comparativa.
- Os desfechos definidos pelos autores como ECM foram óbitos por causas CV, infarto do miocárdio não fatal, revascularização coronariana, angina instável e acidente vascular cerebral.

Resultados

- Vinte e três dos 29 pacientes inscritos completaram tanto a fase de eficácia (26 semanas) quanto a fase de segurança (26–78 semanas). Os pacientes que entraram no estudo principal estavam recebendo tratamento padrão para HFHo com 93% dos pacientes recebendo estatinas, 76% dos pacientes receberam ezetimiba enquanto 62% dos pacientes foram tratados com aférese. Apesar dessa terapia agressiva, o LDL-C médio no início do estudo foi de 336 ± 114 mg/dL ($8,70 \pm 2,95$ mmol/L).
- Após o tratamento com lomitapida (dose mediana de 40 mg), o LDL-C foi reduzido em média de 50,7% (Semana 26; população de segurança; análise de medidas repetidas de modelo misto; 40,1% para a última observação realizada (Tabela 17).
- Entre os 29 pacientes envolvidos com os estudos da lomitapida, nas primeiras 26 semanas, 15 (51%) e 8 (28%) apresentaram níveis séricos de LDL-C ≤ 100 mg/dL e ≤ 70 mg/dL, respectivamente, pelo menos uma vez. Entre os 19 pacientes que permaneceram no estudo de extensão até a semana 126, 14 (74%) e 11 (58%) atingiram metas de LDL-C ≤ 100 mg/dL e ≤ 70 mg/dL pelo menos uma vez durante todo o período de estudo.
- Apenas dois eventos ECM foram relatados nesses períodos (um óbito por causa CV e uma revascularização coronariana), o que pode ser traduzido em uma taxa de 1,7 eventos/1.000 pacientes-mês.
- Em termos comparativos, nos estudos que avaliaram mipomersen e evolocumabe as taxas de ECMs foram de 21,7 eventos/1.000 pacientes-mês para os pacientes com HFHo antes de iniciar os tratamentos hipolipemiantes, e 9,5 e 1,8 eventos/1.000 pacientes-mês nas coortes de pacientes com HFHo que fizeram uso de mipomersen e evolocumabe, respectivamente.
- Os níveis séricos médios de LDL-C identificados nos estudos em pacientes com HFHo durante os tratamentos foram de 166, 331 e 286 mg/dL para a lomitapida, o mipomersen e o evolocumabe, respectivamente.
- Segurança e tolerabilidade: os autores comentam que esta análise combinada não identificou maiores riscos de eventos adversos além daqueles relatados para os estudos que serviram de base para a avaliação. A experiência de longa duração mostrou que os principais EAs são os sintomas gastrointestinais, gerenciáveis com reduções de dose ou interrupções temporárias de tratamento. Quatro pacientes experimentaram níveis elevados de transaminases, quem também foram resolvidos após a redução da dose ou interrupção temporária da lomitapida, sem nenhuma interrupção permanente. A lomitapida e o mipomersen promovem aumento da esteatose hepática, com grande variabilidade interindividual na magnitude do aumento, mas cujo impacto em longo prazo ainda é desconhecido.

Tabela 17: Dados agrupados dos principais estudos com lomitapida

Período	N	Valor observado mg/dL	Variação mg/dL	% de variação
Basal	19	343 ± 126	NA	NA
Semana 26	19	158 ± 90	-184 ± 119	$-50,7\% \pm 27\%$
Semana 78	19	161 ± 60	-182 ± 111	$-49,0\% \pm 20\%$
Semana 126	17	189 ± 120	-167 ± 100	$-45,5\% \pm 31\%$
Semana 256	14	143 ± 83	-225 ± 109	$-60,1\% \pm 19\%$

Tabela 18 - Blom (2018): Comparação de resultados para lomitapida, mipomersen e evolocumabe

	HFHo antes do tratamento	mipomersen ⁹²	lomitapida ²²	evolocumabe ⁹³
N de pacientes	23		19	106
Idade média no valor basal (anos)	31		31	34
Média de LDL-C no valor basal	455 mg/dL		336 mg/dL	324 mg/dL
Média de LDL-C nos meses 6 e 12 ^a	NA	331 mg/dL	166 mg/dL	286 mg/dL
Aférese (% de pacientes)	NR	0%	62%	32%

DCV no valor basal	NR	NR	93%	51%
	HFHo antes do tratamento	mipomersen ⁹²	lomitapida ²²	evolocumabe ⁹³
Número de eventos CV maiores ^b	12	4	2	4
Número de pacientes-ano	46	35	98	185
Taxa de eventos anualizada	26,1%	11,4%	2,0%	2,1%
Eventos/1.000 meses	21,7	9,5	1,7	1,8

^a: durações médias de acompanhamento com base na disponibilidade de dados: 1 ano para mipomersen, 26 semanas para lomitapida e 48 semanas para a evolocumabe, calculados a partir da percentagem de redução do LDL-C

^b: ECM definida como: óbito por causas CV, IAM não-fatal, angina *pectoris* instável e/ou AVC isquêmico

DCV = doença cardiovascular; CV = cardiovascular; NA = não se aplica; NR = não relatado.

Conclusão

- Aproximadamente 75% e 50% dos pacientes com HFHo que foram tratados com lomitapida, durante pelo menos 2 anos, em algum momento atingiram níveis de LDL-C ≤ 100 mg/dL e ≤ 70 mg/dL, respectivamente.
- Ocorreram menos ECMs para cada 1.000 pacientes-mês nos pacientes com HFHo tratados com qualquer dos medicamentos avaliados em comparação com a coorte com HFHo que não estava sendo tratada (baseada no estudo com mipomersen).
- Estes resultados apoiam a hipótese de que novas terapias de baixa lipídica podem reduzir os eventos CV em pacientes com HFHo pela redução mais eficaz dos níveis de LDL-C.

vi) Kolovou G *et al.* (2020) *Eur J Prev Cardiol*

*Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*⁸⁸

Objetivos do estudo

Avaliar o atingimento de metas para redução de LDL-C de acordo com os valores estabelecidos pela EAS – Sociedade Europeia de Aterosclerose, em pacientes tratados com lomitapida.

Metodologia

- Série prospectiva de casos.
- **População do estudo:** a lomitapida em doses diárias foi adicionada ao tratamento de 12 pacientes, com idades entre 8 e 62 anos, pacientes com HFHo em tratamento farmacológico hipolipemiante, havendo 9 pacientes que eram também submetidos a sessões de aférese de LDL (Tabela 19). O diagnóstico de HFHo foi realizado através dos critérios da AHA, da EAS e exames genéticos. O período de acompanhamento variou entre 3 e 24 meses (média de $13,8 \pm 7,9$ meses).
- **Desfechos planejados do estudo:** variação dos níveis séricos de LDL-C; variação de espessura íntima média carotídea direita e esquerda; avaliação da ateromatose nas paredes carotídeas, aorta e coronárias; e, ainda, a análise do grau de esteatose hepática.
-

Tabela 19 - Kolovou (2020): Dados basais da população avaliada

Característica	n
Idade em anos	8–62
Masculino/Feminino (n)	8/4
IMC – Índice de Massa Corporal (mediana, kg/m ²)	22,2 (16,7 a 28,4)
Doença cardiovascular aterosclerótica	12
Xantomas	12
DCA (n)	12

Substituição da valva aórtica	3
Característica	n
Diabetes mellitus tipo 1 (n)	2
Hipertensão (n)	1
Tratamentos farmacológicos	
Atorvastatina 80mg / rosuvastatina 40mg/dia	12
Ezetimiba 10 mg/dia	12
Colesevelam† 1.875 mg/dia (dose média)	9
Betabloqueadores	9
AAS	9
Diuréticos	7
Cumarínicos	3

Resultados

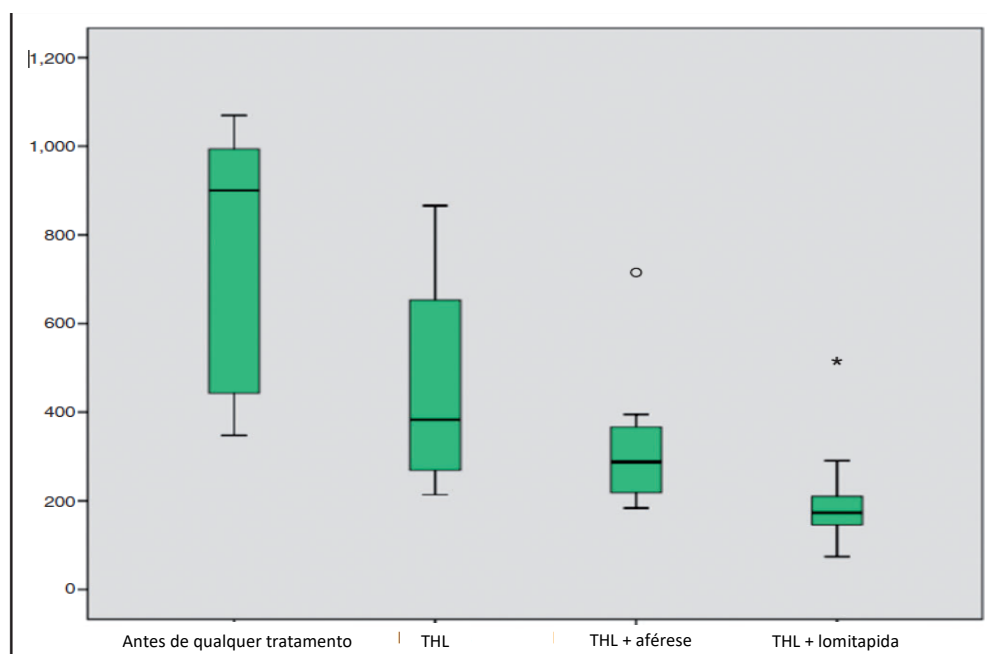
- Antes de qualquer tratamento, a média dos níveis séricos de LDL-C nesse grupo de pacientes com HFHo era de 900 (348 a 1070) mg/dL. Após tratamento com hipolipemiantes, esse valor foi reduzido para 383,5 (214 a 866) mg/dL e nos pacientes sob aférese chegou a 288,1 (184 a 717) mg/dL.
- A adição da lomitapida a esses tratamentos reduziu a média da concentração de LDL-C para 173,5 (74 a 515) mg/dL para o grupo, representando uma redução adicional de 56,8% nos pacientes sob tratamento farmacológico e de 54% naqueles que se utilizavam de hipolipemiantes associados à aférese lipídica (Figura 24).
- Dois pacientes apresentaram alívio da angina *pectoris* e outros dois pacientes tiveram suas placas ateroscleróticas estabilizadas, por avaliação através de angiotomografia coronariana.
- Segurança e tolerabilidade
 - Durante o seguimento, dois pacientes (16.6%) relataram EAs (diarreia passageira) e um paciente apresentou aumento de transaminases >5 o LSN e teve que diminuir a dose da lomitapida.
 - Dois pacientes interromperam a lomitapida devido à dieta e restrições no consumo de álcool. Sete pacientes apresentaram achados relativos a esteatose hepática não alcoólica, de leve a moderada intensidade, avaliados através de ultrassom.
 - Não houve alterações no grau de doença hepática gordurosa, embora o período de seguimento tenha sido curto para avaliar esse tipo transtorno.

Conclusão

- O tratamento com lomitapida promove um decréscimo constante no LDL-C de aproximadamente 57% quando comparado com a terapia hipolipemiante clássica e 54,5% em comparação com hipolipemiante associado à aférese lipídica.

† Colesevelam é um sequestrante de ácidos biliares. Ele atua no intestino promovendo a interceptação de sais biliares, e impedindo-os de serem reabsorvidos

Figura 24 - Kolovou (2020): Níveis do LDL-C sob vários tratamentos para HFHo



Nota: THL = terapia hipolipemiante. Valores em medianas e intervalos de valores de LDL-C em mg/dL, antes de qualquer tratamento e sob tratamento com hipolipemiantes, hipolipemiantes mais aférese e hipolipemiantes mais lomitapida

vii) Cuchel M et al. (2007) New Engl J Med

*Inhibition of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Familial Hypercholesterolemia*⁸⁹

Objetivos do estudo

- Avaliar a eficácia da lomitapida na redução do colesterol em pacientes com HFHo e determinar o mecanismo de redução do colesterol, a tolerabilidade e os efeitos na esteatose hepática, usando ressonância magnética (RM).

Metodologia

- Ensaio clínico de Fase III, aberto.
- População do estudo: seis pacientes (3 homens e 3 mulheres com idades de 18 a 40 anos) com HFHo confirmada por exames genéticos. No grupo, 5 pacientes foram identificados como LDLR negativo e um com LDLR defeituoso.
- Os pacientes que atenderam os critérios de elegibilidade foram submetidos a uma dieta de baixo teor de gordura e todos os tratamentos hipolipemiantes (incluindo aférese) foram suspensos durante 4 semanas antes da avaliação no valor basal
- A partir da visita inicial, cada paciente passou a receber doses progressivamente crescentes de lomitapida, de 0,03, 0,1, 0,3 e 1 mg/Kg de peso corporal por dia, variando a cada 4 semanas (período entre cada visita médica). Nenhum outro medicamento hipolipemiante foi admitido durante o período do ensaio. Ao final do estudo, o tratamento foi descontinuado por um período de 4 semanas antes de uma última visita (período de eliminação).
- Em cada visita agendada foram colhidas amostras de sangue e realizados exames de imagem para determinar o percentual de gordura hepática.

Resultados

- A Tabela 20 apresenta os níveis de LDL-C para cada dose de lomitapida (em mg/Kg de peso corporal), para cada paciente. Os valores médios do LDL-C sérico para o grupo, ao final do período em algumas

doses de lomitapida, foram:

- Valor basal: 614 mg/dL;
- 0,3 mg/Kg: 465 mg/dL (-24,7% em relação ao valor basal, $p < 0,001$);
- 1,0 mg/Kg: 303 mg/dL (-50,9% em relação ao valor basal, $p < 0,001$).
- Apesar das diferenças dos níveis lipídicos para cada paciente no valor basal, reduções percentuais semelhantes foram observadas durante o estudo entre cada membro do grupo (Figura 25). Não houve alterações clinicamente significativas nos níveis plasmáticos de colesterol HDL, apolipoproteína A-I ou lipoproteína Lp(a)
- As análises de segurança mostraram que nenhum paciente abandonou o estudo. Os eventos adversos que foram considerados como potencialmente relacionados ao medicamento foram gastrointestinais, mais comumente diarreia e todos os casos foram transitórios e de média a moderada intensidade.
- A elevação dos níveis de transaminase e de gordura hepática não seguiram um padrão comum a todos os pacientes. Em dois casos, não mostraram elevação das transaminases e o aumento da gordura hepática foi de apenas 10%. Em outros dois pacientes, a elevação das transaminases foi dose-dependente, sendo possível titular a dose ideal da lomitapida. Apenas um paciente não recuperou os níveis normais de transaminases em 14 semanas após a interrupção da terapia (Figura 26).

Tabela 20 - Cuchel (2007): Níveis de LDL-C ao longo das doses avaliadas de lomitapida

Tempo / dose	Número do paciente e níveis séricos de LDL-C (mg/dL)						% de variação vs. valor basal	p
	1	2	3	4	5	6		
Inicial	480	789	609	637	534	636		
0,03 mg	505	748	585	668	442	597	-3,7 $\pm$ 8,3	0,32
0,1 mg	558	753	483	718	481	403	-7,1 $\pm$ 20,1	0,42
0,3 mg	348	642	498	436	387	478	-24,7 $\pm$ 5,3	<0,001
1,0 mg	224	383	403	301	201	306	-50,9 $\pm$ 9,3	<0,001
Eliminação	804	883	858	518	559	478	+13,6 $\pm$ 35,4	0,39

Obs.: as doses de lomitapida são apresentadas em mg/Kg de peso corporal/dia; a duração do tratamento sob cada dose de lomitapida foi de 4 semanas.

Figura 25 - Cuchel (2007): Médias da variação percentual de lipídios séricos

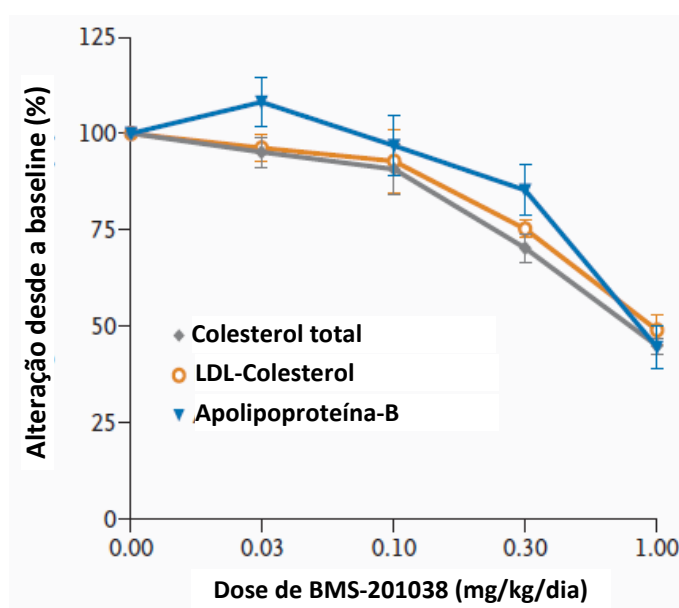
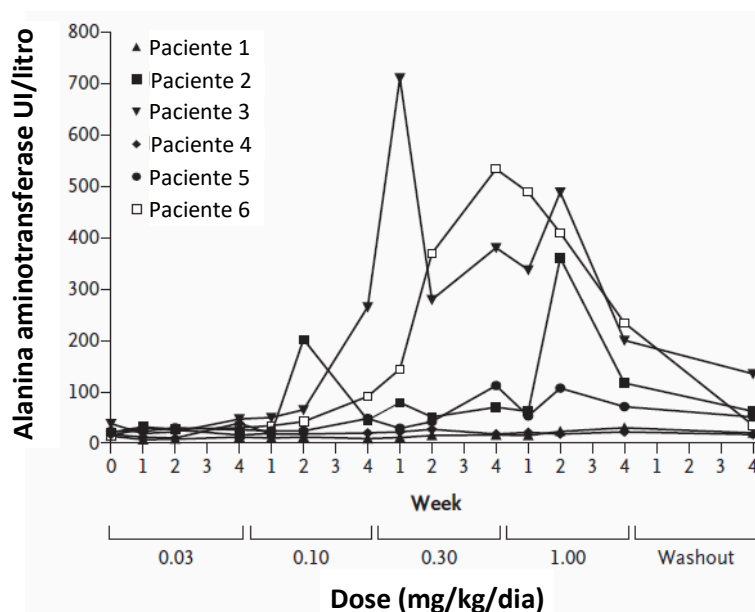


Figura 26 - Cuchel (2007): Níveis séricos de ALT ao longo do ensaio



Obs.: ALT = alanina aminotransferase (ou TGP - transaminase glutâmico pirúvica)

viii) Underberg JA *et al.* (2020) *J Clin Lipidol*

*Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER)*⁹⁰

Objetivos do estudo

Este estudo, chamado LOWER (Registro Mundial de Avaliação Observacional da Lomitapida), é um registro observacional de longo prazo para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de lomitapida

Metodologia

- O LOWER é um estudo observacional, não controlado, aberto, prospectivo e multinacional (EUA, Canadá, Grécia, Itália, Alemanha, Holanda e Taiwan).
- Essa publicação se refere a análise dos dados de 5 anos de registro, desde o seu início até o dia 28 de fevereiro de 2019. O estudo ainda está em andamento.
- População do estudo:
- Pacientes adultos com idades acima de 18 anos que estejam fazendo uso de lomitapida em condições de mundo real (fora de estudos clínicos) e que não estivessem utilizando outros fármacos sob investigação no momento da inclusão. 187 pacientes de 6 diferentes países foram incluídos. Os critérios de inclusão eram amplos, de forma a incluir uma amostra representativa de pacientes sob uso de lomitapida na prática clínica padrão (Tabela 21).

Tabela 21 - Underberg (2020): Dados basais dos pacientes no estudo LOWER

Características basais (n = 187)	Valores
Idade média em anos, $\pm$ DP (intervalo)	52,2 $\pm$ 15,30 (18–83)
Mulheres, n (%)	109 (58,3)
Raça ou etnia, n (%)	
Caucasiano	157 (84,0)
Negro	9 (4,8)
Asiático	8 (4,3)
Outro	12 (6,4)

Características basais (n = 187)	Valores
Índice de massa corporal, média $\pm$ DP (intervalo), kg/m ²	30,36 $\pm$ 6,80 (16,5 a 53,0)
LDL-C, média $\pm$ DP (intervalo), mg/dL	232,0 $\pm$ 94,98 (88 a 632)
Medicações concomitantes, n (%)	
Redutores de lipídeos	129 (69,0)
Aférese mais Redutores de lipídeos	25 (13,4)
Aférese somente	3 (1,6)
Comorbidades, n (%)	159 (85,0)
Cardiopatias, n (%)	
Angina pectoris	21 (11,2)
DAC	69 (36,9)
Diabetes tipo 2, n (%)	21 (11,2)

Obs.: DAC = Doença Arterial Coronariana; DP = Desvio-Padrão; n = número

- Um total de 157 pacientes estavam fazendo uso de alguma terapia hipolipemiante no período basal e, destes, 129 pacientes utilizavam medicamentos, 3 pacientes estavam sendo tratados por aférese e 25 deles recebiam ambos os tratamentos (medicamentos e aférese). Nenhum paciente estava sob uso de inibidores de PCSK9 no período basal.

Resultados

- Após o início do tratamento, 58,4% dos pacientes incluídos no estudo LOWER apresentaram uma redução de pelo menos 50% nos níveis de LDL-C quando comparados ao valor basal; além disso, em algum momento do acompanhamento feito durante o uso da lomitapida, 65,4% chegaram a um nível sérico de LDL-C <100mg/dL e 41,1% um nível sérico <70mg/dL, reduções que são as metas de tratamento na HFHo. Uma grande parcela desses pacientes atingiu essas metas em, pelos menos, 3 momentos da avaliação (Tabela 22).
- Entre os pacientes que permaneceram em uso de lomitapida durante todo o período de coleta de dados, o percentual médio de redução de LDL-C foi de 45%.

Tabela 22 - Underberg (2020): Variação dos níveis de LDL-C

Momento da análise	População total do estudo			Pacientes que permaneceram com lomitapida		
	n	Variação absoluta (mg/dL) $\pm$ DP	Variação percentual $\pm$ DP	n	Variação absoluta (mg/dL) $\pm$ DP	Variação percentual $\pm$ DP
Basal	151			59		
Mês 6	63	– 78,5 $\pm$ 80,33	– 33,9 $\pm$ 27,59	21	– 124,7 $\pm$ 103,29	– 45,3 $\pm$ 21,10
Mês 12	76	– 88,7 $\pm$ 103,36	– 34,7 $\pm$ 36,00	33	– 122,9 $\pm$ 124,45	– 42,3 $\pm$ 36,60
Mês 24	62	– 85,0 $\pm$ 105,05	– 232,9 $\pm$ 40,32	28	– 114,8 $\pm$ 122	– 39,2 $\pm$ 44,47
Mês 36	44	– 91,4 $\pm$ 80,60	– 38,9 $\pm$ 27,90	22	– 110,2 $\pm$ 79,49	– 46,8 $\pm$ 28,63
Mês 48	19	– 66,9 $\pm$ 103,19	– 25,3 $\pm$ 38,68	9	– 70,6 $\pm$ 76,21	– 29,2 $\pm$ 30,06

Obs.: a partir do 6º mês, todos os valores apresentados para a variação do LDL-C são baseados na diferença entre o nível sérico naquele momento em relação ao nível sérico no valor basal.

- A duração da exposição foi de até 5,9 anos (mediana, 1,98 anos) e a dose mediana foi de 10 mg (intervalo, 5 mg QOD [dia sim, dia não] a 40 mg QD [uma vez por dia]) (Tabela 23).

Tabela 23 - Underberg (2020): Número de pacientes e tempo de exposição à lomitapida por dose utilizada

Dose	n	Meses, média $\pm$ DP	Mediana (meses)	Intervalo (meses)
Todos	185	26,41 $\pm$ 17,219	23,78	0,3 a 71,0
2,5 mg	9	6,54 $\pm$ 7,269	2,30	0,7 a 18,4
5 mg	179	9,58 $\pm$ 12,782	4,07	0,3 a 70,1
10 mg	123	10,89 $\pm$ 11,474	6,54	0,0 a 55,3
15 mg	14	8,58 $\pm$ 12,279	4,86	0,3 a 48,3
20 mg	66	16,04 $\pm$ 17,027	8,44	0,6 a 62,4
30 mg	19	13,74 $\pm$ 13,675	8,28	1,2 a 49,0
40 mg	17	13,45 $\pm$ 14,935	6,11	0,2 a 52,7

Obs.: o *n* total de pacientes é diferente da soma de *n* em cada dose de lomitapida, pois os pacientes foram submetidos a titulação de dose.

- Segurança e tolerabilidade:
 - 140 pacientes (75,7%) tiveram, pelo menos, um EA. Diarreia foi o EA mais comum, sendo relatado como leve em mais da metade daqueles que relataram este EA (*n*=36), moderado em 21 pacientes e grave em 4 pacientes (Tabela 24).
 - Aproximadamente 2% dos pacientes relataram EAs graves, incluindo: infarto do miocárdio, angina pectoris, insuficiência cardíaca congestiva, DAC e pneumonia.
 - 86 pacientes tiveram EAs que exigiram redução de dose. EAs de origem GI levaram à descontinuação em 25 pacientes (13.5%), dentre eles diarreia em 15 pacientes (8.1%). Alterações nos testes de função hepática foram motivo de descontinuação em 13 pacientes (7.0%).

Tabela 24 - Underberg (2020): Eventos adversos registrados no estudo LOWER

Descrição do evento adverso	Quaisquer tipos de eventos N (%)	Eventos adversos graves N (%) e [n]
Pelo menos, um evento adverso	140 (75,7%)	41 (22,2%)
EAs cardiovasculares	35 (18,9%)	21 (11,4%) [10]
Gastrointestinal (principalmente diarreia ou náusea)	86 (46,5%)	5 (2,7%) [3]
Gerais ou no sítio de administração	34 (18,4%)	6 (3,2%) [2]
Infecções / infestações	27 (14,6%)	11 (5,9%) [5]
Anormalidades em exames de laboratório ou sinais vitais	60 (32,4)	
Distúrbios da nutrição ou metabolismo		4 (2,2%) [1]
Distúrbios musculares esqueléticos ou do tecido conectivo	30 (16,2%)	1 (0,5%) [0]
Neoplasias malignas, benignas ou não especificadas		5 (2,7%) [2]
Distúrbios do sistema nervoso	24 (13,0%)	5 (2,7%) [2]

Descrição do evento adverso	Quaisquer tipos de eventos N (%)	Eventos adversos graves N (%) e [n]
Distúrbios respiratórios, torácicos ou mediastinais	22 (11,9%)	7 (3,8%) [4]

Nota: N = número de pacientes; n = número de eventos

Conclusão

- Os resultados demonstram que a lomitapida é eficaz no alcance dos resultados desejados e na manutenção persistente do controle dos níveis séricos de lipídeos na maioria dos pacientes do estudo LOWER.
- Os EAs de origem GI são esperados, devido ao mecanismo de ação do medicamento, e podem ser tratados satisfatoriamente dentro de padrões de orientação fornecidos pelo fabricante e pelas autoridades regulatórias.
- Nenhum novo sinal relacionado à segurança foi detectado. A incidência de alterações em TGO/TGP foi inferior àquela identificada no estudo de Fase III possivelmente devido a uma menor dose média utilizada.

ix) D'Erasmus L *et al.* (2017) *Adv Ther*

Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy ²³

Objetivos do estudo:

O objetivo deste estudo foi avaliar os benefícios do uso da lomitapida em pacientes com HFHo que recebiam cuidados clínicos habituais.

Metodologia:

- Os dados foram coletados utilizando uma base de dados padronizada e informatizada, e foi solicitado aos médicos responsáveis que preenchessem dados antropométricos e clínicos na linha de base, bem como as doses de lomitapida utilizadas, as concentrações de lipídios séricos e a ocorrência de eventos adversos durante o acompanhamento. Antes de iniciar a adição da lomitapida, todos os pacientes estavam recebendo tratamento farmacológico hipolipemiante e 10 deles também eram submetidos a aférese de LDL; nenhum desses tratamentos foi alterado ao longo do estudo.
- Quinze pacientes na Itália com HFHo geneticamente confirmada foram incluídos nesta pesquisa retrospectiva multicêntrica.
- Foram incluídos pacientes de diversas regiões do país, sob a condição de estarem fazendo uso de lomitapida durante, pelo menos, 6 meses até a coleta dos dados (julho de 2016).

Resultados:

- A média de idade desse grupo foi de $37,7 \pm 13,5$ anos e 60% eram mulheres. Em onze pacientes foram identificadas mutações no gene LDLR (6 homozigotos verdadeiros e 4 heterozigotos compostos), enquanto em cinco foram detectadas mutações no gene LDLRAP1.
- Nesse grupo, o nível médio de LDL-C no início do estudo foi de 426 ± 204 mg/dL, 86,6% deles tinham xantomas, 33,3% tinham histórico de doença CV e 46,2% apresentavam evidência de estenose valvar aórtica.
- O tempo médio de duração do tratamento com lomitapida foi $32,3 \pm 29,7$ meses (intervalo de 8 a 86 meses).
- A lomitapida foi prescrita em doses que variaram de 5 a 60 mg/dia, com uma média de $19 \pm 13,3$ mg/dia. Durante o período de acompanhamento, 3 pacientes (20%) utilizaram doses <10 mg/dia, 8 pacientes (53,3%) utilizavam doses variando entre 10 e 20 mg/dia e 4 pacientes (26,6%) faziam uso de >20 mg/dia.

- O percentual médio de redução do LDL-C desde o valor basal até a última consulta foi 68,2% $\pm$ 24,8% (de 426 $\pm$ 204 mg/dL para 113,7 $\pm$ 86,8 mg/dL, respectivamente).

Tabela 25 - D'Erasmus (2017): Alterações dos lipídios plasmáticos após a adição de lomitapida

	Basal	Nadir	Últimos resultados	% de alteração – a	% de alteração - b
CT	492,7 $\pm$ 201,0	132,0 $\pm$ 58,5	167,8 $\pm$ 92,0	68,5 $\pm$ 16,9*	61,3 $\pm$ 22,9*
LDL-C	426,0 $\pm$ 204,0	81,9 $\pm$ 56,0	113,7 $\pm$ 86,8	76,5 $\pm$ 16,7*	68,2 $\pm$ 24,8*
HDL-C	45,0 $\pm$ 17,8	40,7 $\pm$ 12,1	44,0 $\pm$ 13,8	-18,3 $\pm$ 106,5	-26,5 $\pm$ 106,6
Não-HDL-C	447,7 $\pm$ 204,1	90,9 $\pm$ 58,6	123,3 $\pm$ 87,0	75,3 $\pm$ 16,9*	67,8 $\pm$ 23,8*
TG	106,8 $\pm$ 36,0	43,7 $\pm$ 24,3	50,0 $\pm$ 20,7	54,8 $\pm$ 23,1*	52,8 $\pm$ 20,5*

Os dados são expressos como média ($\pm$ desvio padrão) em mg/dL (exceto porcentagens). Para pacientes em aférese, o perfil de lipídios plasmáticos é relatado como os valores de pré-aférese. Os dados são relatados para valor basal com terapias anteriores, no início do LDL-C e nos últimos resultados relatados durante o acompanhamento após o adjuvante da lomitapida.

Alterações a = redução percentual desde o valor basal até a primeira mensuração.

Alterações b = redução percentual desde o valor basal até a última mensuração.

CT = colesterol total; HDL-C = colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; Não-HDL-C = colesterol de lipoproteína de não alta densidade, TG = triglicerídeos.

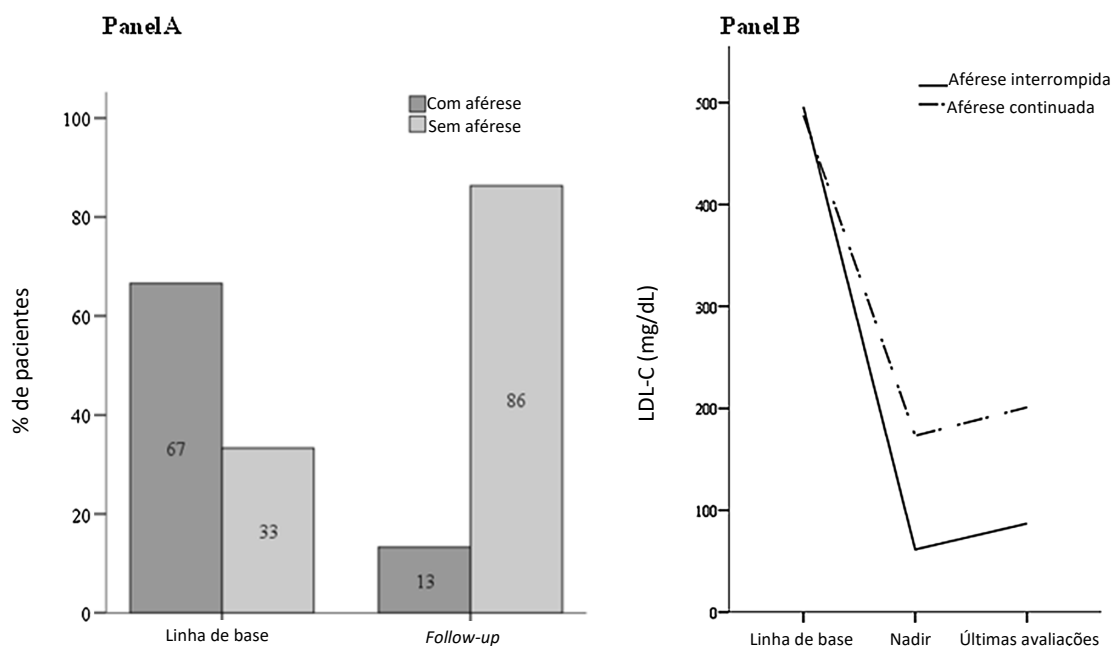
* Valor P significativo < 0,05.

- Na época da última consulta, 60% dos pacientes haviam atingido um nível sérico de LDL-C < 100 mg/dL e 46,6% deles atingiram níveis < 70 mg/dL.
- Pacientes que utilizaram a maior dosagem de lomitapida (>20 mg/dia) apresentaram a menor média de concentrações de LDL-C sérico ao final do estudo, com 61,8 $\pm$ 55,8 mg/dL em comparação aos grupos que usaram <10 mg/dia (69,6 $\pm$ 39,4 mg/dL) e a dose variando entre 10 e 20 mg/dia (96,7 $\pm$ 62,8 mg/dL). Essas diferenças não se mostraram estatisticamente significativas.
- Pacientes com mutações no LDLR apresentaram maiores taxas de redução do LDL-C em comparação com aqueles com mutação no LDLRAP1.
- Durante o acompanhamento, 8 em cada 10 pacientes (80%) descontinuaram permanentemente a terapia com aférese de LDL com base no julgamento clínico dos médicos assistentes. Em comparação com os pacientes com HFHo que continuaram a aférese de LDL, aqueles que interromperam o AL, experimentaram uma redução mais pronunciada do LDL-C durante o tratamento com lomitapida, tanto no início quanto na última consulta (Figura 27).
- A avaliação de segurança mostrou que nenhum paciente precisou descontinuar o tratamento devido a eventos adversos gastrointestinais ou hepáticos. Foi observada uma elevação moderada e não significativa nos níveis de AST e ALT.

Conclusão:

Segundo os investigadores, nesta experiência do mundo real a lomitapida mostrou ser um agente redutor de colesterol muito poderoso e seguro em pacientes com HFHo. Seus efeitos benéficos foram obtidos usando uma dose relativamente baixa e eram aparentemente independentes do genótipo. Em uma grande proporção de pacientes com HFHo, o tratamento com aférese de LDL não foi mais necessário após a adição de lomitapida.

Figura 27 - D'Erasmus (2017): Variações observadas com as combinações entre aférese de LDL e lomitapida



Nota: No painel A são apresentadas as porcentagens de pacientes que requeriam a aférese de LDL no seu tratamento, mostrando que a adição da lomitapida (período de follow-up) reduziu substancialmente a necessidade dessa terapia. No Painel B é apresentada a média da concentração sérica de LDL-C na linha de base, no nadir de concentrações e no momento da última avaliação, comparando os grupos submetidos ou não a aférese de LDL, e permitindo observar que a associação da lomitapida com a aférese permite obter reduções mais expressivas de LDL-C.

LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade

d) Publicações complementares

A publicação de Leipold *et al.* (2017) não foi incluída na revisão sistemática por não atender aos critérios de seleção utilizados. No entanto, utilizamo-nos da adição de estudos complementares para adicioná-la como um subsídio de interesse para estimar como é que a redução dos níveis séricos do LDL-C poderá impactar na sobrevida dos pacientes com HFHo.

É bem sabido que existe um vasto e proeminente conjunto de evidências que relaciona a hipercolesterolemia às doenças cardiovasculares ateroscleróticas, bem como evidências dos benefícios das terapias hipolipemiantes, fatos sobejamente explicados nas as maiores diretrizes europeias²⁵, norteamericanas²⁶ e brasileiras²⁴, mesmo em indivíduos que não são portadores de hipercolesterolemia familiar. Leipold *et al.* (2017) utilizaram esse amplo conjunto de dados para, através de modelagem matemática, estimar quais seriam os desfechos definitivos que poderiam ser esperados com uma redução mais agressiva dos níveis de LDL-C na HFHo.

Embora os resultados devam ser avaliados com cuidado, como sempre ocorre quando se utilizam modelos matemáticos para elaborar previsões, os resultados da publicação de Leipold *et al.* (2017) merecem ser considerados ao avaliar a lomitapida.

Vale mencionar que o estudo de Leipold *et al.* (2017) **foi considerado na avaliação elaborada pela agência britânica NICE sobre a lomitapida** (vide item “Status de adoção da lomitapida em outros países” deste PTC) que resultou na aprovação da inclusão deste medicamento pelo sistema de saúde britânico.

Neste capítulo de informações complementares vamos incluir também um estudo de autoria de D’Erasmus *et al.*, que foi publicado no dia 31 de dezembro de 2021, portanto fora do horizonte temporal que havíamos definido para a busca por referências. Embora já tivéssemos dado início à construção deste PTC, achamos por bem adicioná-lo a este PTC por ele ter sido o **maior estudo com dados de mundo real a respeito da lomitapida**, que englobou **75 pacientes** que foram acompanhados por **mais de 9 anos**.

i) **Leipold R. et al. (2017) Eur J Prev Cardiol**

*The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: A modelling analysis*⁹¹

Este estudo não foi incluído como parte da revisão sistemática, pois não atendia aos critérios de inclusão. No entanto, entendemos que valeria a pena adicioná-lo manualmente porque, mesmo sendo uma modelagem matemática para estimar a expectativa de vida, ele traz uma percepção de benefícios de sobrevida de pacientes com HFHo que foi fundamentada em grandes estudos a respeito do benefício da terapia hipolipemiante na redução de eventos ateroscleróticos cardiovasculares. Conforme já foi mencionado, o valor dos dados emanados deste estudo foi reconhecido pelo NICE britânico (vide item “Status de adoção da lomitapida em outros países”), que cita essa publicação em sua análise do valor da lomitapida no tratamento da HFHo.

Objetivos do estudo

Neste estudo, uma modelagem foi realizada sobre o efeito potencial da lomitapida em prevenir eventos cardiovasculares adversos maiores (ECMs) para estimar os benefícios em pacientes com HFHo que, de outra forma, seriam impossíveis de prever devido à extrema raridade da doença.

Metodologia

- Os autores deste estudo assumiram a premissa de que o tratamento com lomitapida resultaria em uma redução de 38% nos níveis séricos de LDL-C. Essa seria uma estimativa conservadora, já que os resultados do estudo pivotal de Fase 3 da lomitapida e sua extensão mostraram que esse medicamento é capaz de alcançar reduções da ordem de 50% na semana 26, 38% na semana 78 e 45,5% na semana 126.
- Os riscos dependentes da idade e as razões de risco dependentes do tratamento para a mortalidade e o tempo para o primeiro ECM foram calculados a partir de curvas de sobrevida da publicação de Raal *et al*⁷, que avaliou 149 pacientes sul-africanos com HFHo, comparando grupos tratados com hipolipemiantes (principalmente estatinas) versus não tratados.
- Os riscos de mortalidade por causas CV foram ajustados com base nas estatísticas de mortalidade geral da população sul-africana.
- Foi calculado que para cada 1 mmol/L de redução do LDL-C observa-se uma redução do risco relativo de 23% para morte e de 15% para ECM.
- Para cada modelo descrito a seguir a abordagem geral foi dividir os riscos de mortalidade por todas as causas em riscos cardiovasculares e não cardiovasculares. Os riscos cardiovasculares foram ajustados para levar em conta o efeito da redução do LDL-C com o tratamento com lomitapida e recombinações com os riscos não cardiovasculares para construir novas curvas de estimativas de sobrevida para os pacientes tratados com lomitapida.

Foram utilizados quatro modelos (as respectivas referências são mencionadas após os títulos):

- Modelo 1 – Metanálise do Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTTC)⁹⁴: esta análise usou como fator de redução de risco cardiovascular a taxa de 0,80 para cada mmol/L de redução no LDL-C, para as mortes por doença cardíaca coronariana. Essa taxa foi obtida por uma metanálise que avaliou os efeitos de um tratamento intensivo para a redução dos níveis séricos de LDL-C, abrangendo 26 ECRs, englobando 170.000 pacientes (Baigent *et al*, 2010, *Lancet*, apud ⁹¹).

* Colaboração de Investigadores Clínicos no Tratamento de Colesterol

- Modelo 2 – Análise genética⁶⁹: esta análise usou a taxa de 0,46 por cada mmol/L de redução do LDL-C como fator de redução de risco cardiovascular (composto por morte por causas CV, infarto do miocárdio não fatal ou revascularização coronariana). Isso se baseia no uso de estimativas de risco CV oriundas de estudos genéticos que examinam os efeitos de mutações nos níveis médios de LDL-C, com a vantagem de englobar os riscos associados à exposição contínua ao longo da vida, o que difere claramente das reduções promovidas por terapias farmacológicas, que são instituídas após anos de exposição à hiperlipidemia (Ference BA *et al.*, 2012, *J Am Coll Cardiol*, apud⁹¹).
- Modelo 3 – Dados de mortalidade na África do Sul⁷: este modelo utiliza, como fator de redução de risco cardiovascular, as taxas relatadas por Raal *et al.* (2011)⁷ em populações sul-africanas com HF tratadas e não tratadas com terapias hipolipemiantes. A taxa de risco para a morte por qualquer causa relatada por Raal *et al.* foi de 0,34 para uma redução de 4,2 mmol/L no LDL-C (0,77 por 1 mmol/L de redução do LDL-C). As relações entre as mortes por causas CV e o tratamento hipolipemiante nos pacientes sul-africanos foi de 22 mortes CV em 27 óbitos (81,5%) no grupo não-tratado versus 28 mortes CV em 38 óbitos (73,7%) no grupo tratado.
- Modelo 4 – Exposição cumulativa⁹⁴: este modelo tem base no conceito de que a aterosclerose é uma doença progressiva causada pela exposição a níveis elevados de LDL-C durante a vida. Os riscos de morte e ECM foram estimados com base na suposição de que dois indivíduos com a mesma exposição cumulativa terão o mesmo risco cardiovascular, em uma base anual. A terapia de redução do LDL-C diminui o acúmulo de exposição ao LDL-C. Os valores de referência para o risco cardiovascular foram obtidos a partir da população sul-africana não tratada com THL, pois a exposição a altos níveis de LDL-C é mais prolongada nesse grupo do que na população tratada. Uma vez que reduções pequenas e transitórias no LDL-C têm apenas pequenos efeitos na exposição cumulativa ao LDL-C ao longo da vida, uma suposição adicional foi incorporada de que o logaritmo do risco de mortalidade era proporcional aos níveis de LDL-C (consistente com a suposição usada nos três outros modelos de risco) elevados a alguma potência. Assumindo que o expoente estaria entre 0 e 1, um expoente médio ponderado foi calculado (0,373) para fornecer a taxa de 0,893 (a razão de taxa média relatada pela CTCC⁹⁴ para morte por todas as causas) nos 21 ensaios de estatina versus placebo.

Para cada modelo, os riscos anuais calculados para as populações sul-africanas refletem os níveis de LDL-C predominantes nessas populações (11,7 mmol/L e 15,9 mmol/L nas populações tratada versus não-tratada com THL, respectivamente). Antes de simular a redução do LDL-C na população basal do estudo com lomitapida (8,7 mmol/L), as estimativas dos riscos de doenças CV foram calculadas para corresponder ao nível de LDL-C esperado com o tratamento. Para cada modelo, isso foi realizado aplicando os fatores de redução de risco ou o modelo de exposição cumulativa para refletir a redução de LDL-C de 11,7 mmol/L (população tratada com THL) e 15,9 mmol/L (população não tratada) para 8,7 mmol/L, respectivamente.

Os tempos até o óbito ou o primeiro ECM foram relatados como medianas (coletadas diretamente das curvas de sobrevida) e valores médios (calculados como as áreas sob as curvas de sobrevida).

Resultados

- Sobrevida: os tempos de vida estimados com o tratamento com lomitapida para cada modelo estão resumidos na Tabela 26; as curvas de sobrevida previstas nas quais esses resultados têm base são mostradas na Figura 28. Segundo os cálculos, estima-se que o tratamento com lomitapida irá proporcionar benefícios com todos os quatro modelos, com ganhos médios de sobrevida variando de 5,6 a 11,2 anos para pacientes tratados na idade adulta. Graças a modelagem, foi possível também estimar que os ganhos seriam ligeiramente maiores se os pacientes forem tratados desde o nascimento, com aumentos de sobrevida variando de 6,3 a 11,7 anos. Na Figura 28, as duas curvas apresentada em cada modelo representam as expectativas de vida de pacientes tratados com THL convencionais versus a lomitapida (em associação com outras THL). As idades assinaladas mostram a estimativa de vida média para os pacientes que iniciam o tratamento na idade adulta (≥ 18 anos de idade). Os resultados para as idades de 0 a 17 anos são estimados com base nos efeitos da redução do LDL-C, com o tratamento iniciado após o nascimento.

- Tempo para o primeiro ECM: os resultados calculados para o tempo até o primeiro ECM se assemelharam àqueles obtidos para a sobrevida. O tratamento com lomitapida resultou em retardo para o primeiro ECMs em todos os modelos. Em geral, os ganhos estimados foram numericamente maiores para os tempos até o primeiro ECMs em relação ao tempo de sobrevida em todos os modelos, exceto para o modelo sul-africano, que mostrou menos benefícios para esse desfecho em relação à sobrevida, mas ainda assim positivos em relação ao não-tratamento.

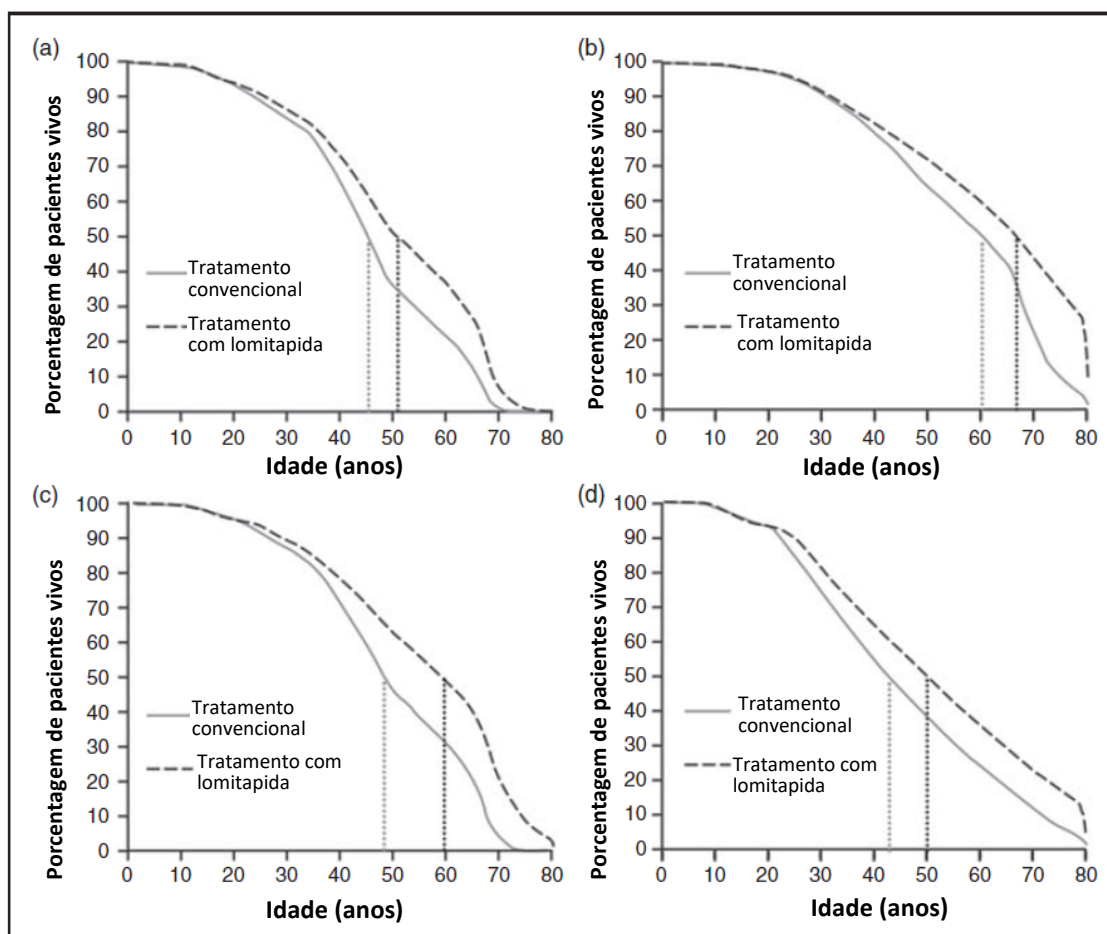
Tabela 26 - Leipold (2017): Tempo de vida estimada por métodos de modelagem (em anos)

Modelo utilizado	CTCC ^a		Genético ^b		Sul-africano ^c		Modelo de exposição cumulativa ^a	
População	Mediana	Média	Mediana	Média	Mediana	Média	Mediana	Média
Basal	45,3	45,4	60,2	55,9	48,0	48,5	43,1	44,8
Estimativas de tempo de vida iniciando a lomitapida na idade adulta (>18 anos)								
Tratados	50,9	50,1	66,6	61,3	59,2	54,8	50,1	50,5
Benefício	5,6	4,7	6,4	5,4	11,2	6,3	7,0	5,7
Estimativas de tempo de vida utilizando lomitapida ao longo de toda a vida								
Tratados	51,6	50,8	66,8	61,6	59,7	55,5	54,5	53,8
Benefício	6,3	5,4	6,6	5,7	11,7	7,0	11,4	9,0

Referências: a = ⁸⁴; b = ⁶⁵; c = ⁷

Obs.: CTCC = *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*. Todos os resultados são apresentados no formato de tempo médio de sobrevida (em anos). Basal = expectativa de vida com as terapias hipolipemiantes convencionais

Figura 28 - Leipold (2017): Curvas de sobrevida estimadas para grupos com e sem lomitapida



Obs.: Os valores representam a sobrevida calculada por modelagem ao longo do tempo para quatro modelos: (a) CTCC; (b) modelo genético; (c) modelo sul-africano; e (d) modelo de exposição cumulativa ao LDL-C.

Tabela 27 - Leipold (2017): Tempo estimado para o primeiro ECM em vários modelos

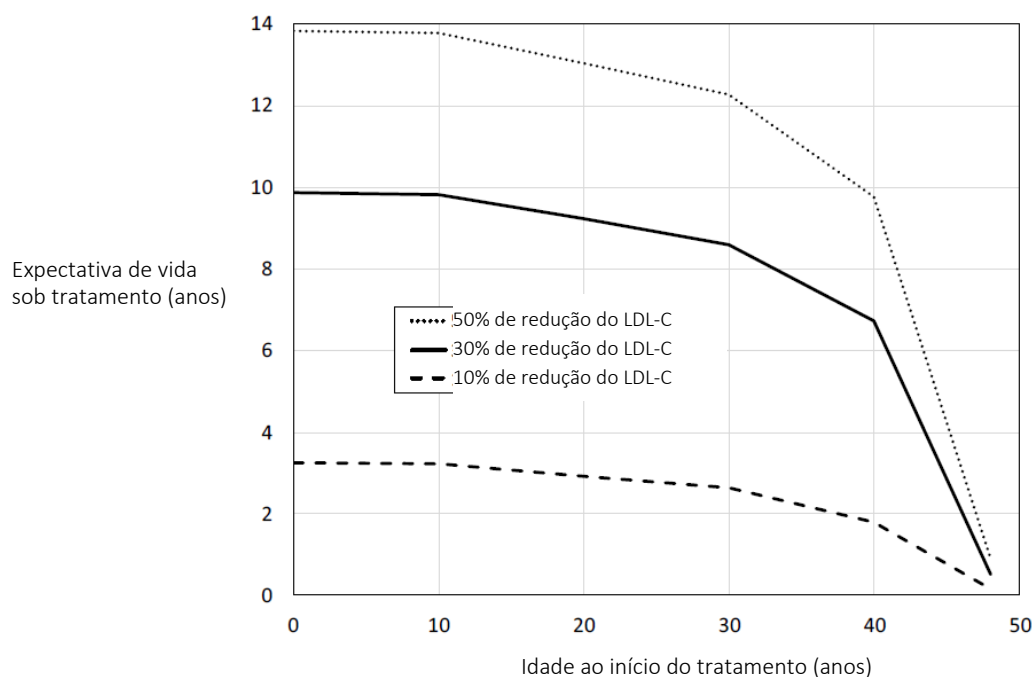
Modelo utilizado	CTCC ^a		Genético ^b		Sul-africano ^c		Modelo de exposição cumulativa ^a	
População	Mediana	Média	Mediana	Média	Mediana	Média	Mediana	Média
Basal	32,8	31,8	50,5	47,4	32,8	31,9	32,5	33,9
Estimativas de tempo para primeiro ECM iniciando a lomitapida na idade adulta (>18 anos)								
Tratados	40,3	37,4	79,7	72,2	38,5	36,2	54,2	45,9
Benefício	7,5	5,6	29,3	25,3	5,7	4,3	21,7	12,0
Estimativas de tempo para primeiro ECM utilizando lomitapida ao longo de toda a vida								
Tratados	41,3	39,2	80,2	74,3	39,5	37,7	58,7	58,7
Benefício	8,5	7,4	29,7	26,9	6,7	5,8	26,2	24,8

Referências: a = ⁹⁴; b = ⁶⁹; c = ⁷

Obs.: CTCC = Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Todos os resultados são apresentados como tempo médio até o primeiro ECM (em anos). Basal = expectativa de tempo para o primeiro ECM com as terapias hipolipemiantes convencionais

- Análise de sensibilidade: para investigar a interação entre a redução do LDL-C relacionada ao tratamento e a idade de início do tratamento, foram estimadas as variações da expectativa de vida sob 3 níveis de eficácia de tratamento (10%, 30% e 50% de redução do LDL-C) em função de várias idades de início do tratamento (0, 10, 20, 30, 40 e 50 anos). Como esperado, os benefícios previstos aumentaram com maior redução do LDL-C e com tratamento precoce (Figura 29).

Figura 29 - Leipold (2017): Expectativa de vida em função da eficácia e idade de início do tratamento



Nota: LDL-C basal no modelo = 8,7 mmol/L (~336 mg/dL). Este gráfico faz parte de material suplementar da publicação de Leipold *et al*⁹¹

Conclusões:

- As previsões derivadas dos modelos apresentados mostram os supostos benefícios de sobrevida do tratamento com lomitapida em pacientes com HFHo.
- No modelo sul-africano, uma redução de 38% nos níveis de LDL-C mostrou um aumento médio de 11,2 anos na expectativa de vida com uso de tratamento adicional com lomitapida. Verificou-se também que o uso de lomitapida atrasaria a ocorrência do primeiro ECM em 6,7 anos.
- A análise dos resultados para a redução do LDL-C desde o nascimento apoia a noção de que a máxima “comece cedo e vá diminuindo” se aplica a pacientes com HFHo.

ii) D’Erasmus L et al. (2021) Eur J Prev Cardiol

*Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: the Pan-European Retrospective Observational Study.*¹⁹

Conforme mencionado anteriormente, este estudo foi incluído manualmente e em separado da revisão sistemática, pois sua publicação ocorreu apenas em 31 de dezembro de 2021, portanto fora do prazo de busca originalmente definido. A decisão pela sua inclusão deu-se pela sua importância, já que apresenta um número representativo de pacientes da ultrarrara doença HFHo, acompanhados durante nove anos em seu tratamento com lomitapida.

Objetivos

Avaliar dados de mundo real sobre a eficácia e a segurança da lomitapida em 75 pacientes com HFHo tratados na Europa durante até 9 anos.

Metodologia:

- Este estudo multicêntrico europeu de coorte observacional coletou dados clínicos de pacientes com HoFH tratados com lomitapida. Foi determinada a taxa de redução do LDL-C a partir do nível basal com acompanhamento durante 108 meses. Eventos adversos, incluindo ECMs e exames hepáticos por imagem, foram avaliados como desfechos de segurança.

Resultados

- Foram avaliados 75 pacientes com HFHo de 9 países, com as características mencionadas na Tabela 28.
- Após 108 meses de tratamento, foram registrados os seguintes benefícios com o tratamento baseado em lomitapida:
- A mediana dos níveis séricos de LDL-C foi reduzida em aproximadamente 60%, indo de 280,5 (191,8 – 405,0) mg/dL para 121,6 (61,0 a 190,5) mg/dL (Figura 30).
- 32,0% dos pacientes atingiram níveis de LDL-C ≤ 100 mg/dL na última visita
- 18,7% dos pacientes atingiram níveis de LDL-C ≤ 70 mg/dL na última visita
- A redução dos níveis de LDL-C mostrou-se não dependente do tipo de mutação apresentada pelo paciente no LDLR
- 14 dos 75 pacientes puderam deixar de se submeter a sessões de aférese de LDL
- Houve uma redução de três vezes na incidência de ECMs entre os pacientes HFHo tratados com lomitapida durante pelo menos 2 anos (7,4% por 1.000 pessoas-ano) em comparação com os 2 anos antes do início da terapia (21,2% por 1.000 pessoas-ano).
- As reduções de ECMs não foram estatisticamente significativas e são necessários mais estudos.

Tabela 28 - D'Erasmus (2021): Características basais dos pacientes do estudo

	Valores da coorte (N=75)
Variáveis demográficas	
Idade, anos (IIQ)	44 (30,0 - 55,2)
Homem, n (%)	37 (49,3%)
Origem geográfica, n (%)	
Europeia	60 (80,0%)
Outras (Africana, Asiática, Afro - americana)	15 (20,0%)
Xantomas, n (%)	51 (68,0%)
Genótipo	
Clínico/Desconhecido/Não classificado, n (%) *	29 (38,6%)
Tipo de mutação, n (%)	
LDLR	
Nula/Nula, n (%)	18 (24,0%)
Nula/Defeituosa, n (%)	4 (5,3%)
Defeituosa/Defeituosa, n (%)	15 (20,0%)
LDLRAP1, n (%)	9 (12,0%)
Fatores de risco	
IMC, kg/m ² (IQR)	24,5 (21,8 - 28,4)
Tabagismo recorrente, n (%)	6 (8,1%)
T2DM, n (%)	3 (4,0%)
Hipertensão, n (%)	21 (28,0%)
ECM, n (%)	45 (60,0%)
Lipídios plasmáticos mg/dL	
Não tratado	
Colesterol total	613,0 (506,7 - 800,0)
LDL - C	540,0 (427,5 - 797,7)

	Valores da coorte (N=75)
Basal/	
Colesterol total	351,0 (257,0 - 486,0)
LDL - C	280,5 (191,8 - 405,0)
HDL - C	42,5 (34,0 - 51,0)
Triglicerídeos totais	98,0 (68,0 - 138,0)
ApoB	195,5 (135,0 - 356,5)
Terapias hipolipemiantes	
Nenhuma	5 (6,7%)
Estatinas	67 (89,3%)
Ezetimiba	63 (84,0%)
PCKS9i	10 (13,3%)
Fibratos	1 (1,3%)
Outras§	5 (5,3%)
Aférese de LDL	
Semanal	14 (36,8%)
Quinzenal	18 (47,4%)
Outro	5 (13,2%)

Notas: Os dados são apresentados como medianas (IIQ = intervalos interquartis) ou número (porcentagem), conforme apropriado. Os valores apresentados no perfil lipídico correspondem ao nível basal, *naïve* de tratamento. As porcentagens mostradas nos genótipos são válidas para a coorte como um todo.

* Em 5 pacientes, o diagnóstico foi baseado em características clínicas (denominado “clínico”); em 18 pacientes, a variante da mutação era de significância incerta (denominada “não classificada”); e, em 6 pacientes, não havia informação sobre o diagnóstico molecular (denominado “desconhecido”).

Legendas: ECM = Eventos cardiovasculares maiores; LDLR = *Low Density Lipoprotein Receptor*; LDLRAP1 = *Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1*; LDL-C = *low density lipoprotein cholesterol*; HDL-C = *high density lipoprotein cholesterol*; ApoB = apolipoproteína B; IMC = índice de massa corpórea; T2DM = Diabetes mellitus tipo 2; PCKS9i = *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors*

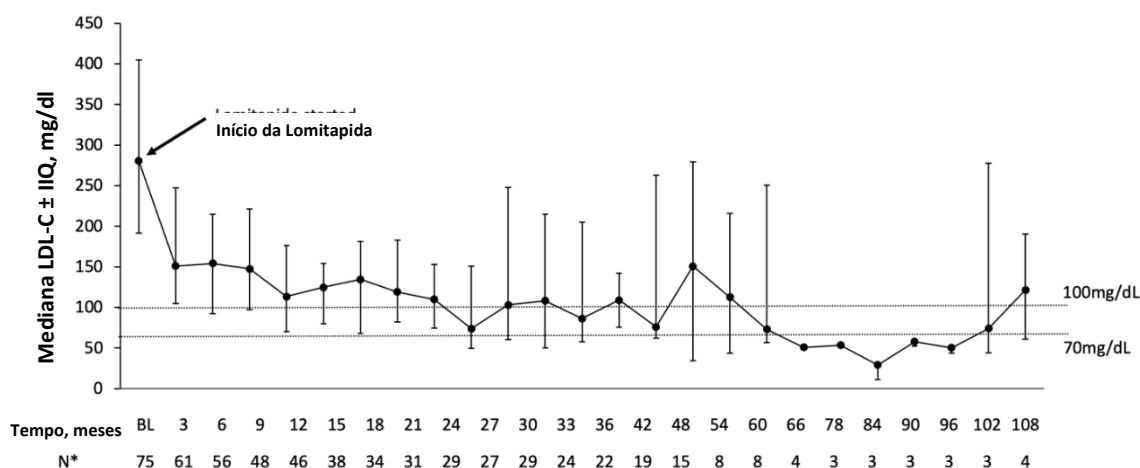
Tabela 29 - D'Erasmus (2021): Ocorrência de ECM em pacientes com HFHo que receberam lomitapida

	Coorte (n = 26)
Pacientes com ECM 2 anos antes da lomitapida, n (%)	6 (23,1)
Total de ECMs 2 anos antes da lomitapida, n (%)	11 (31,4)
Pacientes com ECMs incidentes 2 anos após lomitapida, n (%)	3 (8,6)
Incidência total de ECMs 2 anos após a lomitapida, n (%)	4 (11,4)
Incidência de ECMs *1000 pessoas-mês 2 anos antes da lomitapida (%)	21,2*
Incidência de ECMs *1000 pessoas-mês 2 anos após lomitapida (%)	7,4*

Obs.: os dados são apresentados como medianas (intervalo interquartil) e número (porcentagem). Os dados se referem a pacientes com HFHo que receberam lomitapida por mais de 24 meses e apresentando informações completas.

* A contagem de meses foi feita da seguinte forma: para os pacientes sem ECMs nos dois anos anteriores ao início do estudo, o tempo para cada paciente foi calculado como 24 meses. Para os pacientes com relato de pelo menos um evento ocorrendo nos dois anos anteriores ao início do estudo, o tempo foi calculado como a diferença entre a data do primeiro evento ocorrido durante os 2 anos e a data de início da lomitapida. Em seguida, foi feita a soma de todos esses tempos individuais antes e após a lomitapida (variável pessoa-mês). A incidência de ECMs foi estimada dividindo-se o número de eventos pelo número de pacientes -mês. ECM = eventos cardiovasculares ateroscleróticos maiores

Figura 30 - D'Erasmus (2021): Níveis séricos de LDL-C em 108 meses



Obs.: Os dados são representados como mediana e intervalo interquartil e relatam a redução percentual em cada ponto de tempo desde o início do estudo até a última visita de acompanhamento em 108 meses em pacientes com HFHo recebendo lomitapida.

LDL-C = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VB = valor basal; N = número de pacientes (* sem abandonos); IIQ = Intervalo Interquartil

• Segurança e tolerabilidade:

- Nos primeiros 3 meses de tratamento, 33 (51,6%) pacientes apresentaram EAs, mais frequentemente gastrointestinais; esta frequência diminuiu para 6,1% aos 24 meses;
- Dez pacientes interromperam o tratamento com lomitapida, 6 devido a EAs;
- Os testes de função hepática não mudaram significativamente durante o acompanhamento;
- Em um subgrupo de 45 pacientes para os quais dados de ultrassonografia do fígado foram disponibilizados, foi observado um aumento modesto na esteatose hepática (valor basal: ausente 37,3%, leve 17,3%, moderado 5,3%; na última consulta: ausente 14,7%, leve 18,7% e moderado 17,3%);
- As medidas de rigidez hepática avaliadas por elastografia[†] mostraram que os valores permaneceram dentro da faixa normal (valor basal $3,4 \pm 2,3$ kPa vs. $4,6 \pm 1,3$ kPa na última visita).

Conclusão:

- De acordo com os autores, neste estudo europeu do mundo real, a lomitapida (como adjuvante de outras intervenções hipolipemiantes) demonstrou ser um agente redutor de LDL-C muito poderoso em pacientes com HFHo pelo período de acompanhamento mais longo relatado até a presente data.
- Seus efeitos benéficos foram obtidos usando uma dose média de lomitapida menor do que a usada no estudo de Fase 3 (20 mg vs. 40 mg) e foi independente do genótipo LDLR.
- Notavelmente, em uma grande proporção de pacientes com HFHo, o tratamento com aférese de lipoproteína não foi mais necessário após a adição de lomitapida.
- A esteatose hepática associada à lomitapida pode não resultar em aumento da de fibrose hepática.
- Finalmente, os dados indicam que o uso de lomitapida pode mitigar o risco cardiovascular elevado de pacientes com HFHo.

[†] A elastografia é uma das aplicações do ultrassom na medicina. Ele funciona produzindo vibrações sonoras e realizando a medição da velocidade de propagação dessas ondas nos tecidos. Nódulos e outras alterações apresentam tecidos mais rígidos. Portanto, nesses locais a velocidade de propagação das ondas sonoras é menor, o que permite identificá-las.

e) Interpretação dos achados

O Lojuxta® (lomitapida) foi registrado na FDA – *US Food and Drug Administration* no ano de 2012⁹⁵ sob a marca Juxtapid™ e na EMA – Agência Europeia de Medicamentos em 2013⁹⁶ com a mesma marca usada no Brasil, Lojuxta®. É, portanto, um medicamento que está há **dez anos aprovado nos principais mercados do mundo** e que obteve a aprovação em vigor da ANVISA no ano de 2020¹⁵. Embora a aprovação regulatória da lomitapida esteja fundamentada em ensaios clínicos de Fase III, a Amryt ainda está mantendo em aberto um registro de uso denominado LOWER (*Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry* – Registro Mundial de Avaliação Observacional da Lomitapida) que está acumulando continuamente dados de segurança e efetividade a respeito deste medicamento⁹⁰. Embora os estudos realizados até o presente momento e a experiência de utilização na prática por mais de 10 anos tenham demonstrado que a lomitapida é um medicamento eficaz e seguro, a escassez de pacientes para a realização de grandes ensaios clínicos torna mais adequada a estratégia de acompanhar todos os casos de utilização por longo prazo em condições de mundo real e, com isso, organizar um grande banco de evidências – o LOWER.

Em um estudo de dados do mundo real em 15 pacientes com HFHo realizado por 32,3 ± 29,7 meses por D’Erasmus *et al.* (2017)²³, a adição de lomitapida ao tratamento demonstrou reduzir os níveis séricos de LDL-C em 68,2% (de 426 ± 204 para 113,7 ± 86,8 mg/dL), em média, e ainda conseguiu obter 60% e 46,6% de pacientes atingirem níveis de LDL-C ≤ 100 mg/dL e ≤ 70 mg/dL, respectivamente.²³

Em outro estudo publicado recentemente por D’Erasmus *et al.* (2021), 75 pacientes com HFHo na Europa tratados com lomitapida foram acompanhados por até 9 anos e a avaliação incluiu resultados definitivos de desfechos além da redução do LDL-C. Nesta população, a concentração de LDL-C no início do estudo tinha uma mediana de 280,5 mg/dl (IIQ 191,8 a 405 mg/dL) e 60% já tinham apresentado um ECM (uma combinação de IAM, AVC e cirurgia de revascularização do miocárdio). A redução média de LDL-C ao final do estudo foi de 60%, e a incidência de ECMs foi reduzida de 21,2 para 7,4 eventos por 1.000 pacientes-ano, e 36,8% dos pacientes conseguiram parar de precisar de aférese de lipoproteínas.¹⁹

Kolovou *et al.* (2020), estudando 12 pacientes com HFHo (8 a 62 anos) que apresentavam níveis de LDL-C de 900 (348 a 1.070) mg/dL no início do estudo, observaram que o tratamento com estatinas (atorvastatina 80 mg ou rosuvastatina 40 mg/dia), ezetimiba 10 mg/dia e aférese atingiram níveis de LDL-C de 288 (184 a 717) mg/dL. A adição de lomitapida e a descontinuação da aférese em todos os pacientes permitiu a redução dos níveis de LDL-C para 174 (74 a 515) mg/dL e também ofereceu benefícios na redução da espessura íntima-média e placas ateromatosas na artéria carótida, estabilização de placa ateromatosa na aorta e artérias coronárias, alívio da angina pectoris e regressão dos xantomas.⁸⁸

Tais benefícios são expressivos e nunca haviam sido alcançados com tratamentos convencionais. Estudos publicados sobre a terapia da HFHo mostram, em sua maioria, que os tratamentos envolveram associações entre estatinas, ezetimiba, aférese de LDL e procedimentos cirúrgicos ainda mais radicais, como o by-pass portacaval, e as taxas de redução do LDL-C em relação ao valor basal podem ser resumido da seguinte forma:

- - 6,7% com atorvastatina 80 mg/dia.⁷⁷
- - 20,7% com atorvastatina 80 mg e ezetimiba 10 mg/dia.⁷⁷
- - 22% com atorvastatina 60 mg em indivíduos com HFHo não duplo-negativos e + 11% em indivíduos com HFHo duplo-negativos.⁷⁶
- - 26,4% em associação com várias terapias.⁷
- - 28% com atorvastatina em doses de até 160 mg/dia⁷⁵ e
- - 31% com atorvastatina 80 mg/dia + aférese versus placebo + aférese, no estudo mais antigo localizado (1997), em pacientes que já estavam em aférese no momento da inscrição no estudo.⁷⁴

Consistentemente, a população HFHo tratada com medicamentos tradicionais mantém níveis plasmáticos de LDL-C acima de 400 mg/dL, quando as principais diretrizes médicas nacionais e internacionais sobre

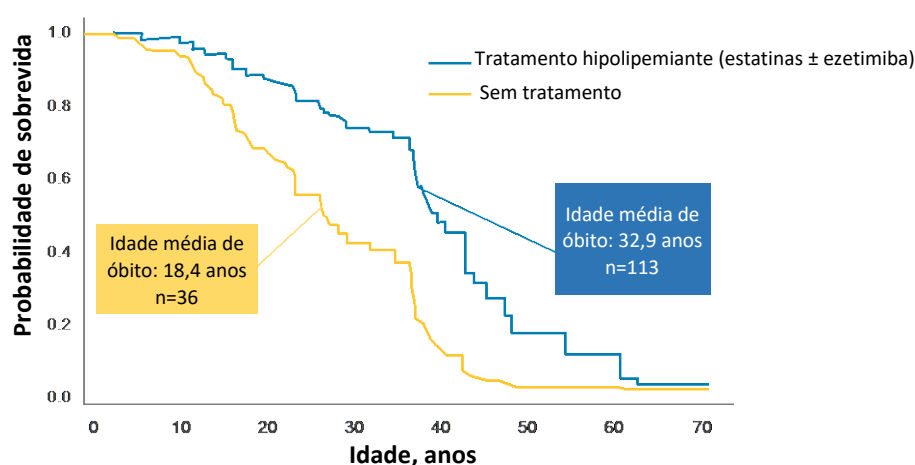
dislipidemias sugerem que os limites superiores devem ser de 70 mg/dL (para prevenção primária) ou 50 mg/dL (para pacientes em prevenção secundária).^{6,25-27}

A própria aférese de LDL, embora eficaz na redução dos níveis séricos do LDL-C, não é capaz de manter tais concentrações dentro dos limites desejáveis, pois os efeitos da aférese não modificam os mecanismos que levam ao acúmulo de LDL-C, e os níveis séricos voltam a subir imediatamente após a conclusão da aférese, tendendo a retornar aos níveis pré-aférese.^{12,76}

Por esse motivo, embora os tratamentos atualmente aplicados à HFHo acabem aumentando o tempo de sobrevida dos pacientes com HFHo, os danos causados pelos níveis muito elevados de LDL-C circulando na corrente sanguínea acumulando-se ao longo do tempo levam ao aumento do risco e mortalidade expressiva em idades precoces. Raal *et al.* (2011) mostram que 50% dos pacientes não tratados com HFHo morrem entre 18 e 19 anos de idade, pacientes tratados com estatinas combinadas com ezetimiba têm sobrevida média de 32,9 anos, representando um aumento de 13 anos em relação aos pacientes não tratados (Figura 31).⁷

Com seu mecanismo de ação independente do receptor de LDLR, atuando por uma via diferente - que é a inibição da Proteína de Transferência Microsossomal de Triglicerídeos (MTP) - a lomitapida age independentemente da via dos receptores de LDL, que possuem capacidade funcional normalmente ausente, seja parcial ou totalmente, devido a mutações genéticas presentes em pacientes com HFHo⁸⁴.

Figura 31 - Raal *et al* (2011): Benefícios da terapia hipolipemiante em pacientes com HFHo



Fonte: ⁷

Como a HFHo é uma doença ultrarrara, estudos de desfechos com número significativo de pacientes são quase impossíveis, pois não é factível recrutar pacientes suficientes para inclusão em estudos clínicos e realizar estudos comparativos. A Amryt elaborou uma estimativa de qual seria o tamanho amostral para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa através de um ECR com um desfecho primário de redução de eventos cardiovasculares. Assumindo uma taxa anual de eventos de 7% no braço controle, seria necessário incluir entre **637 e 1.991** pacientes **por braço** para demonstrar uma redução dos eventos cardiovasculares da ordem de 30% a 50%. Claramente, este é um objetivo inviável para um estudo envolvendo uma doença ultrarrara. Portanto, a única maneira de estimar os benefícios da lomitapida é coletar o máximo possível de dados a partir de estudos bem desenhados e utilizar modelagem matemática para extrapolar os resultados coletados nos estudos clínicos para projetá-los em potenciais desfechos do mundo real (como foi feito por Leipold *et al* (2017)⁹¹).

Acreditamos que a lomitapida ofereça uma oportunidade valiosa no tratamento da HFHo e no alcance das metas de LDL-C que são tão importantes para a redução e retardo das consequências devastadoras das doenças cardiovasculares em uma população jovem e, mais frequentemente, durante o auge de suas vidas. A literatura médico-científica não deixa margem a dúvidas quanto às evidências do risco de doenças ateroscleróticas associadas a altos níveis de colesterol.^{14,25–27}

Portanto, a lomitapida traz a possibilidade de expandir significativamente a expectativa de vida e reduzir a frequência dos eventos CV no tratamento da HFHo em pacientes com atividade reduzida ou nula do LDLR. Conforme indicado na bula, Lojuxta® é indicado em adição a uma dieta com baixo teor de gordura e outros tratamentos farmacológicos hipolipemiantes.

É por tais motivos que, desde 2014, a Sociedade Europeia de Aterosclerose recomendou o uso da lomitapida em sua publicação *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*⁵. No Brasil, também a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o uso da lomitapida na HFHo, através da Atualização da Diretriz Brasileira sobre Hipercolesterolemia Familiar – 2021⁶.

Quando a lomitapida é administrada a indivíduos adultos, há significativa redução dos níveis de LDL-C devido à ação adicional da lomitapida em associação com outros tratamentos hipolipemiantes, incluindo mudanças de estilo de vida, algo reconhecido nas últimas diretrizes publicadas pela SBC.

Todos sabemos das dificuldades de inclusão e monitoramento de indivíduos portadores de doenças raras e, principalmente, ultrarraras, como é o caso da HFHo. Dessa forma, os ensaios clínicos geralmente só conseguem incluir números menores de pacientes, principalmente quando comparados aos grandes estudos multicêntricos que estamos acostumados a ver na cardiologia.

Contudo, é incontestável a força das evidências e dos dados obtidos dos estudos clínicos de longa duração e dos dados de mundo real coletados por mais de 10 anos de uso da lomitapida para redução do LDL-C na HFHo, como uma doença ultrarrara, juntamente com os conhecimentos já existentes sobre o papel do LDL-C na aterosclerose e suas consequências danosas.

f) Status de adoção da lomitapida em outros países

i) Reino Unido

*Clinical Commissioning Policy: Lomitapide for treating homozygous familial hypercholesterolaemia (adults) – NHS England Reference: 170059P*²⁸

Antes do pedido de inclusão da lomitapida no *NHS England*, as alternativas disponíveis para o tratamento de pacientes com HFHo no Reino Unido eram: i. mudanças de estilo de vida (cessação do tabagismo, dieta, perda de peso e atividade física); ii. estatinas (a primeira linha de tratamento); iii. medicamentos adicionais para a redução de níveis de colesterol (ezetimiba, fibratos, sequestrantes de ácidos biliares e inibidores de PCSK9); iv. aférese de lipoproteínas; e v. transplantes hepáticos.

Em 2018, o *NHS England* publicou o documento em epígrafe, em cuja página 7 faz a seguinte afirmação:

O NHS England revisou cuidadosamente as evidências para tratar HFHo com lomitapida. Concluimos que há evidências suficientes para considerar a disponibilização do tratamento.

O NICE estima que, assumindo-se a maior estimativa de incidência existente, o número inicial de indivíduos com HFHo na Inglaterra seria de 66, que seria reduzido a 34 potencialmente elegíveis para tratamento com lomitapida com base na falta de resposta às primeiras linhas terapêuticas (estatinas, ezetimiba e aférese de lipoproteínas) e, adicionalmente, às seguintes premissas:

- Aproximadamente 22% de pessoas com HFHo têm LDLR negativo, condição que não responde aos inibidores do PCSK-9;

- Os 78% restantes (51 pacientes) usariam um inibidor PCSK-9, porém aproximadamente 30% desses indivíduos não respondem ao tratamento e, entre aqueles que respondem, 50% não atinge a meta recomendada de LDL-C;
- Entre esses indivíduos, 28% não cumpririam as orientações de realizar uma dieta de baixo teor de gordura e evitar álcool, ou apresentariam comorbidades hepáticas que não recomendariam o uso da lomitapida (*negrito nosso, pois este percentual será aplicado na análise de impacto orçamentário*)
- Estima-se, portanto, que 34 pacientes (50% dos inicialmente elegíveis para lomitapida) sejam selecionados. Esse número deverá permanecerá razoavelmente estável ano após ano, com quaisquer novos casos compensados por pessoas interrompendo o tratamento por falta de efetividade, eventos adversos ou morte.

Assim, a recomendação final do NICE para o NHS foi de fornecer lomitapida de forma rotineira quando os seguintes critérios forem atendidos:

- A lomitapida só deve ser considerada quando a HFHo não for adequadamente controlada pelos tratamentos existentes e as pessoas estiverem em alto risco de eventos cardiovasculares;
- Os pacientes tiverem sido submetidos a todos os tratamentos existentes, desde que sejam clinicamente indicados: estatinas, ezetimiba, fibratos e aférese (podem ser combinados). Além disso, usar evolocumabe se HFHo apresenta LDLR defeituoso ou desconhecido;
- No caso de HFHo que não é adequadamente controlada e com alto risco de eventos cardiovasculares, nos quais os níveis de LDL-C são (com base em metas terapêuticas específicas para a HFHo definido pela HEART UK (França *et al.* 2016) e a Sociedade Europeia de Aterosclerose (https://www.eas-society.org/page/hofh_consensus):
- >2,5mmol/L (100 mg/dL) para adultos com HF;
- >1,8mmol/L (70 mg/dL) para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica.

E

- A confirmação da HFHo deve ser obtida utilizando-se um dos seguintes critérios:
- Mutação funcional documentada em ambos os alelos receptores LDL ou alelos conhecidos pela funcionalidade do receptor LDL;

OU

- LDL-C não tratado maior que 13 mmol/L (500 mg/dL).

E

- Os pacientes devem se submeter a uma dieta com baixo teor de gordura antes e durante o tratamento com lomitapida (<20% de energia proveniente de gordura)

O tratamento deve ser interrompido quando:

- A lomitapida não for capaz de controlar a doença (pelo menos 20% de redução dos níveis de LDL-C em relação ao período pré-tratamento)
- Se o paciente não está disposto ou é incapaz de aderir a uma dieta com baixo teor de gordura (<20% da energia da gordura). Cada paciente deve ser monitorado cuidadosamente.
- Modifique ou interrompa o tratamento com lomitapida se forem observadas alterações nos níveis de transaminases (conforme orientação da bula do medicamento).

ii) França

Em 8 de janeiro de 2014, a *Medical, Economic and Public Health Assessment Division* da agência *Haute Autorité de Santé* publicou um relatório de aprovação da inclusão da lomitapida no sistema de saúde francês, do qual extraímos o resumo a seguir ²⁹:

INN	lomitapida
Código ATC (2012)	C10AX12 (outros agentes modificadores de lipídios)
Tipo de pedido	Inclusão
Listas envolvidas	<i>National Health Insurance (French Social Security Code L.162-17) Hospital use (French Social Security Code L.5123-2)</i>
Indicações	Lojuxta é indicado como um adjuvante de uma dieta com baixo teor de gordura e outros medicamentos hipolipemiantes com ou sem aférese de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo). A confirmação genética de HFHo deve ser obtida sempre que possível. Outras formas de hiperlipoproteinemia primária e causas secundárias de hipercolesterolemia (por exemplo, síndrome nefrótica, hipotireoidismo) devem ser excluídas.
Benefício real	O benefício oferecido pelo LOJUXTA em combinação com outros medicamentos hipolipemiantes é substancial em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) não controlada por esses tratamentos hipolipemiantes usados em doses máximas, combinados ou não com aférese.
Melhorias no benefício	A adição de LOJUXTA a uma terapia de redução de lipídios ideal, usada em doses máximas, combinadas ou não com aférese, em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica não controlada (HFHo), fornece uma pequena melhora no benefício real (IAB IV).
Uso terapêutico	LOJUXTA é um medicamento de último recurso que deve ser reservado para pacientes com HFHo não controlada, apesar das terapias hipolipemiantes devidamente conduzidas em doses máximas, com ou sem aférese.
Recomendação	Opinião favorável à inclusão

iii) Canadá

A lomitapida foi aprovada no Canadá na província do Quebec, constando na Lista de Medicamentos da RAMQ (*Régie de l'Assurance Maladie du Québec*) em sua atualização de 15 de dezembro de 2021. Seu fornecimento aos pacientes está condicionado às seguintes determinações³²:

- Para tratamento de adultos que sofrem de hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) confirmada por fenótipo ou por exames genéticos;
- Quando dois hipolipemiantes de diferentes classes em doses ideais não são tolerados, são contraindicados ou são ineficazes;

E

- Em associação com um tratamento para a redução de LDL, a menos que a adesão a um centro de aférese seja especialmente difícil;
- A avaliação com base no fenótipo é definida pelos três fatores a seguir:
- Concentração do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) acima de 13 mmol/L (~500 mg/dL, *cálculo nosso*) antes do início de um tratamento;
- Presença de xantomas antes dos 10 anos;
- Confirmação em ambos os pais de hipercolesterolemia familiar heterozigota.
- O pedido inicial é concedido por um período máximo de quatro meses.
- Nas solicitações subsequentes, o médico deve fornecer informações que possam estabelecer os possíveis efeitos benéficos do tratamento, ou seja, uma diminuição de, pelo menos, 20% no LDL-C em comparação com os níveis no valor basal.
- Autorizações para lomitapida são dadas para uma dose diária máxima de 60 mg.

Vale mencionar que, no Canadá, apenas as Províncias do Quebec e Edmonton adotavam a aférese de LDL no tratamento da HFHo, o que pode ser o motivo pelo qual os estudos apresentados para a inclusão da lomitapida não foram considerados aceitáveis para a ATS em outras províncias desse país, à época.

iv) Itália

Um ato do Diretor-Geral da AIFA – *Agenzia Italiana del Farmaco*, publicado em 2 de agosto de 2013, atendeu a uma decisão de uma Comissão Consultiva dessa agência e determinou a inclusão da lomitapida na lista de medicamentos que podem ser dispensados inteiramente às expensas do *Servizio Sanitario Nazionale* para o tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).³⁰

v) Outros países

O Lojuxta® também foi aprovado para reembolso nos países a seguir, mas os dados serão apresentados de forma simplificada porque o acesso à informação sobre estas homologações através da Internet é dificultado por barreiras linguísticas, e também porque existe um pagamento obrigatório para que se possa ter acesso a esse conteúdo, o que talvez não ocorra com um acesso solicitado pela CONITEC.

- **Holanda:** em 9 de dezembro de 2015, o Ministério do Bem-Estar e do Esporte aprovou a inclusão do Lojuxta™ através do documento “*Regulamento do Ministro da Saúde de 9 de novembro de 2015, referência 852903-142994-Z*”, acrescentando Lojuxta ao Anexo 1, Parte B, do Artigo 2.8 do Decreto do Seguro de Saúde.³¹
- **Áustria:** O Lojuxta é autorizado na Áustria, conforme visto na linha da extrema direita na tabela acima; o Lojuxta se encontra no chamado Sem Campo (N), portanto, não está listado para reembolso geral. No entanto, o reembolso individual pode ser concedido mediante prescrição e abono individual de uma OCM. A base de dados pode ser encontrada em: <https://warenverzeichnis.apoverlag.at>

Artikelstamm Übersicht (02 2022) » Zum PDF-Archiv

Suchen

Suchfilter aufheben

Archivauswahl: 02 2022

Folgemonat

WVZ	ALPHABET	PHZNR	LIEF.	BEZEICHNUNG	MENGE	EH	HS	FAP	AEP	KP	AVP	MWST	RZ	KZ1	KZ2	EKO
I	3	4200730		LOJUXTA HARTKPS 5MG	28	ST	03AMR	20900.00	20930.52	21746.80	29786.75	1	++	*		N
I	3	4200747		LOJUXTA HARTKPS 10MG	28	ST	03AMR	20900.00	20930.52	21746.80	29786.75	1	++	*		N
I	3	4200753		LOJUXTA HARTKPS 20MG	28	ST	03AMR	20900.00	20930.52	21746.80	29786.75	1	++	*		N

4) Avaliação econômica da lomitapida

O objetivo desta análise econômica é avaliar as relações entre os custos e a efetividade da lomitapida utilizada como adjuvante à terapia de redução lipídica com o uso de atorvastatina 80 mg/dia em comparação com a atorvastatina, tratamento atualmente fornecido pelo SUS na dose de 80 mg/dia para o tratamento de pacientes adultos com HFHo.

Em um estudo publicado por Leipold *et al.* (2017), a modelagem de dados sugere que o tratamento com lomitapida a partir dos 18 anos pode aumentar a expectativa de vida em até 11,2 anos e retardar o primeiro evento cardiovascular em 5,7 anos.⁹¹

a) Premissas básicas

i) População

A população elegível na análise é composta por pacientes adultos com HFHo que tenham obtido confirmação genética da presença de dois alelos mutantes nos genes LDLR, APOB, PCSK9, ou no locus do gene LDLRAP1, que não atingiram as metas de LDL-C preconizadas pelo DA/SBC⁶, apesar do uso da terapia de redução lipídica mais intensiva disponível no SUS (atorvastatina 80 mg/dia).

ii) Intervenção

A intervenção aqui proposta para o tratamento de pacientes com HFHo é o uso de lomitapida como adjuvante a uma dieta com baixo teor de gordura e outros medicamentos hipolipemiantes. Como as diretrizes do SUS recomendam as estatinas como opção de tratamento para todos os tipos de hipercolesterolemia familiar, e considerando que a estatina mais potente oferecida pelo SUS é a atorvastatina na dose de 80 mg/dia, a intervenção sugerida por este PTC é a associação de lomitapida (20 mg, conforme explicado abaixo) com atorvastatina 80 mg, uma vez ao dia, por via oral.

A lomitapida (Lojuxta®) é administrada em doses de acordo com a posologia medicamentosa indicada no resumo das características do produto. A dose inicial recomendada é de 5 mg uma vez por dia. Após 2 semanas, a dose pode ser aumentada, com base na segurança e tolerabilidade aceitáveis, para 10 mg e, em seguida, em intervalos mínimos de 4 semanas, para 20 mg, 40 mg ou até a dose máxima recomendada de 60 mg. O tratamento prevê a administração concomitante de atorvastatina na dose de 80 mg/dia.

Embora a referida recomendação seja incluída na bula, os estudos clínicos e observacionais desenvolvidos com a lomitapida associada a outros tratamentos hipolipemiantes demonstraram que doses de **20 mg são suficientes para a maioria dos pacientes atingirem as metas de LDL-C.**

iii) Comparador

Para a escolha do comparador, utilizou-se a edição vigente do PCDT da Dislipidemia¹⁴ que sugere o uso de estatinas de alta potência. Adotamos, como alternativa preferencial, a atorvastatina na dose diária de 80 mg, por ser essa a opção de tratamento hipolipemiante mais intensiva sugerida por esse PCDT.

A inclusão de fibratos no tratamento não foi considerada, já que esta classe de fármacos é indicada quando há elevação de triglicerídeos (em níveis acima de 500 mg/dL para prevenir a ocorrência de pancreatite), condição que não é esperada nos pacientes com HF. Além disso, é contraindicada a associação de genfibrozila com atorvastatina, devido ao risco aumentado da ocorrência da rabdomiólise.

Vale lembrar que, **na última década, não houve publicações de estudos clínicos que tenham utilizado estatinas em monoterapia** (ou associada a fibratos) como tratamento ou mesmo como comparador para o tratamento da HFHo. A aférese de LDL (junto a uma dieta com baixo teor de gordura) vem, há muitos anos, sendo usada como a principal opção terapêutica no tratamento da HFHo, aplicando os medicamentos hipolipemiantes com o objetivo de reduzir a razão de progressão da hipercolesterolemia entre as sessões consecutivas de aférese nesses pacientes.

iv) Desfechos avaliados pela análise de custo-efetividade

O modelo utilizado apresenta os seguintes resultados para cada braço da simulação e valores das relações entre eles:

- Anos de Vida (AV);
- Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ);
- Custos de tratamento;
- Custos médios de tratamento por Ano de Vida;
- Relação Incremental de Custo-Efetividade;
- Estrutura do modelo e horizonte temporal.

Um modelo analítico de custo-efetividade foi construído com base na simulação descrita na publicação de Leipold *et al.* (2017)⁹¹. Esses autores construíram um modelo que prevê o tempo para o primeiro ECM e o tempo até o óbito de pacientes com HFHo recebendo a lomitapida versus o tratamento-padrão.

As curvas de tempo para cada evento foram estimadas com base em dados de sobrevida da coorte HFHo de pacientes da África do Sul avaliados por Raal *et al.* (2011)⁷. Este estudo comparou os efeitos da terapia em um grupo de pacientes tratado com estatinas e ezetimiba, com ou sem aférese de LDL, versus uma coorte retrospectiva de pacientes não tratados coletada de um período anterior aos anos 1990 (lançamento das estatinas). Os desfechos do braço de tratamento foram selecionados como base para modelagem por Leipold *et al.* Na simulação, as curvas de sobrevida dos pacientes do braço de tratamento oriundas do estudo de Raal *et al.* foram modificadas utilizando a redução do risco relativo (HR - *hazard ratio*) para o tempo para o primeiro ECM e para a morte por causas cardiovasculares. As taxas de HR obtidas do estudo de Raal *et al.* foram recalculadas considerando as mudanças nos níveis de LDL-C para cada mmol/L modificado pelo tratamento. Então, com base nas taxas recalculadas pelo HR, as curvas de sobrevida obtidas por Raal *et al.* foram ajustadas ao nível basal do LDL-C, adotado a partir de conjuntos de dados sobre lomitapida.

Para avaliar a eficácia da intervenção, assumiu-se que:

- O nível sérico do LDL-C em pacientes que utilizam o tratamento-padrão permanece estável em todo o horizonte de análise;
- O nível sérico do LDL-C no braço de lomitapida foi calculado com base nos resultados do estudo de D'Erasmus *et al.* (2017), ou seja, em 68%²³;
- Com estes cálculos, as curvas para lomitapida foram ajustadas para os níveis de redução do LDL-C.

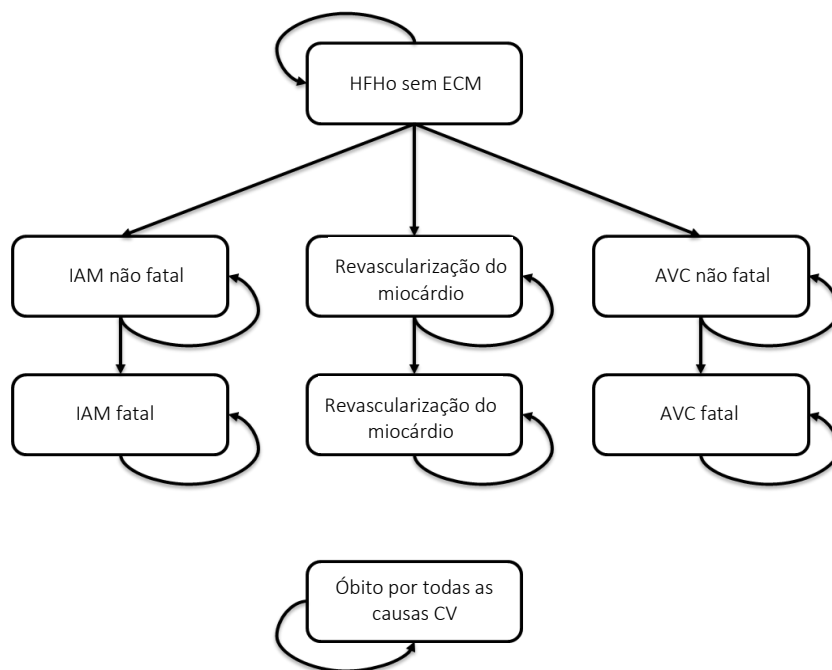
As curvas obtidas através do modelo criado por Leipold *et al.* e a metodologia usada para seu ajuste serviram de base para a construção de um modelo econômico. Curvas de sobrevida foram utilizadas no modelo para obter simulações divididas em três estados principais de saúde:

- Sobrevida livre de ECM;
- Sobrevida após um ECM, subdividida em:
 - Vigência do evento (apenas para fins de cálculos de custos);
 - Período no primeiro ano após o evento;
 - Período após decorridos pelo menos 12 meses após o evento.
- Óbito, subdividido em óbito associado a um evento cardiovascular e óbito não relacionado a um evento cardiovascular.

As taxas de mortalidade foram obtidas a partir de dados do IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁹⁷

Com base nas proporções constantes (usando dados do estudo de Raal *et al.* 2011)⁷, os ECMs experimentados pelos pacientes foram divididos em Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM). Um esquema simplificado da estrutura do modelo é apresentado na Figura 32.

Figura 32: Estrutura esquemática geral do modelo de lomitapida



Obs.: AVC = acidente vascular cerebral; HFHo = Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica; IAM = infarto agudo do miocárdio; ECM = eventos cardiovasculares adversos maiores.

O modelo econômico simula o curso da doença em ciclos anuais, em um horizonte de tempo ao longo da vida a partir do início do tratamento, em pacientes adultos, até que a coorte atinja 100 anos de idade. A idade de início do tratamento dos pacientes no caso base é de 38 anos, com base na idade média dos pacientes em D'Erasmus *et al.* 2017.²³

O modelo permite quaisquer modificações em seus parâmetros, incluindo o valor basal de LDL-C e a taxa de redução de LDL-C; além disso, foi incluída uma caixa de seleção que permite a escolha do conjunto de desfechos obtido em dois importantes estudos que fundamentaram a avaliação da lomitapida, ou seja, D'Erasmus *et al.*²³ e Cuchel *et al.* 2013.²⁰

v) Perspectiva analítica e taxa de desconto

O modelo foi construído considerando a perspectiva analítica do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). Pressupõe-se que os pacientes com HFHo, pela sua complexidade, serão assistidos pela rede de atenção especializada do SUS, recebendo assim o diagnóstico, os cuidados e o acompanhamento adequados a essa condição. Também foi assumido que os custos básicos de diagnóstico, assistência e acompanhamento deverão ser assemelhados entre as alternativas de utilizar a atorvastatina ou a lomitapida, já que ambos os medicamentos são de utilização oral. Os fatores que poderão influenciar os custos e os desfechos serão os tipos e as frequências de eventos cardiovasculares associados à aterosclerose, os efeitos adversos aos medicamentos e, é claro, o preço dos medicamentos usados no tratamento da HFHo.

Deve-se enfatizar que, embora a utilização racional da lomitapida requeira a realização dos exames genéticos para a identificação da homozigose para HFHo, **este custo não irá recair sobre o SUS**, pois faz parte da proposta de valor da Amryt custear a realização desses exames, conforme é mencionado no Anexo 1 deste PTC. Por este motivo, o modelo econômico não adiciona os custos para a genotipagem dos pacientes.

A taxa de desconto aplicada aos custos e aos desfechos foi de 5%, em cumprimento às determinações da “Diretriz de Avaliação Econômica - 2ª edição” publicada pela CONITEC.⁹⁸

b) Fontes dos dados utilizados nesta análise

O ensaio clínico da Fase III que fornece dados-chave sobre a eficácia e a segurança da lomitapida está descrito em Cuchel *et al.* (2013), o estudo pivotal que foi usado como base para a obtenção de autorização da ANVISA para a comercialização no Brasil, e que descreve os efeitos do uso de lomitapida em um grupo de 29 pacientes²⁰. Os pacientes deste estudo entraram em um estudo de extensão de longo prazo publicado por Blom *et al.* (2017), com uma mediana de 5,1 anos de acompanhamento.²¹

Para oferecer uma alternativa aos dados do estudo pivotal de Cuchel *et al.* (2013), foi adicionada ao modelo a opção de escolher os resultados relatados pelo estudo de D’Erasmus *et al.* (2017), que descreve os desfechos obtidos para 15 pacientes que usaram lomitapida, com uma duração de tratamento mais longa (média de 32 meses) e uma população mais assemelhada àquela que se imagina que será tratada no Brasil (todos adultos e com confirmação genética de HFHo).²³

Os dados desses estudos são utilizados como base para a avaliação da eficácia da lomitapida, embora saibamos que os padrões de cuidados recebidos ao longo deste estudo diferem das condições observadas no Brasil.

No modelo em planilha Excel, os dados que citam as concentrações séricas de LDL-C estão representados pelas unidades em mmol/L, cuja utilização é menos comum no Brasil em relação à unidade mg/dL. Para não gerar riscos de mau funcionamento das operações matemáticas ou apresentação de números com excesso de detalhes, optou-se por não realizar a alteração da unidade mmol/L no modelo, embora neste texto tenha sido dada preferência à unidade mg/dL. A conversão entre as unidades é feita simplesmente multiplicando-se o valor em mmol/L por 38,67 para obter a concentração em mg/dL ou por 0,02586 para a conversão de mg/dL em mmol/L[‡].

i) Dados sobre a redução de eventos CV

Devido ao caráter ultrarraro da HFHo, não foram desenvolvidos estudos comparativos para comparar a eficácia da lomitapida com outros tratamentos hipolipemiantes na terapia dessa doença. Além disso, como já foi comentado, há pelo menos uma década não são desenvolvidos estudos utilizando estatinas em monoterapia no tratamento da HFHo, pois está demonstrado que o mecanismo de ação desses fármacos não é capaz de promover a redução suficiente do LDL-C em pacientes com HFHo.

No entanto, há um conjunto vasto e consistente de evidências da relação entre os altos níveis de lipídios e lipoproteínas plasmáticas com o aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Esse fato foi utilizado para construir modelos de predição de tais eventos com base nos níveis séricos de LDL-C, dos quais aquele que serviu melhor à presente modelagem foi a simulação publicada por Leipold *et al.* (2017), que estimou a ocorrência desses eventos, fatais ou não, e a expectativa de vida dos pacientes com HFHo.⁹¹

Para determinar a redução do risco relativo, Leipold *et al.* (2017)⁹¹ utilizaram valores relatados na publicação de Raal *et al.* (2011)⁷, que coletou retrospectivamente dados de pacientes com HFHo no período entre os anos de 1972 e 2009 na África do Sul, englobando 149 pacientes de HoFH. No período anterior ao ano 1990, o tratamento da HFHo consistia em uma dieta de baixa gordura, administração de sequestrantes, vitamina B3, fibras e/ou probucol, mas a partir de 1990 as estatinas se tornaram o padrão de cuidado para a redução lipídica nesses pacientes. Com esses dados, os pesquisadores analisaram a sobrevida de pacientes não tratados (antes das estatinas) e tratados (após as estatinas) para os desfechos de morte por causas cardiovasculares e tempo para a ocorrência de um ECM não fatal. Isso resultou em

‡ <https://www.omnicalculator.com/health/cholesterol-units>

curvas Kaplan-Meier e a identificação da razão de risco entre os grupos não tratados versus tratados para aqueles desfechos.

Para as relações de sobrevida geral e ocorrência do primeiro ECM, os valores de HR obtidos foram 0,49 (IC95% 0,22 a 1,07) e 0,34 (IC95% 0,14 a 0,86), respectivamente. Para calcular a redução de risco associada à alteração por unidade do nível sérico de LDL-C (ou seja, por cada 1 mmol/L), foram utilizados dados sobre a média da concentração sérica de LDL-C dos pacientes avaliados por (2011)⁷, que se apresentavam como sendo de 11,70 mmol/L (443 mg/dL) e 15,90 mmol/L (602 mg/dL) para pacientes tratados e não tratados, respectivamente. Com base nisso, calculou-se a média da variação da concentração de LDL-C entre os grupos, com o resultado de 4,2 mmol/L (159 mg/dL). O valor dessa variação foi relacionado ao HR através da seguinte fórmula:

$$HR_1 = (HR_x)^{1/x}$$

onde HR significa a razão de risco que reflete uma alteração na concentração do LDL-C em uma quantia de x mmol/L.

O valor estimado do HR da redução do risco de ocorrência de um ECM§ associado à variação de 1 mmol/L na concentração do LDL-C é apresentado na Tabela 30.

Tabela 30: Redução do risco de ECM em função dos níveis de LDL-C

Parâmetro	Valor
Razão de risco de ECM para pacientes tratados versus não tratados	0,49
Redução do risco de ECM para cada 1 mmol/L de redução do LDL-C	0,84

Cálculos semelhantes foram desenvolvidos para a razão de risco de óbitos (para todas as causas). No entanto, o modelo considera separadamente morte por eventos cardiovasculares e morte por outras causas. Presume-se que a mortalidade por causas não cardiovasculares não está relacionada com a concentração de LDL-C. Para ajustar a redução de risco de forma a incluir apenas eventos cardiovasculares, foram utilizados dados sobre os óbitos avaliados no estudo de Raal *et al.* (2011)⁷ para o qual 22 dos 27 óbitos na população não tratada estavam associados com causas cardiovasculares, enquanto no grupo de pacientes que receberam estatinas essa relação foi de 28 de 38 óbitos, ou seja, muito menos óbitos por causas CV. Utilizando tais valores, o HR obtido na redução de risco de óbito por qualquer causa que pode ser associado com uma alteração de 1 mmol/L do LDL-C foi ajustado pelo percentual de óbitos por causas CV. Uma descrição detalhada da metodologia é apresentada no suplemento da publicação de Leipold *et al.* (2017)⁹¹. Os valores obtidos são apresentados na Tabela 31.

Obviamente surgem incertezas quanto ao uso de um único estudo com um conjunto de dados que é reativamente pequeno para calcular as reduções de risco no modelo, mas essa é uma realidade presente em todos os estudos envolvendo doenças ultrarraras. A clara relação entre o risco de eventos cardiovasculares e os níveis elevados de LDL-C já foi descrita em muitos estudos com pacientes com ou sem HFHo. Um estudo conduzido por Horton *et al.* (2009)⁹⁹ mostra que pode haver uma relação mais consistente entre os níveis de LDL-C e os eventos CV em indivíduos com HFHo do que aqueles que apresentam dislipidemia por outras causas. Uma metanálise elaborada por Baigent *et al.* (2010)⁹⁴, envolvendo dados de 170.000 pacientes em 26 ensaios clínicos randomizados, mostrou um valor de HR

§ Relembrando, ECM é a abreviatura usada para descrever eventos cardiovasculares adversos maiores (reportados pela sigla MACE - *major adverse cardiovascular events* em muitas publicações internacionais utilizadas neste PTC), que termo engloba morte por todas as causas, eventos CV graves (infarto do miocárdio e AVC, fatais ou não fatais) e revascularização miocárdica.

de 0,78 para cada 1 mmol/L de redução da concentração de LDL-C, para a ocorrência de eventos CV (óbitos incluídos), nas dislipidemias em geral. Na análise de sensibilidade do modelo de lomitapida, uma das opções avaliadas envolve a utilização de uma redução do risco relativo no valor de 0,78 para cada 1 mmol/L de redução da concentração de LDL-C.

Tabela 31: Redução do risco para óbitos devidos a causas CV

Parâmetro	Valor
Razão de risco de morte para pacientes tratados versus não tratados	0,34
Redução do HR para cada 1 mmol/L de redução da concentração de LDL-C	0,77
Percentual de pacientes para os quais o óbito foi devido a um evento CV na população não tratada	22/27 = 81,48%
Percentual de pacientes para os quais o óbito foi devido a um evento CV na população tratada	28/38 = 73,68%
Razão do HR para ocorrência de um evento CV para cada 1 mmol/L de redução da concentração sérica de LDL-C	0,70

ii) Tempo até a ocorrência de um evento CV

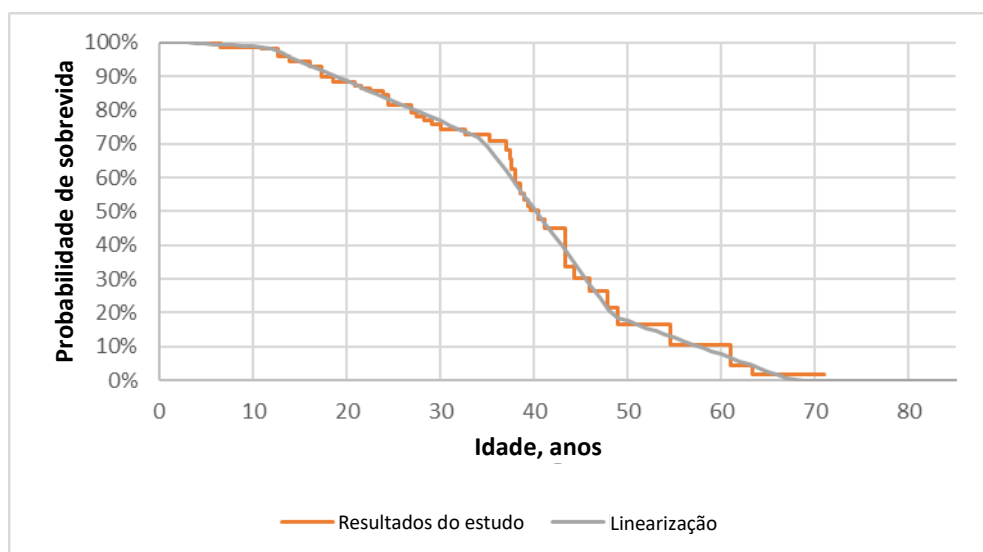
Nesta análise, a modelagem do horizonte temporal para a ocorrência de um evento cardiovascular (resultando ou não em óbito) baseia-se na simulação publicada por Leipold *et al.* (2017).⁹¹

Esses autores elaboraram um modelo que estima o tempo para ocorrência de um ECM ou óbito de pacientes com HFHo que recebem tratamento-padrão e lomitapida. As curvas de tempo para eventos foram estimadas com base em dados de sobrevida da coorte de pacientes com HFHo da África do Sul, publicados por Raal *et al.* (2011)⁷, que compara os efeitos do tratamento em um grupo de pacientes tratados com estatinas e ezetimiba, com ou sem aférese de LDL, versus uma coorte retrospectiva de pacientes não tratados. Os desfechos do braço de tratamento foram selecionados como base para a modelagem de Leipold *et al.* (2017)⁹¹. Na simulação, as curvas de sobrevida dos pacientes derivadas do braço de tratamento de Raal *et al.* (2011)⁷ foram submetidas às taxas do HR para estimar o tempo para o primeiro ECM e a morte por eventos cardiovasculares, ajustadas pelo nível de LDL-C no valor basal de 11,02 mmol/L²³. Para estimar a eficácia da intervenção assumiu-se que o nível de LDL-C em pacientes no braço comparador permanece estável em todo o horizonte de análise. O nível de LDL-C no braço da lomitapida foi reduzido com base nos resultados de estudos sobre eficácia de lomitapida e as curvas temporais foram ajustadas pelos níveis de LDL-C alcançadas ao longo do tempo.

iii) Óbitos devido a causas CV

Para estimar a mortalidade por eventos cardiovasculares, foi utilizada uma curva de Kaplan-Meier publicada por Raal *et al.* (2011)⁷ para pacientes tratados, linearizada em intervalos por faixas de idade, resultando no gráfico que pode ser observado na Figura 33.

Figura 33 - Raal (2011), modificado: Curva de sobrevida na HFHo sob tratamento hipolipemiante



Como essa curva leva em conta a mortalidade por qualquer causa, a etapa seguinte consistiu em um ajuste para representar a mortalidade devido a eventos CV. Para isso, os dados sobre morte por todas as causas expurgada dos óbitos por eventos CV oriunda do estudo da África do Sul foram ajustados por uma taxa de óbitos não notificados naquele país, correspondendo a cerca de 15%¹⁰⁰. As taxas de mortalidade por todas as causas para cada 100.000 habitantes, com a identificação dos óbitos por eventos CV, foram calculadas para estimar a razão de risco de óbito por causas não relacionadas a eventos CV (Tabela 32).

Tabela 32 – Raal (2011): Taxas de morte por todas as causas vs causas CV na África do Sul, por idade

Faixa etária	Taxa de mortalidade por 100.000 habitantes-ano		Taxa de risco para morte não relacionada a eventos CV/indivíduo
	Morte por todas as causas	Morte por causas CV*	
0 - 4	815,6	0,0	0,0082
5 -9	68,8	0,0	0,0007
10 -14	87,3	0,0	0,0009
15 -19	118,8	0,0	0,0012
20 -24	365,5	0,0	0,0037
25 -29	780,0	3,6	0,0078
30 -34	1.042,4	13,4	0,0103
35 -39	1.094,1	33,1	0,0106
40 -44	1.195,3	68,2	0,0113
45 -49	1.454,1	118,7	0,0134
50 -54	1.777,6	201,5	0,0158
55 -59	2.345,9	328,6	0,0202
60 -64	2.747,1	470,8	0,0228
65 -69	3.997,6	795,3	0,0320
70 -74	4.939,5	1,098,8	0,0384
75 -79	6.525,6	1,669,4	0,0486
80 –	8.413,4	2,867,1	1,0000

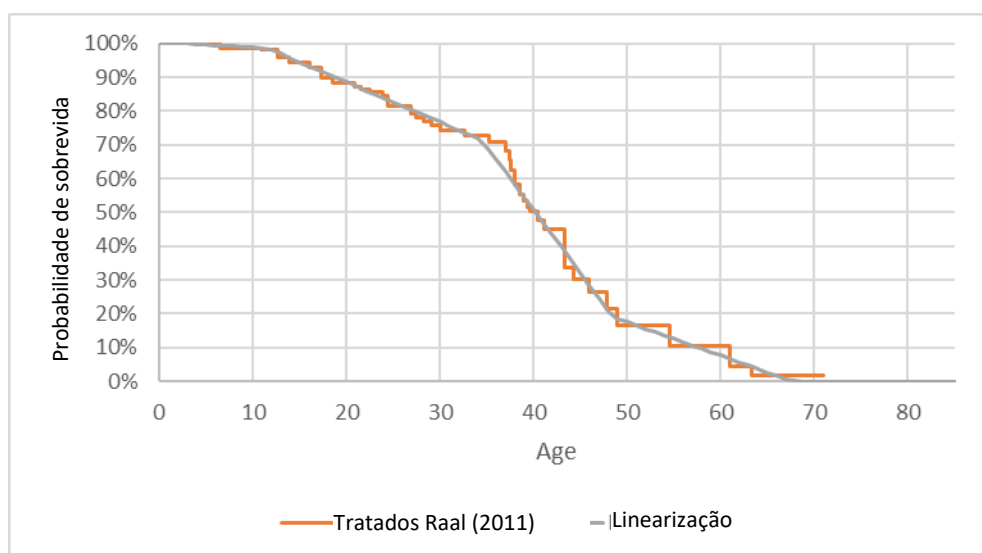
* CV = cardiovasculares. Estes valores compreendem os óbitos relacionados a AVC, doenças isquêmicas cardíacas e hipertensão arterial

Os valores calculados para as taxas de risco de óbitos não relacionados a eventos CV foram utilizados como um parâmetro para o cálculo da equação de tempo de sobrevida para óbitos não relacionados a eventos CV. Em seguida, foi gerada a equação para calcular a sobrevida em óbitos relacionados aos eventos CV para pacientes com HFHo tratados, obtidos do estudo de Raal *et al.* (2011),⁷ conforme segue:

$$[S \text{ mortes em geral }_t] = [S \text{ mortes CV }_t] * [S \text{ óbitos por causas não CV }_t]$$

Onde S é a probabilidade de sobrevida, CV representa as causas cardiovasculares e t é a idade em anos. A aplicação dessa equação corrige as tendências de sobrevida na população não HFHo em relação ao estudo desenvolvido por Raal *et al.* (2011), resultando no gráfico apresentado pela Figura 34.

Figura 34: Curvas de sobrevida ajustadas pela mortalidade geral da África do Sul



Obs.: os dados são aplicáveis às populações com HFHo tratadas, conforme as legendas do gráfico, avaliadas no estudo mencionado.⁷

A curva de sobrevida se baseou na taxa de óbitos por causas CV em pacientes que utilizam outros tratamentos para redução dos níveis de LDL-C, usando as razões de risco estimadas através dessa metodologia e a diferença entre o nível de LDL-C no braço comparador em relação ao braço dos pacientes tratados no estudo de Raal *et al.* (2011).

A título de exemplo, usando o cenário presente na publicação de D'Erasmus *et al.* (2017)²³, no qual os pacientes foram tratados por aférese de LDL-C duas vezes por semana e evolocumabe, a equação adquire a seguinte forma:

$$HR = 0,70^{(11,7-11,02*(1-34,62\%))} = 0,20$$

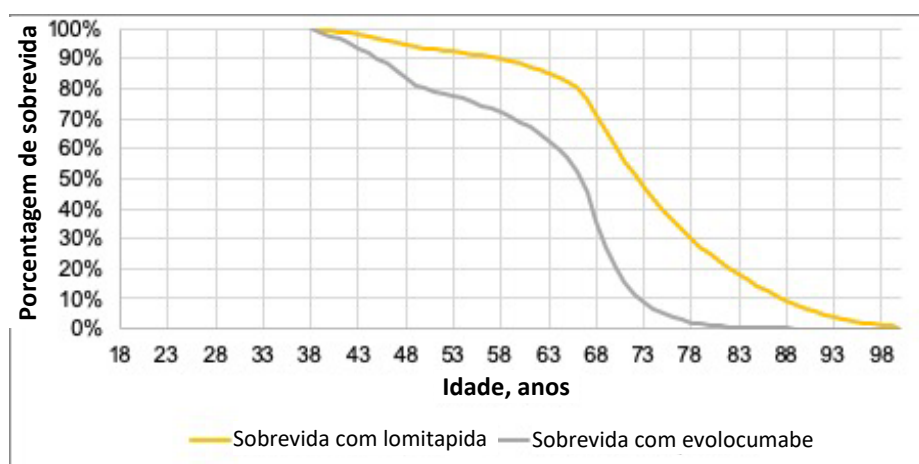
onde o valor de 34,62% se refere à eficácia do evolocumabe para a redução do LDL-C.

Para obter a curva de sobrevida de pacientes tratados com lomitapida, a equação assume a seguinte forma:

$$HR = 0,70^{(11,7-11,02*(1-68,2\%))} = 0,05$$

onde o valor de 68,2% se refere à eficácia da lomitapida na redução do LDL-C. A Figura 35 apresenta as curvas obtidas, levando em conta a idade de iniciação do tratamento (38 anos no caso base).

Figura 35: Estimativas calculadas de sobrevida de pacientes HoFH tratados com lomitapida vs. evolocumabe



Obs.: nesta simulação, ambos os tratamentos estão associados à aférese de LDL.

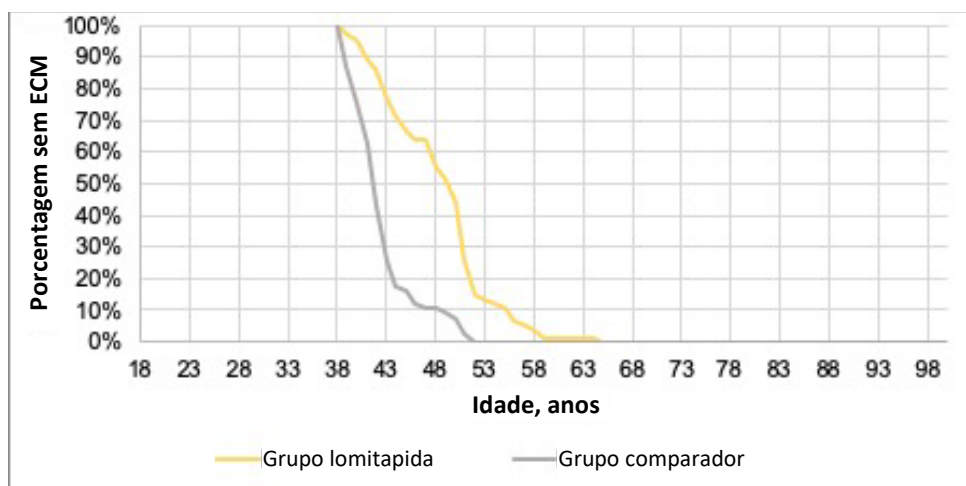
iv) Tempo até o primeiro ECM

A análise também inclui o tempo para o primeiro ECM, que é definido por Raal *et al.* (2011)⁷ como um evento CV fatal (p.ex., infarto do miocárdio, AVC ou morte durante um procedimento vascular) ou um evento CV não fatal (p.ex., infarto do miocárdio, AVC ou a necessidade de revascularização arterial através de angioplastia coronariana, implante de *stent*, *by-pass* / enxerto de ponte aorto-coronariana, reconstrução de válvula aórtica ou um procedimento arterial assemelhado). Para os ECM, os cálculos realizados foram semelhantes aos realizados no caso de óbitos por evento de CV. Utilizaram-se as curvas de Kaplan-Meier oriundas do estudo de Raal *et al.*⁷ e ajustando os valores pelo nível de LDL-C no valor basal usando HR para o tempo do primeiro ECM a cada alteração de 1 mmol/L de LDL-C obtida.

Dado o fato de que os ECM não levam em conta óbitos não relacionados a causas CV, os dados que incluíram óbitos por causas não-CV antes do ECM foram censurados no curso da análise de sobrevida. Para considerar o impacto dos óbitos por causas não-CV nessas estimativas, foi realizada uma simulação probabilística do tempo para ECM usando dados da simulação publicada por Leipold⁹¹. Essas estimativas geraram probabilidades ligeiramente maiores de ocorrência desses eventos do que apenas o uso de coeficientes de HR. O resultado é apresentado pela Figura 36.

Infelizmente, os dados disponíveis geram limitações para esta modelagem, uma vez que utiliza dados de estudos nos quais os pacientes já entraram em tratamento com a idade de 38 anos, idade em que é muito provável que os pacientes com HFHo já tenham experimentado algum ECM. É possível pressupor que, no cenário do mundo real, os riscos para novos eventos e até para a morte sejam maiores, posto que um número importante de pacientes HFHo provavelmente já terá experimentado ao menos um ECM. No entanto, por falta de dados complementares, o modelo assume que todos os pacientes tenham iniciado seu tratamento sem ter passado por nenhum ECM.

Figura 36: Estimativa calculada do tempo para o primeiro ECM



Conforme já comentado, os ECMs foram divididos em três grupos, cujas frequências são apresentadas na Tabela 33.

Tabela 33: Frequência de ECMs no estudo de Raal (2011) ⁷

Tipo de evento	n/N	%
Infarto do miocárdio	11/90	12,22%
Revascularização do miocárdio	(69 + 8) /90	85,56%
AVC	2/90	2,22%

v) Eficácia das opções de tratamento em HFHo

Lomitapida

Com base em ensaios clínicos e em estudos observacionais que foram apresentados ao longo deste dossiê (D'Erasmus *et al.* 2017²³, D'Erasmus *et al.* 2021¹⁹, e Underberg *et al.* 2020⁹⁰, com 15 +75 + 187 pacientes com HFHo), assumiu-se que a maioria dos pacientes são tratados com 20 mg por dia. A dose diária de 10 mg também foi observada com frequência no estudo de registro LOWER⁹⁰, portanto a análise de sensibilidade avaliará o impacto das variações de dose.

A análise econômica considerou a adesão do paciente ao tratamento, utilizando o valor padrão de 93%, que foi obtido no estudo pivotal da lomitapida por Cuchel *et al.* (2013)²⁰. Na análise de sensibilidade, é simulado o efeito de uma faixa de valores de 80% a 100% de adesão.

O parâmetro utilizado por este modelo para avaliar a eficácia da lomitapida é o nível de LDL-C atingido com o tratamento. Embora seja um desfecho intermediário, há farta literatura comprovando as relações entre os níveis séricos desta lipoproteína e o risco de eventos cardiovasculares maiores (ECM). A demonstração de benefícios sobre desfechos definitivos em doenças raras não é um objetivo factível, particularmente na HFHo, com a sua prevalência de 1 caso por milhão de habitantes.

O valor utilizado para simular a eficácia da lomitapida foi a redução média da concentração de LDL-C relatada ao final do período de observação do estudo de D'Erasmus *et al.* (2017) ²³, equivalente a -68,2%, adotando a suposição de que reflete os efeitos do tratamento a longo prazo após a estabilização da dose de lomitapida.

Atorvastatina

Conforme mencionado anteriormente, a diretriz do SUS (PCDT) para o tratamento de dislipidemias (incluindo hipercolesterolemia familiar) recomenda estatinas, sozinhas ou associadas a fibratos (exceto genfibrozila), e ácido nicotínico como as únicas opções disponíveis para todos os tipos de HF.

Apesar da falta de boas evidências sobre a sua eficácia no tratamento da HFHo, a atorvastatina na dose de 80 mg foi escolhida devido à sua alta potência relativa de redução de lipídios e por ser apoiada pelo PCDT do SUS para Dislipidemia.

Alguns estudos que avaliaram a eficácia da atorvastatina como opção hipolipemiante na HFHo foram discutidos no capítulo h), mas a maioria deles utilizou atorvastatina 80 mg **associada à aférese de LDL e até mesmo a outros medicamentos**.

Como a atorvastatina 80 mg/dia em monoterapia é o tratamento mais eficaz oferecido pelo SUS aos pacientes com HFHo, o estudo realizado por Marais *et al.* (2008)³⁴ pode ser considerado o cenário mais próximo a ser utilizado para fins de modelagem. **Em 18 pacientes que não receberam plasmaférese nem tiveram uma derivação portacaval**, as alterações médias de LDL-C desde o início foram 26% (EP = 2%) para rosuvastatina 80 mg (não 40 mg, como de costume) e **23% (EP = 2%) para a atorvastatina 80 mg**.

Assim, para esta análise econômica, a eficácia da atorvastatina em 80 mg/dia foi assumida como sendo de 23% ($\pm 2\%$).

Raal *et al.* (2000)⁷⁵ realizaram um estudo de escalonamento de dose, no qual foi avaliado o efeito da atorvastatina em 35 pacientes com diversos tipos de mutação, incluindo Afrik-2, cuja atividade do LDLR está mais próxima dos pacientes alvo da lomitapida (receptor-negativo com menos de 2% de atividade). Neste estudo, cinco indivíduos com HFHo receptor-negativo obtiveram 28% de redução do LDL-C com 80 mg de atorvastatina, mas os resultados podem ser considerados duvidosos, pois os pacientes dos subtipos Afrik-1 e Afrik-3, com maior atividade do LDLR, apresentaram o mesmo nível de eficácia com esse tratamento. Em nenhum outro estudo, um tratamento aplicado em pacientes com HFHo, sem a combinação com aférese, atingiu uma taxa de redução dos níveis de LDL-C semelhante à reportada neste estudo para pacientes receptor-negativo e receptor-defeituoso, razão pela qual entendemos que estes dados não deveriam ser usados como referência para a eficácia de atorvastatina.

É importante considerar que existem estudos demonstrando taxas de eficácia menores para os tratamentos da HFHo com atorvastatina, mesmo quando associada a aférese de LDL, outros medicamentos e dieta (p.ex., Gagné *et al.*⁷⁷ e Yamamoto *et al.*⁷⁶; observar que no estudo destes últimos autores foi observada uma **elevação do LDL-C** em pacientes com receptor negativo durante o tratamento com atorvastatina).

vi) Custo do tratamento para pacientes com HFHo

Nesta análise, as seguintes categorias de custo correspondentes aos estados incluídos no modelo foram consideradas:

- Medicamentos usados para reduzir a hipercolesterolemia, ou seja:
 - Atorvastatina 80 mg/dia em monoterapia;
 - Lomitapida combinada com atorvastatina 80 mg/dia. A dose diária de lomitapida pode ser ajustada para valores que variam entre 10 mg e 60 mg, mas a dose adotada para o caso-base foi de 20 mg, a qual foi percebida no estudo de D’Erasmus *et al.* (2017)²³ como sendo aquela que foi prevalente nos 32 meses entre os pacientes adultos.²³
- Custos dos cuidados associados ao tratamento das complicações associadas à hipercolesterolemia, centrados nos ECMs. Do ponto de vista de desfechos e cronologia, esses cuidados foram divididos em:

- Custos imediatos em pacientes que sobrevivem ao evento (envolvendo os custos acarretados pela internação);
- Custos dos cuidados pós-evento nos primeiros 12 meses para os pacientes que sobrevivem aos eventos;
- Custos dos cuidados pós-evento após os 12 primeiros meses.
- Custos imediatos em pacientes que vão a óbito em decorrência dos eventos.
- Custos de tratamento de alguns eventos adversos. O uso da lomitapida pode acarretar eventos adversos de baixo impacto econômico (náuseas e diarreias), em alguns pacientes. Outra adversidade possível é a esteatose hepática com elevação de transaminases, mas cujo tratamento é fundamentado na suspensão temporária ou definitiva da administração da lomitapida. Estas adversidades não foram consideradas para a inclusão de custos ou desfechos no modelo.

A modelagem não incluiu os seguintes itens:

- Aférese de LDL: embora este procedimento seja bastante utilizado no exterior para o tratamento da HFHo, não é sugerido no PCDT das Dislipidemias em vigor¹⁴ e também não é observado na prática.
- Testes genéticos: a utilização racional da lomitapida pressupõe a caracterização genotípica do paciente, o que poderia representar um custo para o Governo Brasileiro, o qual atualmente não realiza essa despesa. No entanto, a Amryt está se oferecendo para custear os exames genéticos necessários, conforme consta no Anexo 1 deste PTC. Desta maneira, os custos para o governo se mantêm inalterados.
- Outros custos associados ao diagnóstico e tratamento da HFHo: exceto para inclusão da lomitapida, assume-se que todos os demais custos para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de indivíduos com HFHo devam ser iguais tanto no “braço” dos cuidados usuais quanto no “braço” do grupo tratado com lomitapida.
- Custos indiretos: embora constituam um item importante, devido principalmente à morbimortalidade precoce dos indivíduos pacientes com HFHo, não incluímos quaisquer custos indiretos, por não haver previsão dessa inclusão nas diretrizes de elaboração de modelos econômicos definidas pela CONITEC.

vii) Preços dos medicamentos

Foram considerados, para determinar os custos do tratamento farmacológico, os preços publicados pela CMED em 12 de abril de 2022, na listagem PMVG sem impostos ⁸⁵, **considerando que o Ministério da Saúde poderá utilizar-se da modalidade de importação direta do fabricante.** Nesta modalidade, o preço oferecido já considera a exclusão de impostos (sem 12%, referentes a PIS e COFINS, bem como sem qualquer alíquota de ICMS) e a aplicação de redução relativa ao CAP – Coeficiente de Adequação de Preços, no valor de 21,53% e permitirá substancial economia ao Ministério da Saúde, especialmente considerando que o número estimado de pacientes elegíveis para o tratamento com Lojuxta® é estimado para chegar a um máximo de 35 ao final do 5º ano após a incorporação

Para a lomitapida, os preços das três apresentações disponíveis no mercado são equivalentes para as 3 apresentações, conforme apresentado na Tabela 34.

Tabela 34 - CMED: PMVG sem impostos para Lojuxta®

	mg/comprimido	Unidades/embalagem	PMVG sem impostos	Preço/comprimido
Lomitapide (Lojuxta®)	5	28	R\$ 113.315,39	R\$ 4.046,98
	10			
	20			

Obs.: PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo; lista da CMED publicada em 12/04/2022

Fonte: ⁸⁵

Os gastos anuais com o medicamento são obtidos pela multiplicação do preço por dia vezes o fator 365,25, que já agrega a fração de tempo devida aos anos bissextos.

Para os comprimidos de atorvastatina 80 mg, foram colocadas 3 alternativas de preços preestabelecidas (Tabela 35). Os três preços preestabelecidos correspondem a:

- **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)**, definido pela CMED, como preço fábrica com 0% de impostos federais e subdividido em duas categorias, como segue. Só foram incluídos os preços de produtos cuja lista da CMED citava ter ocorrido comercialização durante o ano de 2021.
 - **Produto de referência**: a atorvastatina definida como referência é o Citalor® (Pfizer);
 - **Genéricos e similares**: para estes produtos, foram coletados os preços de 2 fabricantes de atorvastatina 80 mg (EMS e Germed) com PMVGs mencionados na lista da CMED e com preços idênticos. O único similar encontrado foi Lipitor®, do mesmo fabricante de Citalor®, cujo preço é o dobro deste último. Entendemos ser melhor não considerar esse produto para este cálculo.
- **Preço em condições de mundo real**: o preço que vem sendo efetivamente pago pelo SUS foi obtido através de uma consulta ao BPS – Banco de Preços em Saúde¹⁰¹. Essa consulta mostrou que entre 13/04/2020 e 13/04/2022 foram registrados 12 processos de aquisição de comprimidos de “atorvastatina cálcica, dosagem 80 mg”, com quantidades que variaram de 30 até 7.341.114 comprimidos. Destes processos, 4 referiam-se à compra de quantidades inferiores a 2.000 unidades e foram descartados. Entre os 8 processos de compra restantes, o preço médio por comprimido foi calculado através de média ponderada, calculando-se o gasto total com as 8 aquisições (R\$ 10.864.923,86), dividido pelo número total de comprimidos adquiridos (7.491.684), resultando em um preço médio de R\$ 1,45 por comprimido.

Tabela 35: Preços de atorvastatina 80 mg comprimidos conforme a CMED e o BPS

Produto (fabricante)	Qtd	Preço/cx	Preço/cpr	
Lista CMED (publicada em 12/04/2022)				
Citalor® 80 mg (Pfizer) (Referência)	30	R\$ 128,17	R\$ 4,27	
Lipitor® 80 mg (Pfizer) (similar)	30	R\$ 231,10	R\$ 7,70	
Atorvastatina cálcica 80 mg (EMS)	30	R\$ 150,23	R\$ 5,01	
Atorvastatina cálcica 80 mg (Germed)	30	R\$ 150,23	R\$ 5,01	
BPS – Banco de Preços em Saúde (período 13/10/2020 a 13/04/2022)				
Comprador	Qtd	Preço/cpr	Data	Valor total
Município de Lajeado (RS)	18.000	R\$ 0,777	05/07/2021	R\$ 13.986,00
Florianópolis (SC)	19.230	R\$ 0,865	07/05/2021	R\$ 16.637,80
Vitória (ES)	3.500	R\$ 1,120	03/08/2021	R\$ 3.920,00
Vitória (ES)	2.800	R\$ 1,220	03/08/2021	R\$ 3.416,00
Vitória (ES)	3.200	R\$ 1,230	09/12/2020	R\$ 3.936,00
São Paulo (SP)	7.341.114	R\$ 1,390	04/06/2021	R\$ 10.204.148,46
São Sebastião do Oeste (MG)	5.000	R\$ 1,412	07/06/2021	R\$ 7.060,00
São Paulo (SP)	98.840	R\$ 6,190	06/11/2020	R\$ 611.819,60
Quantidade total de comprimidos	7.491.684	Preço total das compras		R\$ 10.864.923,86
Atorvastatina 80mg – média ponderada de 8 aquisições pelo BPS (por comprimido)				R\$ 1,45

Nota: Para a lista da CMED, foram coletados os PMVG 0%. O produto Lipitor® (único similar listado) não foi incluído por ser manufaturado pelo mesmo fabricante (Pfizer) mas apresentar um preço 2x maior do que Citalor®. Para os valores coletados no BPS, foram excluídas as aquisições com volumes inferiores a 2.000 unidades/processo.

Fontes: ^{85,101}

viii) Custos de complicações relacionadas à hipercolesterolemia

O modelo econômico criado para a avaliação da lomitapida na HFHo utiliza dados sobre alguns itens geradores de custo, cuja listagem e seus respectivos valores são apresentados a seguir.

As informações utilizadas para a criação dos valores reembolsados pelo SUS provém da coleta e processamento de dados provenientes das bases de domínio público do DATASUS para informações sobre internações hospitalares, atendimentos de emergência⁶⁶ e sobre atendimentos ambulatoriais¹⁰². Os dados relacionados aos anos 2019 e 2020 foram carregados dessas bases e processados para coletar valores médios de atendimento através da seleção por códigos do CID-10 e procedimentos.

ix) Custos imediatos em pacientes que sobrevivem aos ECM

Esta categoria inclui os custos diretos dos eventos a seguir. São chamados de “custos imediatos” porque fazem referência apenas ao episódio agudo de atendimento pelo sistema público de saúde, cujo gasto finda ao paciente receber alta hospitalar.

- **Infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal:** foram coletadas informações provenientes do DATASUS referentes aos códigos CID-10 de IAM listados na Tabela 36, com seus respectivos números de eventos registrados ao longo do ano 2020. Em média, um evento de IAM não-fatal teve um custo de R\$ 13.554,53 para o SUS.

Tabela 36: Eventos cardíacos isquêmicos não fatais com hospitalização utilizados no modelo

Código do CID-10	Nº de AIHs
I21.0 Infarto agudo transmural da parede anterior do miocárdio	7.477
I21.1 Infarto agudo transmural da parede inferior do miocárdio	7.319
I21.2 Infarto agudo transmural em outra localização do miocárdio	5.152
I21.3 Infarto agudo transmural do miocárdio de localização não especificada	2.198
I21.4 Infarto agudo subendocárdico do miocárdio	1.394
I21.9 Infarto agudo do miocárdio não especificado	2.355
I24.8 Outras formas de doença isquêmica aguda do coração	3.438
I24.9 Doença isquêmica aguda do coração não especificada	3.398
I25.0 Doenças cardiovasculares ateroscleróticas descritas deste modo	3.122
I25.1 Doença aterosclerótica do coração	3.132

Obs.: eventos que não tiveram desfecho fatal. Dados referentes ao SUS no ano 2020. AIH = Autorização para Internação Hospitalar

- **Revascularização do miocárdio:** nesta categoria foram coletados os dados dos procedimentos listados na Tabela 37, tendo o cuidado de separar os casos que culminaram em óbito (que foram avaliados à parte). São apresentados os números de procedimentos coletados ao longo do ano de 2020 e o custo médio desses procedimentos foi de R\$ 13.541,70.

Tabela 37: Procedimentos de revascularização do miocárdio incluídos no modelo

SIGTAP	Descrição	Nº de AIHs
0406030014	Angioplastia coronariana	1.228
0406030022	Angioplastia coronariana c/ implante de dois stents	14.632
0406030030	Angioplastia coronariana com implante de stent	20.174
0406030049	Angioplastia coronariana primária	9.654
0406030065	Angioplastia em enxerto coronariano	3
0406030073	Angioplastia em enxerto coronariano (com implante de stent)	51

0406010927	Revascularização miocárdica com uso de extracorpórea	523
0406010935	Revascularização miocárdica com uso de extracorpórea (com 2 ou mais enxertos)	4.670
0406010943	Revascularização miocárdica sem uso de extracorpórea	244
0406010951	Revascularização miocárdica com uso de extracorpórea (com 2 ou mais enxertos)	416

Obs.: procedimentos que não tiveram desfecho fatal. Dados referentes ao SUS no ano 2020. AIH = Autorização para Internação Hospitalar

- **AVC:** foram coletadas informações provenientes do DATASUS referentes aos códigos CID-10 de IAM listados na Tabela 38, com seus respectivos números de eventos registrados ao longo do ano 2020. Em média, um evento de AVC não-fatal teve um custo de R\$ 2.773,12 para o SUS.

Tabela 38: Eventos de AVC não fatal com hospitalização utilizados no modelo

Código do CID-10	Nº de AIHs
I63	211
I63.0 Infarto cerebral devido a trombose de artérias pré-cerebrais	1.019
I63.1 Infarto cerebral devido a embolia de artérias pré-cerebrais	135
I63.2 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias pré-cerebrais	339
I63.3 Infarto cerebral devido a trombose de artérias cerebrais	867
I63.4 Infarto cerebral devido a embolia de artérias cerebrais	583
I63.5 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias cerebrais	1.774
I63.6 Infarto cerebral devido a trombose venosa cerebral não-piogênica	404
I63.8 Outros infartos cerebrais	11.462
I63.9 Infarto cerebral não especificado	1.931
I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	130.346
I65	4
I65.0 Oclusão e estenose da artéria vertebral	82
I65.1 Oclusão e estenose da artéria basilar	22
I65.2 Oclusão e estenose da artéria carótida	1.999
I65.3 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais múltiplas e bilaterais	19
I65.8 Oclusão e estenose de outra artéria pré-cerebral	31
I65.9 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais não especificadas	117
I66.0 Oclusão e estenose da artéria cerebral média	20
I66.1 Oclusão e estenose da artéria cerebral anterior	1
I66.2 Oclusão e estenose da artéria cerebral posterior	2
I66.3 Oclusão e estenose de artérias cerebelares	16
I66.4 Oclusão e estenose de artérias cerebrais, múltiplas e bilaterais	16
I66.8 Oclusão e estenose de outra artéria cerebral	26
I66.9 Oclusão e estenose de artéria cerebral não especificada	589

Obs.: Dados referentes ao SUS no ano 2020. Para os códigos I63 e I65, os registros do SUS não informavam o último dígito. AIH = Autorização para Internação Hospitalar

x) Custos pós-eventos no 1º ano e anos subsequentes

Para os custos pós-evento, foi necessário processar os dados coletados do DATASUS para realizar uma análise longitudinal e relacionar os atendimentos ambulatoriais com os atendimentos hospitalares através de relação determinística para definir o custo por cada tipo de evento nos primeiros 12 meses, em uma primeira fase, e o custo anual depois dessa primeira fase para os pacientes que não vão a óbito durante a internação do evento.

Para tanto, foi feita uma seleção dos atendimentos ambulatoriais por cada grupo de interesse, considerando os CIDs apresentados na Tabela 39.

Para essa análise foi considerado o período de janeiro de 2015 até setembro de 2021, coletando-se apenas os custos ambulatoriais para cálculo o período pós-evento. Através de relação determinística foi possível identificar 755.483 (34,8%) casos oriundos de 2.170.901 internações de ambos os grupos de interesse. Após o relacionamento, os procedimentos ambulatoriais foram classificados em até 12 meses após o evento e o foi, então, calculado o custo anual após esse período.

Tabela 39: Itens do CID-10 usados no cálculo de custos ambulatoriais

Grupo do CID	CIDs filtrados
I21 – I22	I21 – Infarto agudo do miocárdio
	I22 – Infarto do miocárdio recorrente
	I23 – Algumas complicações atuais subsequentes ao infarto agudo do miocárdio
I63 – I66	I63 - Infarto cerebral
	I64 - Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico
	I65 - Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais que não resultam em infarto cerebral
	I66 - Oclusão e estenose de artérias cerebrais que não resultam em infarto cerebral
	I69 - Sequelas de doenças cerebrovasculares

Utilizando esses dados, foi possível calcular os custos dos cuidados ambulatoriais anuais dos pacientes que sobrevivem a um infarto do miocárdio (grupo CID 121/I22) ou um acidente vascular cerebral isquêmico (grupo dos CID I63 a I66), conforme segue.

Tabela 40: Custos pós-evento para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral

Grupo do CID	Primeiros 12 meses	Anos seguintes
I21 – I22	R\$ 90,41	R\$ 26,72
I60 – I66	R\$ 243,77	R\$ 899,37

É importante perceber que esses valores se referem aos custos diretos para o SUS que ocorrem com os pacientes que sobreviveram aos eventos classificáveis pelos CIDs mencionados, cujos dados permitiram uma identificação presuntiva. Não podemos afirmar, com certeza, que estes números reflitam com exatidão os custos desses pacientes para o SUS, e ainda menos que compreendam os custos de tratamento que são pagos pelos próprios pacientes.

xi) Custos de pacientes que vão a óbito

Para identificar os custos dos pacientes que experimentam IAM ou AVC que culminam com óbito foi utilizada a mesma metodologia, apenas selecionando e calculando os casos que atendiam a essa condição.

A Tabela 41 apresenta os casos de atendimento pelo SUS de eventos de IAM que culminaram com óbito. O custo médio deste grupo foi de R\$10.002,37.

Tabela 41: Eventos cardíacos isquêmicos com desfecho fatal utilizados no modelo

Código do CID-10	Nº. de AIHs
I21.0 Infarto agudo transmural da parede anterior do miocárdio	408
I21.1 Infarto agudo transmural da parede inferior do miocárdio	150
I21.2 Infarto agudo transmural em outra localização do miocárdio	36
I21.3 Infarto agudo transmural do miocárdio de localização não especificada	55
I21.4 Infarto agudo subendocárdico do miocárdio	57

I21.9 Infarto agudo do miocárdio não especificado	1.451
I24.8 Outras formas de doença isquêmica aguda do coração	71
I24.9 Doença isquêmica aguda do coração não especificada	15
I25.0 Doenças cardiovasculares ateroscleróticas descritas deste modo	52
I25.1 Doença aterosclerótica do coração	52

Obs.: dados referentes ao SUS no ano 2020. AIH = Autorização para Internação Hospitalar

A Tabela 42 apresenta os casos de atendimento pelo SUS de eventos de AVC que culminaram com óbito. O custo médio deste grupo foi de R\$ 4.621,77.

Tabela 42: Eventos cerebrovasculares com desfecho fatal utilizados no modelo

Código do CID-10	N de AIHs
I63	11
I63.0 Infarto cerebral devido a trombose de artérias pré-cerebrais	163
I63.1 Infarto cerebral devido a embolia de artérias pré-cerebrais	24
I63.2 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias pré-cerebrais	35
I63.3 Infarto cerebral devido a trombose de artérias cerebrais	151
I63.4 Infarto cerebral devido a embolia de artérias cerebrais	80
I63.5 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias cerebrais	281
I63.6 Infarto cerebral devido a trombose venosa cerebral não-piogênica	23
I63.8 Outros infartos cerebrais	2.287
I63.9 Infarto cerebral não especificado	332
I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	23.478
I65	1
I65.1 Oclusão e estenose da artéria basilar	3
I65.2 Oclusão e estenose da artéria carótida	30
I65.8 Oclusão e estenose de outra artéria pré-cerebral	1
I65.9 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais não especificadas	6
I66	1
I66.0 Oclusão e estenose da artéria cerebral média	1
I66.3 Oclusão e estenose de artérias cerebelares	6
I66.4 Oclusão e estenose de artérias cerebrais, múltiplas e bilaterais	1
I66.8 Oclusão e estenose de outra artéria cerebral	2
I66.9 Oclusão e estenose de artéria cerebral não especificada	101

Obs.: Dados referentes ao SUS no ano 2020. Para os códigos I63, I65 e I66, os registros do SUS não informavam o último dígito. AIH = Autorização para Internação Hospitalar

Uma vez que o modelo prevê a inserção apenas de um item, que é a “Hospitalização com morte por eventos CV”, este custo foi calculado por uma média ponderada dos custos médios dos eventos de IAM e AVC com óbito, que resultou no valor médio de R\$ 9.543,02.

xii) Outros custos

O modelo farmacoeconômico utilizado nesta análise não prevê atribuição de custos a nenhum outro item relevante. Os medicamentos utilizados nos dois braços da análise são de uso oral e autoadministrados pelos pacientes.

Os custos de consultas e exames para a aferição dos níveis de LDL-C e outros parâmetros clínicos podem ser considerados semelhantes entre os dois braços da análise, em termos de frequência de requisição e custos, ou têm valores de reembolso tão baixos para o SUS que gerariam pequena diferença financeira entre os braços da análise (p.ex., dosagens de transaminases glutâmico-oxalacética TGO ou de transaminase glutâmico-pirúvica TGP, cujo valor reembolsado por exame é de 2,10).¹⁰³

Também não foram incluídos custos de monitoramento porque essa modalidade de cuidado não está prevista no SUS. Qualquer forma de monitoramento será incluída nos custos das consultas e exames periódicos que os pacientes com HFHo farão em ambas as alternativas de tratamento fornecidas (atorvastatina ou lomitapida).

O modelo também não considera nenhum custo indireto.

xiii) Ajuste no meio do ciclo

O modelo farmacoeconômico da lomitapida realiza um ajuste de meio do ciclo de Markov, pois a duração dos ciclos (um ano) é relativamente longa.

xiv) Análise de sensibilidade

O modelo realiza uma análise de sensibilidade univariada, considerando o impacto representado pelos seguintes parâmetros:

- Idade do paciente no valor basal;
- Nível sérico do LDL-C no valor basal;
- Taxa de redução do LDL-C devido à ação da lomitapida;
- Redução relativa do risco de eventos CV para cada mmol/L de redução do LDL-C;
- Grau de aderência dos pacientes ao tratamento.

c) Análise farmacoeconômica

i) Análise de custo-efetividade

Para obter os resultados apresentados pela Tabela 43, a síntese dos dados de entrada é:

- Idade de início do tratamento: 38 anos (D'Erasmus *et al*, 2017²³);
- Medicamento em exame: lomitapida 20 mg associada a atorvastatina 80 mg/dia;
- Comparador: atorvastatina 80 mg/dia;
- Eficácias dos tratamentos na redução do LDL-C:
 - Lomitapida: -68,2% (D'Erasmus *et al*, 2017²³);
 - Atorvastatina: -26,4% (Marais *et al*, 2008³⁴);
- Horizonte temporal: ao longo da vida.

Ao usar esses pressupostos, o modelo analítico de custo-efetividade estima que o uso da [lomitapida + atorvastatina] vs. [atorvastatina em monoterapia] no SUS deverá produzir um ganho de **3,62 anos de vida** e uma **RICE de R\$ 4.530.301,49/AV** em média por paciente.

Tabela 43: Resultados da análise de custo-efetividade para lomitapida vs. atorvastatina

	LOMITAPIDA	ATORVASTATINA
Custos diretos totais por medicamento	R\$ 16.427.260,06	R\$ 18.390,73
Custo incremental por medicamento	R\$ 16.408.869,33	
AV por medicamento	15,58	11,96
AV ganhos (lomitapida vs atorvastatina)	3,62	
RICE em custo / AV ganhos	R\$ 4.529.892,89	

Obs.: RICE = razão incremental de custo-efetividade; AV = anos de vida. Os custos diretos totais foram calculados em função dos anos de vida

ii) Análise de sensibilidade determinística

Utilizou-se o modelo farmacoeconômico para elaborar uma análise de sensibilidade univariada (Gráfico de Tornado) aplicada a todos os parâmetros utilizados pelo modelo, com uma variação de $\pm 20\%$ para todos os custos e desfechos, exceto para os seguintes parâmetros (em alguns casos foram empregados os valores do desvio padrão ou erro padrão dos estudos):

- Idade de início do tratamento: variando entre 30 e 40 anos
- Dose diária de lomitapida: a dose-padrão usada no modelo foi 20 mg e foi assumida uma variação entre 10 mg e 40 mg por dia
 - Nível sérico de LDL-C basal (início do tratamento):
 - Pacientes não tratados: 13,7 mmol/L (EP 2,8 = 10,9 a 16,5 mmol/L); Marais *et al* 2008³⁴
 - Pacientes tratados com terapias convencionais + atorvastatina: 11,02 mmol/L (de 5,74 a 16,29 mmol/L); D'Erasmus *et al*, 2017²³, Marais *et al* 2008³⁴;
- Eficácia na redução dos níveis séricos de LDC-C:
 - Lomitapida: -68,2% $\pm$ 24,8% (-43,4% a -93%); D'Erasmus *et al*, 2017²³
 - Atorvastatina: -23,0% $\pm$ 2% (de -21,0% a -25,0%), para pacientes que não são co-tratados com aférese, plásefeze ou *shunt* portocaval; Marais *et al*, 2008³⁴;
- Adesão ao tratamento:
 - Lomitapida: 93%, (Cuchel *et al* (2013)²⁰), inserindo-se manualmente limites variando de 80% a 100%;
 - Atorvastatina: por falta de informações específicas no tratamento da HFHo, foi assumida como sendo similar à da lomitapida

Obs.: alguns valores foram calculados manualmente.

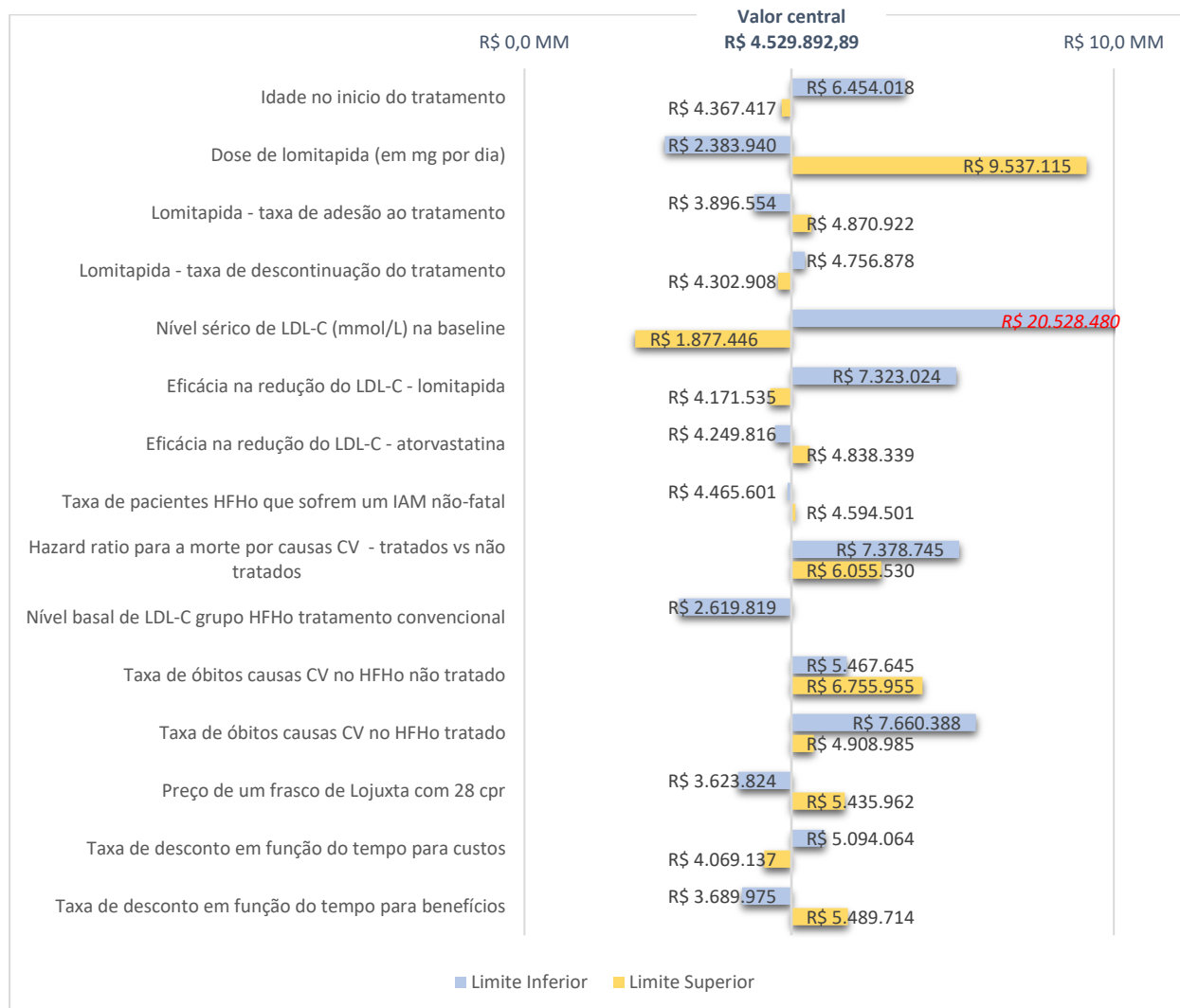
A Figura 37 apresenta o gráfico de tornado para a análise de sensibilidade determinística da lomitapida. Os resultados são apresentados na forma de variação do custo/AV ganhos, sob a condição de variação de cada parâmetro sozinho, enquanto todos os outros parâmetros são mantidos constantes. Na maioria dos casos, foi aplicada uma taxa de $\pm 20\%$ sobre o valor do caso base. Em alguns casos especiais, os valores foram inseridos manualmente para ajustar as condições lógicas (p.ex., nenhuma eficácia pode ser superior a 100%) ou para compatibilizar os valores com a realidade do SUS. Esses valores podem ser encontrados no modelo farmacoeconômico que foi utilizado para esta análise e que acompanhará o pedido de avaliação, pela CONITEC, para inclusão da lomitapida no SUS.

Nesta análise de sensibilidade determinística univariada foi possível perceber que, excetuando-se a dose diária da lomitapida (de 5 até 40 mg/dia), o fator que mais afetou o custo/ano de vida ganho foi o nível sérico de LDL-C. Conforme é esperado, níveis séricos mais elevados de LDL-C implicam em maior frequência de eventos CV e, conseqüentemente, maiores custos relacionados às complicações da hipercolesterolemia. No modelo, a simulação univariada mostra que quanto menores são os níveis séricos de LDL-C, menores são os valores da RICE.

Curiosamente, as variações das taxas de óbitos por causas CV no grupo tratado geram aumento nos valores da RICE. Isso se explica pelo fato de que quando a taxa de óbitos diminui, os pacientes persistirão por mais tempo utilizando o tratamento hipolipemiante. Portanto, a taxa de óbitos é inversamente proporcional aos custos de tratamento (quanto menor é a mortalidade, maior é o custo).

Embora o modelo permita analisar a sensibilidade a todos os parâmetros envolvidos com este estudo, a execução da análise completa mostrou que a maioria deles não produz alterações significativas e apenas tornam a visualização mais difícil, razão pela qual expurgamos esses resultados da Figura 37.

Figura 37: Análise de sensibilidade determinística univariada da RICE (Tornado)

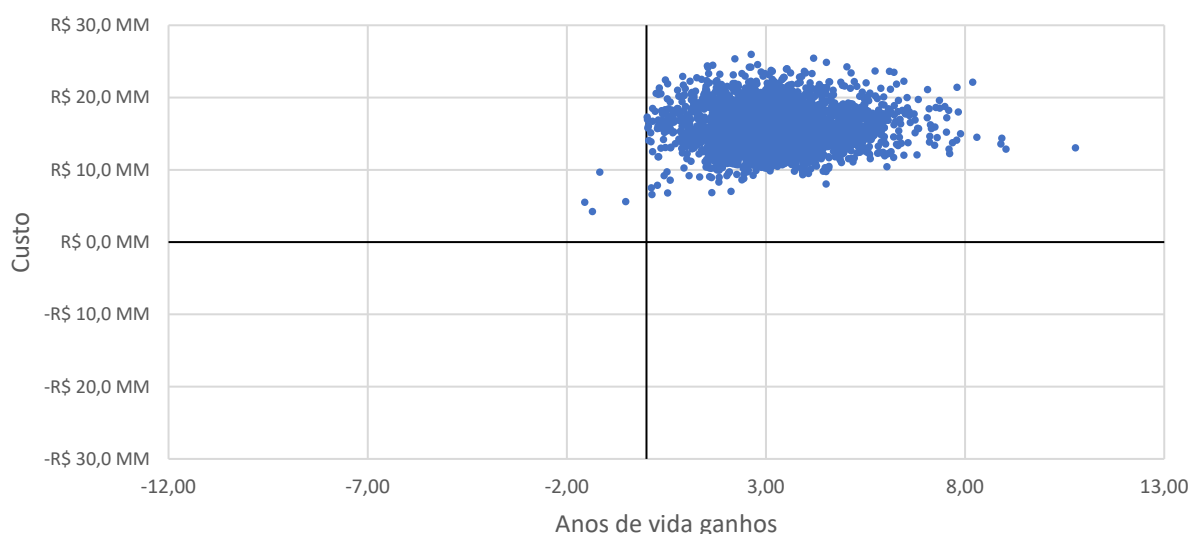


Obs.: O valor em itálico vermelho ultrapassou os limites da faixa de resultados, razão pela qual foi descrito em uma caixa de texto separada. Os centavos foram eliminados dos valores apresentados apenas para facilitar a leitura. MM = milhões

iii) Análise de sensibilidade probabilística

Utilizando os mesmos parâmetros explicados anteriormente e assumindo um erro padrão de $\pm 10\%$ para as variáveis, o modelo executou uma análise de sensibilidade probabilística com 5.000 iterações. A Figura 38 mostra que os resultados são robustos, com alta concentração de valores nas faixas de resultados que levam ao valor de RICE apresentado.

Figura 38: Análise de sensibilidade probabilística (5.000 iterações)



iv) Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário para incorporação da lomitapida pelo SUS partiu do pressuposto de que a prevalência da HFHo é de **1 caso para cada 1 milhão de habitantes**.

As discussões sobre a prevalência da HFHo foram extensas no capítulo c) deste PTC, mas como foi motivo de incertezas ao longo da avaliação da CONITEC para evolocumabe (Relatório de Recomendação nº 381/2018⁵³), pode ser útil recuperar e comentar algumas das principais aspectos sobre este assunto.

Ainda há alguma incerteza em relação à prevalência mundial geral de HFHo, mas o que se observa é que para HFHo molecularmente definidas (cerca de metade não atende aos critérios clínicos) a prevalência pode chegar a 1:300.000 ⁴⁴ e que em alguns grupos, um efeito fundador leva a uma prevalência ainda maior. Se a prevalência de 1:300.000 fosse um fato no Brasil, nossa população atual de ~212 milhões de habitantes implicaria na existência atual de 707 portadores da doença. No entanto, existem algumas evidências de que esse número não pode ser comprovado, como a existência do maior centro brasileiro de pesquisa em dislipidemias, localizado no *Instituto do Coração* do HC-FMUSP ** relata ter identificado, em mais de 10 anos de existência, apenas 25 pacientes com HFHo (incluindo crianças e adultos, em proporção desconhecida), conforme mencionado por Alves *et al.* (2020)⁵² em um estudo ibero-americano. Além disso, em 2019, a palestra da Dra. Cinthia Janes, coordenadora do HipercolBrasil, durante o XVIII Congresso Brasileiro de Aterosclerose, revelou a existência de apenas 47 casos de HFHo devidamente identificados no Brasil – que contavam com pacientes do *Instituto do Coração* entre eles, chegando a rastrear 11 pequenas cidades mineiras nas quais havia suspeita de efeito fundador. Assim, respeitosamente, entendemos que a verdadeira prevalência de HFHo no Brasil deve ser considerada como 1 caso por 1 milhão de habitantes brasileiros.

Assim, esta análise de impacto orçamentário foi elaborada para avaliar o efeito monetário da **adição da lomitapida ao tratamento da HFHo atualmente oferecido pelo SUS para adultos** (≥ 18 anos, conforme aprovação concedida pela ANVISA ao Lojuxta®), **com caracterização fenotípica e genotípica bem estabelecida**.

Para estimar o número potencial de pacientes com HFHo a ser tratado com lomitapida a partir de 2023,

** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

seguimos as etapas abaixo:

- Critérios para escolha da população: além de atender aos critérios para identificação da HFHo (capítulo d)), os pacientes devem ter idade ≥ 18 anos. Também se assumiu o pressuposto de que os casos de HFHo com idade ≥ 80 anos seriam muito raros e, portanto, não contabilizamos essa população. Cumpre mencionar que esta assunção não tem qualquer relação com alguma restrição regulatória ou alguma forma de prejulgamento, mas sim e apenas a percepção de que será muito improvável que um indivíduo com idade ≥ 80 anos seja identificado e considerado elegível para o uso da lomitapida.
- Números populacionais: dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram coletados em seu site para obter o total de brasileiros que preenchem a condição de idade ≥ 18 e < 80 anos¹⁰⁴, com números para cada ano de 2023 a 2027. Com essa metodologia, não foi necessário deduzir o número anual de óbitos por qualquer causa.
- Estimativa de portadores de HFHo: a prevalência de 1:1 milhão foi aplicada ao número anual de cidadãos brasileiros para estimar o número portadores de HFHo, resultando em 216 pacientes em 2023 (e nos demais anos).
- Redução anual por óbitos: Deduzimos uma taxa de 0,34% dos números calculados na etapa anterior para ajustar a mortalidade anual descrita por Raal *et al.* (2011)⁷. Foi considerada a estimativa do número de brasileiros que atenderam aos critérios de seleção anteriores.
- Estimativa de pacientes potencialmente diagnosticados: considerando que a HFHo é uma doença silenciosa e que não há nenhum plano para executar uma triagem populacional ampla, é possível pressupor que o número de portadores a serem diagnosticados a cada ano no Brasil será pequeno. No entanto, a HF tem sido alvo de pesquisa de um competente grupo de pesquisadores no Brasil, agrupados no projeto HipercolBrasil, que já conseguiu identificar 47 pacientes com HFHo ao longo de sua história (entre eles pacientes adultos e pediátricos, nem todos são acompanhados na instituição e nem todos permanecem vivos). Estes 47 pacientes representam aproximadamente 22% do número que foi estimado pela aplicação da prevalência de 1:1 milhão. Se a lomitapida for incorporada ao SUS, acreditamos que possa haver um certo aumento na identificação, mas lembramos que a HFHo é uma doença silenciosa, cujo diagnóstico não decorrerá de um amplo processo de triagem e sim de descobertas esporádicas, o modelo assume que a taxa de pacientes diagnosticados aumentará dos atuais 22% para 33% (um aumento de 50%), mas de forma gradual. Portanto, foi assumido que o número inicial de pacientes de HFHo que será identificado no primeiro ano após a disponibilização da lomitapida no SUS será de 40 indivíduos (aproximadamente 25% do número que foi estimado pela aplicação da prevalência de 1:1 milhão). A partir desse número inicial, assumimos a premissa de que o percentual de portadores identificados irá aumentar de forma bastante gradual nos 5 anos posteriores à incorporação, chegando a um máximo de 33%. Esta parece ser uma estimativa razoável para uma doença rara, silenciosa e que afeta pessoas em todo o Brasil.
- Pacientes inaptos para o tratamento com lomitapida: há um certo percentual de pacientes que, embora sejam portadores de HFHo, não preencheriam os critérios para a utilização da lomitapida e, portanto, deverão ser considerados inaptos para iniciar a terapia. Os dados do registro LOWER⁹⁰ foram utilizados pela agência britânica NICE²⁸ para considerar que 28% dos pacientes HFHo não estariam dispostos ou seriam incapazes de se comprometer com a dieta com baixo teor de gordura necessária para tomar lomitapida, evitar álcool ou apresentariam comorbidades hepáticas que seriam contraindicações para o uso da lomitapida. Desta forma, aplicamos um percentual de redução semelhante sobre o número de indivíduos potencialmente identificáveis como HFHo.
- Taxa de penetração: frequentemente, um novo medicamento indicado para uma doença rara não é aplicado a todos os pacientes a partir de sua disponibilidade, sendo necessário algum tempo para que a incorporação do medicamento seja conhecida e os processos logísticos e administrativos estejam em pleno funcionamento para garantir o acesso dos pacientes. No caso da HFHo, é provável que esse acesso venha a ocorrer de forma um pouco mais rápida, pois já existem pacientes identificados e o grupo de pesquisadores do projeto HipercolBrasil conhecerá essa disponibilidade de maneira mais rápida. Mesmo assim, haverá a necessidade de localizar os pacientes, agendar consultas, avaliar a elegibilidade e outros passos preliminares antes de efetuar as prescrições. Por esta razão, estima-se que o volume esperado de prescrições de lomitapida irá atingir cerca de 40%

dos pacientes elegíveis ao tratamento no 1º ano e irá progredir gradualmente para 60%, 70%, 80% e atingirá 90% no 5º ano. Acreditamos que 100% da cobertura dos pacientes com a doença identificada não é uma meta factível no prazo de 5 anos, devido às características do nosso país e as dificuldades logísticas que afetam os pacientes, principalmente.

Levando em consideração todas essas etapas, o número de pacientes que foi modelado conforme esperado para aqueles a serem aplicados no modelo é apresentado pela Tabela 44.

Tabela 44: Estimativa do número potencial de pacientes com HFHo tratáveis com lomitapida

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
População brasileira total ⁵¹	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
Número estimado de casos de HFHo (1:1 milhão de habitantes).	216	218	219	220	222
% da população ≥18 e <80 anos	73,6%	73,75%	73,90%	74,04%	74,17%
Número de adultos com HFHo	159	161	162	163	164
Número de adultos, descontado da taxa de mortalidade (0,34%) ⁷ - n	159	160	161	163	164
% de pacientes com HFHo detectados	25%	27%	29%	31%	33%
Pacientes adultos detectados para HFHo - n	40	43	47	50	54
Pacientes não elegíveis para receber tratamento (28%) * - n	11	12	13	14	15
Pacientes potencialmente elegíveis para receber lomitapida - n	29	31	34	36	39
Taxa de penetração da lomitapida	40%	60%	70%	80%	90%
Número estimado de pacientes com HFHo para tratar com lomitapida	11	19	24	29	35

A etapa seguinte foi a inclusão dos custos de tratamento com lomitapida e atorvastatina. Os cálculos foram feitos considerando:

- o preço da lomitapida utilizando o PMVG sem impostos, conforme a Tabela 34;
- o preço da atorvastatina considerando o preço médio de aquisição registrado no BPS (Banco de Preços em Saúde), conforme a Tabela 35
- a aplicação das taxas de desconto para custos e benefícios determinada pela CONITEC (5% ao ano)⁹⁸.
- Os valores utilizados para a inserção dos custos médios anuais foram obtidos a partir da análise de custo-efetividade, pois esses valores já englobam todos os custos de tratamento, incluindo os preços e doses diárias dos medicamentos analisados e as frequências e custos de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, além de outros eventos com impacto nos custos.

Utilizando todos esses pressupostos, foi elaborada a Tabela 45, a seguir.

Tabela 45: Estimativa de impacto orçamentário da incorporação de lomitapida no SUS

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
População brasileira	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
Indivíduos com HFHo por prevalência 1:1 MM	216	218	219	220	222
% da população com idades ≥ 18 e < 80	73,6%	73,8%	73,9%	74,0%	74,2%
Adultos com HFHo no Brasil	159	161	162	163	164
Pacientes adultos vivos com HFHo (após taxa de 0,34% de mortalidade anual)	159	160	161	163	164
Porcentagem de pacientes com HFHo potencialmente diagnosticados	25%	27%	29%	31%	33%
Número de pacientes com HFHo potencialmente diagnosticados	40	43	47	50	54
Nº pacientes com HFHo incapazes ou não dispostos a tratar (28%)	11	12	13	14	15
Número de pacientes com HFHo capazes de ser tratados	29	31	34	36	39
Taxa de penetração da lomitapida por ano	40%	60%	70%	80%	90%
Número estimado de pacientes a serem tratados com lomitapida	11	19	24	29	35
Custos lomitapida por ano por paciente (base: modelo ACE)	R\$ 1.171.536	R\$ 982.205	R\$ 930.627	R\$881.280	R\$ 834.241
Custo atorvastatina por ano por paciente (base: modelo ACE)	R\$ 1.395	R\$ 1.933	R\$ 1.832	R\$ 2.131	R\$ 2.283
Custo anual total estimado para lomitapida (mais atorvastatina)	R\$ 13.397.239	R\$ 18.366.329	R\$ 21.986.289	R\$ 25.644.522	R\$ 29.292.531
Custo anual total estimado para atorvastatina	R\$ 15.227	R\$ 36.074	R\$ 43.187	R\$ 61.861	R\$ 79.943
Impacto estimado do orçamento anual	R\$ 13.381.712	R\$ 18.330.256	R\$ 21.943.103	R\$ 25.582.661	R\$ 29.212.587

Custo total em 5 anos

R\$ 108.450.318

Obs.: ACE = Análise de Custo-Efetividade

O impacto orçamentário de 5 anos resultante da incorporação do Lojuxta® (lomitapida) no tratamento de pacientes com HFHo foi estimado em R\$ 108.460.089,71.

d) Comparação da AIO da lomitapida vs. outros tratamentos

Analisando comparativamente os valores da RICE e o impacto orçamentário estimados para a incorporação do Lojuxta® (lomitapida) frente a algumas recentes incorporações de medicamentos para o tratamento de doenças raras no SUS, é possível ver que seus valores não diferem substancialmente de outras aprovações concedidas pela CONITEC, conforme mostra a Tabela 46 (próxima página).

Pelos dados apresentados nesta tabela, incluindo o fato de que os dados não foram atualizados em relação aos reajustes de preços dos medicamentos nela mencionados, percebe-se que, embora acarrete gastos significativos, a lomitapida não é uma exceção entre os tratamentos para doenças raras nem é o medicamento que representou os maiores custos já avaliados pela CONITEC.

6. Conclusão

As decisões relacionadas à cobertura da saúde de indivíduos com doenças raras são **vitais** para os pacientes e suas famílias. Se não houver apoio dos sistemas de saúde, tais pacientes não terão acesso aos cuidados necessários, implicando em perdas humanas e qualidade de vida. Muito importante também é a perda de produtividade de indivíduos perfeitamente aptos física e intelectualmente para serem economicamente ativos, particularmente no caso da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica. A HFHo é uma doença particularmente cruel, pois pode ceifar a vida do seu portador em idades abaixo dos 30 anos, que representam o auge de suas capacidades.

A Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência, adotada pelas Nações Unidas (ONU) em 2006, ecoou e expandiu as ideias articuladas na Declaração Universal dos Direitos Humanos (1950), reconhecendo o direito de gozar “do mais alto padrão possível de saúde, sem discriminação com base em deficiências”¹⁰⁵. Direitos assemelhados são garantidos pela Constituição Brasileira de 1988 e a Portaria MS/GM no. 199, de 30 de janeiro de 2014, que em seu Art. 5º, inciso V, estabelece que, entre os objetivos específicos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, encontra-se “garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades”¹⁰.

Pode-se argumentar que as despesas realizadas com os grupos relativamente reduzidos de pacientes portadores de doenças raras poderiam ser usadas para atender grupos maiores de pacientes com doenças prevalentes. No entanto, isso significaria apequenar os princípios de isonomia previstos na nossa Constituição Federal, que podem ser traduzidos pela expressão “tratar desigualmente os desiguais, na medida de sua desigualdade”. É a igualdade material que assegura às pessoas oportunidades iguais, considerando suas condições diferentes. A Isonomia é fundamental para que tenhamos, dentro do desejo do legislador da Constituição Federal, o tratamento diferenciado àqueles que sofrem de doenças raras, que obviamente são pacientes diferenciados, com doenças que em geral apresentam um quadro complexo e multissistêmico.

Tabela 46: Dados comparativos de farmacoeconomia para incorporações recentes no SUS

Medicamento	Ano	Indicação	Custo-efetividade	Impacto orçamentário em 5 anos (R\$)**
Alfa-aglicosidase	2018	Doença de Pompe	R\$ 5.306.919 / AV	R\$ 663 milhões
				R\$ 880 milhões
				R\$ 1,1 bilhão
Alfaelofsulfase	2018	Mucopolissacaridose tipo IVa	R\$ 7.154.591 / AV R\$ 4.890.519 / QALY	R\$ 922.569.181*
Galsulfase	2018	Mucopolissacaridose tipo VI	R\$ 2.548.590,47 / AV R\$ 2.516.286 / QALY	R\$ 1.004.681.637*
Nursinersena	2019	Atrofia muscular espinhal	R\$ 841.859 / QALY	R\$ 1.202.465.543,
				R\$ 1.424.144.062
				R\$ 1.645.822.580
Eculizumabe	2021	Hemoglobinúria paroxística noturna	NR	R\$ 4.584.058.998 ¹
				R\$ 2.355.536.552 ²
				R\$ 3.268.125.193 ³
Burosumabe	2021	Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (apenas população adulta)	R\$ 2.401.312 / QALY	R\$ 224.968.284
				R\$ 67.490.485
				R\$ 48.026.685
Lomitapida	-	HFHo	R\$ 4.529.893 / AV	R\$ 108.450.318

Obs.: AV = Anos de Vida; HFHo = Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica; RICE = razão incremental de custo-efetividade; NR = não relatado; N 1º / 5º = número de pacientes no 1º ano / 5º ano; QALY = Anos de Vida Ajustados pela Qualidade. Os centavos foram ocultados dos valores financeiros, apenas para ganho de espaço.

* Valores calculados pelo autor deste PTC. ** = o número de linhas se relaciona aos possíveis cenários de incorporação (na lomitapida é apresentado apenas o cenário-base)

1 = cenário com 100% de incorporação no 1º ano

2 = cenário com incorporação progressiva de 30% até 70%

3 = cenário com incorporação progressiva de 50% a 90%

4 = cenário com incorporação progressiva de 20% a 100%

Fontes: 106-109

Fazer inferências sobre o valor da RICE ou o custo médio de tratamento por paciente é desafiador, ainda mais sabendo que o tratamento da HFHo no Brasil está em um nível de profunda defasagem em relação à assistência prestada não apenas nas grandes potências, mas mesmo em países de menor porte. Além disso, as análises farmacoeconômicas são profundamente impactadas pelos baixos valores que são reembolsados pelos procedimentos e assistência prestados pelo SUS – basta observar que o valor de R\$ 243,77 que é o reembolso médio praticado pelo SUS (Tabela 40) para um ano de tratamento ambulatorial em pacientes que sobrevivem a um AVC.

Deve-se considerar o fato de que os métodos e critérios convencionais de avaliação do custo-efetividade são de difícil aplicação nas doenças raras e medicamentos órfãos, fato que é profundamente debatido por uma publicação de 2018 do *The ISPOR Rare Disease Special Interest Group*⁸⁶. Embora os medicamentos usados para o tratamento das doenças raras geralmente apresentem preços altos em comparação com medicamentos usados para doenças com maior prevalência, o número substancialmente menor da população a ser tratada faz com que o impacto orçamentário seja suportável.

Foi demonstrado, ao longo deste PTC, que a HFHo é uma doença que leva a uma redução muito significativa da expectativa de vida de pacientes e pode também levar à ocorrência de eventos cardiovasculares graves e incapacitantes, antes do desfecho fatal. Com evidências e argumentação lógica, também demonstramos que, na HFHo, os tratamentos disponibilizados atualmente pelo SUS têm um valor terapêutico muito restrito, sendo insuficientes para proporcionar as reduções dos níveis séricos de LDL-C, que poderiam evitar o desenvolvimento da doença aterosclerótica e as consequentes doenças cardiovasculares isquêmicas. Gastar recursos materiais e financeiros que nem sequer se aproximam do alcance das metas terapêuticas desejadas é uma decisão sem valor médico nem ganho de custo-efetividade.

A lomitapida é uma alternativa terapêutica oral, conveniente e comprovada com 10 anos de uso prático em todo o mundo e que é significativamente eficaz na redução dos níveis séricos de LDL-C, independentemente do status de LDLR, incluindo os pacientes com HFHo mais graves, com eficácia entre 50 e 70 % na redução dos níveis séricos dessa lipoproteína²³, conforme evidenciado por estudos do mundo real com até 9 anos de acompanhamento¹⁹. Sabe-se que a redução do LDL-C está relacionada à redução do risco cardiovascular^{8,25–27} e, portanto, o valor de agregação desse tratamento específico da HFHo ao recurso terapêutico disponibilizado pelo SUS para enfrentar essa grave doença que leva à morte prematura é altamente significativo.

Portanto, entendendo que a CONITEC perceberá que a HFHo é, no Brasil, uma doença não apenas ultrarrara, mas também órfã, assim como que a lomitapida é uma alternativa com valor comprovado na terapêutica, solicitamos que a CONITEC avalie a possibilidade de incluir a lomitapida na lista de tratamentos disponíveis para o tratamento desta grave doença, seja adicionando a lomitapida como uma opção no *PCDT da Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite*¹⁴ ou desenvolvendo um protocolo e diretriz específicos para o tratamento da HFHo.

Por fim, concluímos reforçando que nosso pedido visa a aprovação do uso da lomitapida no tratamento de pacientes adultos que apresentem o fenótipo da hipercolesterolemia familiar homozigótica (níveis de LDL-C acima de 500 mg/dL sem tratamento ou acima de 300 mg/dL durante o uso de terapia hipolipemiante) que não são capazes de obter maiores reduções nos níveis de LDL-C e não são elegíveis para outros tratamentos. A Amryt oferece ao SUS o apoio necessário para que esses pacientes possam confirmar sua condição de HFHo (vide Anexo 1), garantindo, assim, que a indicação da lomitapida venha a atender aos critérios mais precisos e completos de diagnóstico.

Portanto, a lomitapida será utilizada da forma mais racional e econômica possível, permitindo atender a essa população de vidas raras composta por pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica.

7. Referências

1. Casa Hunter. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica. Accessed January 2, 2021. <https://casahunter.org.br/doencas-raras/hipercolesterolemia-familiar-homozigotica.php>
2. Alves RJ, Takao Suehiro Junior A, Brailowsky Pellegrino L. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica e heterozigótica grave: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev da Soc Cardiol do Estado São Paulo*. 2021;31(1):14-22. doi:10.29381/0103-8559/2021310114-22
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-3490. doi:10.1093/eurheartj/ehz273
4. Fonseca F, Izar M. Natural History of Familial Hypercholesterolemia. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2016;26(3):162-165.
5. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. *Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: New Insights and Guidance for Clinicians to Improve Detection and Clinical Management. A Position Paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society*. Vol 35. Oxford University Press; 2014:2146-2157. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
6. Izar MC de O, Giraldez VZR, Bertolami A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):782-844. doi:10.36660/abc.20210788
7. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in Mortality in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Associated With Advances in Lipid-Lowering Therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202-2207. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523
8. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1162-1168. doi:10.1093/eurheartj/ehx317
9. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. *Familial Hypercholesterolemia*. (Valle D, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet A, Mitchell G, eds.). McGraw Hill; 2019. doi:10.1036/ommbid.149
10. Brasil - Ministério da Saúde. Portaria no 199 de 30/01/2014 - Política de Atenção às Doenças Raras. Published 2014. Accessed December 22, 2019. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
11. Iacocca MA, Chora JR, Carrié A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat*. 2018;39(11):1631-1640. doi:10.1002/humu.23634
12. Thompson GR, Seed M, Naoumova RP, et al. Improved cardiovascular outcomes following temporal advances in lipid-lowering therapy in a genetically-characterised cohort of familial hypercholesterolaemia homozygotes. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):328-333. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.029
13. Thompson GR. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl*. 2015;18:16-20. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.002
14. Brasil - MS/SCTIE/DGITIS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. SCTIE/DGITIS/. Published 2020. Accessed October 25, 2021. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_dislipidemia.pdf
15. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lojuxta - Dados de Registro do Produto. Consulta a medicamentos. Published 2020. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351557900201811/?nomeProduto=lojuxta>
16. Brasil - ANVISA/CMED. *Parecer CMED No. 1625831/21-0 (Lojuxta)*.; 2021.
17. FDA - US Food and Drug Administration. Juxtapid (lomitapide). Published 2012. Accessed January 4, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203858s000lbl.pdf

18. EMA - European Medicines Agency. Lojuxta (lomitapide). Published 2013. Accessed January 4, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lojuxta#authorisation-details-section>
19. d’Erasmus L, Steward K, Cefalù AB, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: the Pan-European Retrospective Observational Study. *Eur J Prev Cardiol*. Published online December 31, 2021. doi:10.1093/eurjpc/zwab229
20. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-46. doi:10.1016/S0140-6736(12)61731-0
21. Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017;136(3):332-335. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208
22. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):96. doi:10.1186/s13023-018-0841-3
23. D’Erasmus L, Cefalù AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017;34(5):1200-1210. doi:10.1007/s12325-017-0531-x
24. Faludi A, Izar M, Saraiva J, et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):618-619. doi:10.5935/abc.20170121
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
26. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Vol 139.; 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
27. Xavier HT, Izar MC, Neto JRF, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):1-22. www.arquivosonline.com.br
28. NICE - National Institute of Clinical Excellence. Clinical Commissioning Policy: Lomitapide for treating homozygous familial hypercholesterolaemia (adults). Published 2018. Accessed November 20, 2021. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1679-lomitapide.pdf>
29. HAS Haute Autorité de Santé. *LOJUXTA (Lomitapide (Mésilate De))*.; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/lojuxta_en_ct13260_val.pdf
30. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. Inserimento del medicinale per uso umano «lomitapide» nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote. Published 2013. Accessed December 22, 2021. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2013-08-19&atto.codiceRedazionale=13A06860&elenco30giorni=true
31. Nederlanden Minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport (Ministro da Saúde Bem-estar e Esporte da Holanda). Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 9 november 2015, kenmerk 852903-142994-Z, houdende wijziging van de bijlagen 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering in verband met de maandelijkse wijziging van de aanspraak op geregistree. STAATSCOURANT Officiële uitgave van het Koninkrijk der Nederlanden. Published 2015. Accessed February 18, 2022. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2015-40575.html>

32. RAMQ. *Quebec Public Prescription Drug Insurance Plan: List of Medications.*; 2021. <https://www.ramq.gouv.qc.ca/en/media/12666>
33. Brasil. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Citalor. Bula de acordo com a Resolução - RDC nº 47/2009. Published 2021. Accessed January 21, 2022. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CITALOR>
34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):400-406. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.028
35. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal*. 2018;21(5):493-500. doi:10.1016/j.jval.2018.03.004
36. Bianco H, Araujo D. Exposicao aos niveis de colesterol ao longo da vida e doenca coronariana. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2016;26(3):158-161.
37. Précoma DB, de Oliveira GMM, Simão AF, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891. doi:10.5935/abc.20190204
38. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354(9186):1234-1241. doi:10.1016/S0140-6736(99)02131-5
39. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing Heart Disease in the 21st Century. *Circulation*. 2008;117(9):1216-1227. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717033
40. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Are pediatricians responsible for prevention of adult cardiovascular disease? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):10-11. doi:10.1038/ncpcardio1389
41. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-1656. doi:10.1056/NEJM199806043382302
42. orphanet. Hipercolesterolemia familiar, em homozigotia. Published 2015. Accessed November 23, 2021. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=22639&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hiperc olesterolemia-familiar-em-homozigotia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo de doen%E7as relacionadas=Hipercolesterolemia-familia
43. National Lipid Association. ICD-10 Codes for Familial Hypercholesterolemia (FH) Approved. Published 2016. Accessed November 23, 2021. <https://www.lipid.org/ICD10-FH>
44. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9):560-565. doi:10.1093/eurheartj/ehu058
45. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-268. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019
46. Marusic T, Sustar U, Sadiq F, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients With Homozygous and Compound Heterozygous Familial Hypercholesterolemia From Three Different Populations: Case Series. *Front Genet*. 2020;11(September):1-9. doi:10.3389/fgene.2020.572176
47. Cesaro A, Fimiani F, Gragnano F, Moscarella E, Schiavo A. New Frontiers in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Hear Fail Clin*. 2022;18(1):177-188. doi:10.1016/j.hfc.2021.07.008
48. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(4):368-377. doi:10.5551/jat.45708
49. Aljenedil S, Alothman L, Bélanger AM, et al. Lomitapide for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: The Québec experience. *Atherosclerosis*. 2020;310:54-63.

- p>doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.028
50. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;248:238-244. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.009
51. World Health Organization. Familial Hypercholesterolaemia (FH) - report of a WHO consultation. Paris. *WHO Hum Genet Program*. Published online 1997:98.7. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64162/WHO_HGN_FH_CONS_98.7.pdf?sequence=1&isAllowed=y
52. Alves AC, Alonso R, Diaz-Diaz JL, et al. Phenotypical, clinical, and molecular aspects of adults and children with homozygous familial hypercholesterolemia in iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(October):2508-2515. doi:10.1161/ATVBAHA.120.313722
53. Brasil - MS/CONITEC. Relatório de Recomendação no. 381: Evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2018. Accessed November 8, 2021. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Evolocumabe_HipercolesterolemiaHomozigoticaFamiliar.pdf
54. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010-2060. Published 2018. Accessed March 15, 2020. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=21830&t=resultados>
55. de Paiva Silvino JP, Jannes CE, Tada MT, et al. Cascade screening and genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in clusters of the Southeastern region from Brazil. *Mol Biol Rep*. 2020;47(12):9279-9288. doi:10.1007/s11033-020-06014-0
56. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: Cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-107. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009
57. Silva PRS, Jannes CE, Marsiglia JDC, Krieger JE, Santos RD, Pereira AC. Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;250:144-150. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.023
58. Jannes CE, Silvino JPP, Silva PR de S, et al. Rastreamento para Hipercolesterolemia Familiar em Pequenos Municípios: A Experiência do Programa HipercolBrasil em 11 Municípios Brasileiros. *Arq Bras Cardiol*. Published online December 8, 2021:1-12. doi:10.36660/abc.20201371
59. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol*. 2020;5(2):217-229. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173
60. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1964;37(3):402-407. doi:10.1016/0002-9343(64)90196-2
61. Shankarappa RK, Moorthy N, Bhat SPS, Dwarakaprasad R, Nanjappa MC. The challenge produced by familial homozygous hypercholesterolemia when treating premature coronary arterial disease in the young. *Cardiol Young*. 2009;19(03):257. doi:10.1017/S1047951109003989
62. Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: A call to action. *Am Heart J*. 2014;168(6):807-811. doi:10.1016/j.ahj.2014.09.001
63. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057
64. Ferrara P, Di Laura D, Cortesi PA, Mantovani LG. The economic impact of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia: A systematic review of cost of illness studies. *PLoS One*. 2021;16(7 July):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0254631
65. Patel P, Hu Y, Kolinovsky A, et al. Hidden burden of electronic health record-identified familial hypercholesterolemia: Clinical outcomes and cost of medical care. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13).

doi:10.1161/JAHA.118.011822

66. Brasil - MS/DATASUS Hospitalar. Informações de Saúde: Produção Hospitalar (SIH/SUS). DATASUS.
67. Brasil - Ministério da Saúde. Informações de Saúde: Produção Hospitalar (SIH/SUS). DATASUS. Published 2020. Accessed November 29, 2019. <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/assistencia-a-saude>
68. Barrella Neto M, Bahia LR, Rosa RS, Araújo DV. Estimativa dos custos das hospitalizações atribuíveis à hipercolesterolemia familiar no sistema público de saúde brasileiro no período de 2012 a 2014. In: *Congresso Brasileiro de Cardiologia*. Vol 107. ; 2016:2016. <http://hdl.handle.net/10183/159281>
69. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-2639. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.017
70. Bertolami A, Bertolami M. Terapêutica hipolipemiante na hipercolesterolemia familiar. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2016;26(3):174-179. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/832394/04_revistasocesv_v26_03.pdf
71. Helfenstein Fonseca FA. Farmacocinética das Estatinas. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(Suplemento V). <https://www.scielo.br/j/abc/a/7mJTwrRhPhHsBvDsxDmRSb/?format=pdf&lang=pt>
72. Roeters van Lennep J, Aversa M, Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol*. 2015;9(4):607-617. doi:10.1016/j.jacl.2015.05.001
73. Thompson G, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(7). doi:10.1007/s11883-019-0787-5
74. Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, Penny C, Neuwirth CKY, Thompson GR. Decreased production of low density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1997;38(10):2071-2078. doi:10.1016/S0022-2275(20)37137-6
75. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):421-428. doi:10.1016/S0021-9150(99)00435-9
76. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, et al. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis*. 2000;153(1):89-98. doi:10.1016/S0021-9150(00)00373-7
77. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105(21):2469-2475. doi:10.1161/01.CIR.0000018744.58460.62
78. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1795-1803. doi:10.1172/jci18925
79. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(6):565-574. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.020
80. EMA - European Medicines Agency. Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006. *Off J Eur Union*. 2006;(507):6-9. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507&from=IT>
81. Fernandes M de B. Hipercolesterolemia: para além do tratamento farmacológico. Published online 2009. https://sigarra.up.pt/icbas/pt/teses.tese?p_aluno_id=99410&p_processo=16998&p_lang=0
82. Stefanutti C, Julius U, Watts GF, et al. Toward an international consensus—Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):858-871.e3. doi:10.1016/j.jacl.2017.04.114
83. Alonso R, Cuevas A, Mata P. <p>Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability</p>. *Core Evid*. 2019;Volume 14:19-30. doi:10.2147/ce.s174169
84. Bertolami A, Bertolami M. Inibidor da MTP na hipercolesterolemia familiar homozigótica. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2014;24(4):24-29.

85. Brasil - MS/CMED. Lista de Preços Máximos de Medicamentos no Brasil para venda governamental. Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico, CMED. Published 2021. Accessed November 18, 2021. <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
86. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of. *Value Heal*. 2018;21:493-500. doi:10.1016/j.jval.2018.03.004
87. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(4):402-411. doi:10.5551/jat.38216
88. Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):157-165. doi:10.1177/2047487319870007
89. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356(2):148-156. doi:10.1056/NEJMoa061189
90. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14(6):807-817. doi:10.1016/j.jacl.2020.08.006
91. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(17):1843-1850. doi:10.1177/2047487317730473
92. Duell PB, Santos RD, Kirwan B-A, Witztum JL, Tsimikas S, Kastelein JJP. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):1011-1021. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.013
93. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):280-290. doi:10.1016/S2213-8587(17)30044-X
94. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
95. FDA - US Food and Drug Administration. Juxtapid. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Published 2012. Accessed December 2, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
96. EMA - European Medicines Agency. Lojuxta. Authorised Medicines. Published 2013. Accessed December 2, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lojuxta>
97. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2017: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. 2017. Published 2018. Accessed March 17, 2020. ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2018/xls/ambos_os_sexos.xls
98. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde 2a ed. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2014. Accessed January 21, 2022. http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf
99. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: A convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50(SUPPL.). doi:10.1194/jlr.R800091-JLR200
100. Bradshaw D, Pillay-Van Wyk V, Laubscher R, et al. Cause of death statistics for South Africa: Challenges and possibilities for improvement. 2010;(November).
101. Brasil - MS/BPS. Banco de Preços em Saúde (BPS). Banco de Preços em Saúde. Published 2021. Accessed November 21, 2021. <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

102. Brasil - MS/DATASUS Ambulatorial. Informações de Saúde: Produção Ambulatorial (SIA/SUS). DATASUS. Published 2021. Accessed November 29, 2019.
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=19122>
103. Brasil - MS/SIGTAP. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Published 2021. Accessed August 21, 2019.
<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
104. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população das Unidades da Federação por sexo e idade simples para o período 2010-2060. Published 2021. Accessed January 18, 2022. <https://www.ibge.gov.br/novo-portal-destaques/27470-projecao-da-populacao-das-unidades-da-federacao-por-sexo-e-idade-simples.html>
105. NCD - US National Council on Disability. Quality-Adjusted Life Years and the Devaluation of Life with Disability Part of the Bioethics and Disability Series National Council on Disability. Published online 2019. www.ncd.gov
106. Brasil - MS/CONITEC. Relatório de Recomendação no 595: Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio). CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2021. Accessed April 15, 2020.
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_595_nusinersena_AME5Q_2e3_P_26.pdf
107. Brasil - MS/CONITEC. Relatório de recomendação, nº 594. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2021. Accessed December 8, 2021.
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HLX_HMV.pdf
108. Brasil - MS/CONITEC. Relatório de Recomendação no. 659 - Exclusão do eculizumabe para tratamento da Hemoglobínúria Paroxística Noturna. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2021. Accessed December 8, 2021.
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_eculizumabe_HPN_659_2020_FINAL.pdf
109. Brasil - MS/CONITEC. Relatório de Recomendação no. 412: Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo V. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Published 2018. Accessed April 15, 2020.
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Galsulfase_MPS_VI.pdf

Anexo 1

PROGRAMA COMPASS DE SUPORTE AO DIAGNÓSTICO E AO PACIENTE

A Amryt Brasil oferece o **Programa Compass** que é composto por dois serviços: Programa de Suporte ao Diagnóstico (PSD) e Programa de Suporte ao Paciente (PSP).

Programa de Suporte ao Diagnóstico (PSD)

O PSD visa oferecer aos pacientes acesso a testes genéticos para confirmar o diagnóstico da hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo), com os custos assumidos integralmente pela Amryt.

Caso o médico tenha um paciente com diagnóstico clínico de HFHo e que preencha os critérios de elegibilidade do programa (vide os critérios ao final desta seção), o paciente terá acesso aos seguintes testes genéticos:

- NGS (Next Generation Sequencing)
- MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification)

Se necessário para a conclusão diagnóstica, o médico pode indicar até 4 parentes de primeiro grau do paciente caso index para serem incluídos no programa. Esses parentes de primeiro grau farão um exame mutação dirigida, para dar apoio aos dados necessários para a confirmação de homozigose do caso index.

Tendo como resultado mutações no gene que codifica para o receptor de LDL, o laboratório buscará na literatura científica relatos de atividade do receptor de LDL em pacientes com a mesma mutação e indicará a atividade de receptor esperada no laudo, devidamente referenciada.

Por fim, caso o médico responsável ou o paciente ou seus familiares tenham qualquer dúvida na realização do exame ou na interpretação de resultados, o programa oferece o serviço de aconselhamento genético por profissional médico especializado.

Os exames são feitos por intermédio da empresa Fleury Laboratórios, através de convênio firmado entre essa empresa e a Amryt. A coleta do exame (saliva) é realizada no consultório médico e retornado ao Fleury através dos correios, desta forma, há cobertura em todo o país.

Conforme já foi mencionado, todos custos relacionados com o PSD são suportados pela Amryt, sendo que atualmente (novembro de 2021) estes valores são de:

- **Testes Genéticos** (NGS e MLPA): R\$ 4.090,00 / teste.
- Aconselhamento com Médico Geneticista: R\$ 550,00 / sessão.

Programa de Suporte ao Paciente (PSP)

Para os pacientes adultos com diagnóstico confirmado de HFHo e para os quais Lojuxta® já esteja prescrito, o **Programa Compass** oferece alguns serviços de apoio ao longo do tratamento, que são:

- A Acompanhamento Constante:** através de contatos periódicos feitos por profissionais da Amryt, o programa ajudará o paciente a atender um pouco mais sobre HFHo, aderência ao tratamento e qualidade de vida.
- B Consultas com nutricionista:** a dieta é um fator importante para o tratamento com Lojuxta®. No Programa Compass, o paciente terá acesso a consultas nutricionais sem custo, no qual uma nutricionista ajudará o paciente a ajustar a alimentação de modo que não mais que 20% da energia seja proveniente de gorduras e que funcione no seu dia a dia, de acordo com as suas preferências e estilo de vida. As consultas acontecem a cada 15 dias nos primeiros 6 meses e mensalmente após este período.
- C Suplementos e Vitaminas:** Assim como a dieta, manter a ingestão de suplementos, como os ácidos graxos ômega 3, 6 e 9, assim como de vitamina E, também ajudará no sucesso do tratamento. Sabendo disso, o Programa Compass oferece estes suplementos e vitamina, sem custo para o paciente (vide valores a seguir).
- D Materiais de apoio:** O paciente inscrito no **Programa Compass** receberá materiais escritos destinados a fornecer orientações, melhorar a adesão ao tratamento e alcançar resultados mais efetivos no controle da HFHo. Neles, o seu paciente encontrará mais detalhes sobre HFHo, receitas nutricionais práticas e substituições inteligentes para o dia a dia, bem como orientações especiais para feriados e férias.

Os custos do PSP, totalmente suportados pela Amryt, e que serão mantidos enquanto durar a utilização de Lojuxta®, são estimados em (dezembro de 2021):

- **Consultas com Nutricionista:** R\$ 200,00 / consulta. Nos primeiros 6 meses, é realizada uma consulta a cada 15 dias (resultando em um valor de R\$ 2.400,00 nos primeiros 6 meses) e, posteriormente, R\$ 200,00 a cada mês.

Adicionalmente, a Amryt oferece um programa de treinamento para Nutricionistas que atuem em centro de referência para que estas possam se tornar o suporte aos pacientes em tratamento.

- **Suplementos e Vitaminas:**
 - o Periodicamente, a Amryt irá enviar aos pacientes atendidos pelo Programa Compass, pelo correio, um kit com os produtos abaixo mencionados, a fim de complementar as necessidades nutricionais dos pacientes com HFHo em tratamento.
 - o Triplo Ômega® – Marca Sundown: R\$ 219,90 em embalagem com 120 cápsulas; posologia 1 cápsula 3x ao dia (tratamento para 40 dias).
 - o Vitamina E – Marca Sundown: R\$ 82,43 em embalagem com 30 cápsulas; posologia 1 cápsula ao dia (tratamento para 30 dias).

(Obs.: consulta de preços realizada em 08/11/2021)

Critérios de elegibilidade de pacientes ao PSD:

1 Pacientes adultos¹

2 LDL-C não tratado ≥ 500 mg/dL ou LDL-C tratado ≥ 300 mg/dL, juntamente com pelo menos um dos critérios abaixo:

Xantoma cutâneo ou de tendão antes dos 10 anos de idade; ou

Níveis elevados de LDL-C não tratados, consistentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica em ambos os pais (exceto no caso de suspeita de hipercolesterolemia familiar autossômica recessiva).

Referências: 1 - Izar MCO, *et al. Arq Bras Cardiol.* 2021; 117(4):782-844.

Anexo 2

Categorias de risco cardiovascular de acordo com a SBC²⁷ e ESC²⁵

Risco muito alto

São classificados nessa categoria os indivíduos com ou sem eventos clínicos que apresentam doença aterosclerótica significativa, com obstrução $\geq 50\%$ em território coronário, cerebrovascular ou vascular periférico.

Alto risco

São os pacientes em prevenção primária que apresentam ERG $> 20\%$ (homens) ou $> 10\%$ (mulheres) ou que apresentam condições agravantes de risco com base em dados clínicos ou de aterosclerose subclínica

1. Homens com escore de risco global de Framingham $> 20\%$
2. Mulheres com escore de risco global de Framingham $> 10\%$
3. Aterosclerose subclínica documentada por:
 - 3.1. Ultrassonografia de carótidas com presença de placa
 - 3.2. ITB $< 0,9$
 - 3.3. Escore de CAC > 100 U Agatston
 - 3.4. Placas ateroscleróticas na angiotomografia coronária
4. Aneurisma de aorta abdominal
5. DCR definido por Taxa de Filtração Glomerular < 60 mL/min, em fase não-dialítica
6. Pacientes com LDL-C ≥ 190 mg/dL (negrito nosso)
7. Diabetes tipos 1 ou 2, com LDL-C entre 70 e 189 mg/dL e presença de ER* ou DASCV**

Obs.: CAC: cálcio arterial coronariano; DASCV: doença aterosclerótica subclínica; DCR: doença renal crônica; ER: estratificadores de risco; ITB: índice tornozelo-braquial; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

* Idade ≥ 48 anos no homem e ≥ 54 anos na mulher; tempo de diagnóstico do diabetes > 10 anos; histórico familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres); tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica; síndrome metabólica (SM), de acordo com a *International Diabetes Federation*; presença de albuminúria > 30 mg/g de creatinina e/ou retinopatia; taxa de filtração glomerular < 60 mL/min.

** Ultrassonografia de carótidas com presença de placa $> 1,5$ mm; ITB $< 0,9$; escore de cálcio coronário > 10 unidades Agatston; presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias; LDL-C entre 70 e 189 mg/dL, com escore de risco global do sexo masculino $> 20\%$ e $> 10\%$ para o sexo feminino.

Risco intermediário

8. Pacientes do sexo masculino com escore de risco global de 5 a 20%
9. Pacientes do sexo feminino com escore de risco global de 5 a 10%
10. Pacientes com diabetes, mas sem fatores ER* ou de DASCV**

DASCV: doença aterosclerótica subclínica; ER: estratificadores de risco.

* Idade ≥ 48 anos nos homens e ≥ 54 anos nas mulheres; tempo de diagnóstico do diabetes > 10 anos; histórico familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres); tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica; SM, de acordo com a *International Diabetes Federation*; presença de albuminúria > 30 mg/g de creatinina e/ou retinopatia; taxa de filtração glomerular < 60 mL/min.

** Ultrassonografia de carótidas com presença de placa > 1,5 mm; ITB < 0,9; escore de cálcio coronário > 10 unidades Agatston; presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias; LDL-C entre 70 e 189 mg/dL, com escore de risco global do sexo masculino > 20% e > 10% para o sexo feminino

Baixo risco

Qualquer estimativa de risco CV com base em achados de estudos observacionais padece inevitavelmente de limitações vinculadas a calibração e poder discriminatório: a tentativa de atribuir um determinado percentual de risco a cada paciente esbarra em aspectos individuais, não capturados pelas equações de previsão de risco. A fim de obter algum tipo de aprimoramento na personalização dos algoritmos criados a partir de grandes amostras populacionais, ganha força a ideia de restaurar o conceito dos agravantes de risco, entendidos como expressões fenotípicas individuais causalmente relacionadas a maiores chances de ocorrência de um desfecho CV. Entretanto, no estrato populacional de baixo risco, dificilmente a presença de um agravante de risco para aqueles com menos de 5% de chances em 10 anos de sofrer um desfecho CV exerceria influência decisiva nesse espaço de tempo relativamente curto. Em contrapartida, sendo a idade um dos mais importantes determinantes de risco para eventos CV, um homem de 62 anos, sem DASC (doença aterosclerótica subclínica), normotenso, não tabagista, não diabético e com níveis ótimos de lipídeos séricos já seria classificado pelo ERG como de risco intermediário, mesmo sem qualquer fator agravante.

São, portanto, considerados de baixo risco CV aqueles adultos entre 30 e 74 anos, de ambos os sexos, cujo risco de eventos CV em 10 anos calculado pelo ERG é inferior a 5%

Embora o uso de escore de cálcio para pacientes considerados de baixo risco não seja recomendado, pacientes em risco intermediário não diabéticos, sem histórico familiar de doença coronariana prematura que tenham escore de cálcio zero poderão ser considerados de baixo risco e postergar o início da terapia redutora de colesterol com estatinas.

Anexo 3

LOJUXTA® - BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Devido ao tamanho do arquivo, que ultrapassou os limites para o upload no site da CONITEC, apresentamos apenas o link para acessar a bula no site da CONITEC:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351557900201811/?nomeProduto=lojuxta>

Além disso, o arquivo eletrônico da bula está sendo enviado juntamente com as separatas das referências bibliográficas.