



## Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Outubro/2022

# Lomitapida no tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

**Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.**

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## **TABELA**

<b>Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.</b>	14
<b>Tabela 2. Bases de dados, estratégias de busca e número de publicações recuperadas</b>	15
<b>Tabela 3. Características basais da coorte estudada. Adaptado de D'Erasmo e cols. (2022).(26)</b>	26
<b>Tabela 4. Características basais dos lipídeos séricos e distribuição das terapias associadas. Adaptado de D'Erasmo e cols. (2022).(26)</b>	26
<b>Tabela 5. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com HFHo, &gt;18 anos, com lomitapida, a partir da metodologia grade.....</b>	Erro! Indicador não definido.
<b>Tabela 6. Redução do risco de Eventos Cardiovasculares Maiores (ECM) em função dos níveis de LDL-C.....</b>	47
<b>Tabela 7. Redução do risco para óbitos devidos a causas CV .....</b>	47
<b>Tabela 8 - Resultados da avaliação econômica conduzida.</b>	49
<b>Tabela 9. Estimativas do número potencial de pacientes com HFHo tratáveis com lomitapida .....</b>	53
<b>Tabela 10 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.</b>	54

## **QUADRO**

<b>Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.</b> .....	12
<b>Quadro 2. Posologia sugerida para lomitapida .....</b>	13
<b>Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.</b> .....	14
<b>Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante. ....</b>	16
<b>Quadro 5. Alteração dos lipídeos plasmáticos após adição de lomitapida.....</b>	22
<b>Quadro 6. Variação dos níveis de LDL-C no registro da coorte de pacientes .....</b>	24
<b>Quadro 7 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....</b>	43
<b>Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica.</b> .....	57

## **FIGURA**

<b>Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossier de AMRYT Pharma.</b> .....	15
<b>Figura 2. Médias da variação percentual de lipídeos séricos.....</b>	17
<b>Figura 3. Percentuais de variação nos níveis séricos de LDL-C, CT e ApoB.....</b>	18

<b>Figura 4. Variações percentuais dos níveis de LDL-C ao longo de mais de 246 semanas .....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 5. Porcentagem de mudança média do LDL-C ao longo do tratamento.....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 6. Porcentagem na redução média do LDL-C em relação a linha de base .....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 7. Níveis do LDL-C sob diversos tratamentos.....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 8. Níveis séricos de LDL-C em 108 meses .....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 9. Benefícios da terapia hipolipemiante em pacientes com HFHo .....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 10. Estrutura esquemática geral do modelo de lomitapida.....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 11. Análise de sensibilidade determinística univariada da RCEI (Tornado).....</b>	<b>50</b>
<b>Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística (5.000 iterações).....</b>	<b>51</b>

Versão preliminar

## **Sumário**

1.	APRESENTAÇÃO.....	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	7
4.	INTRODUÇÃO.....	9
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	9
	4.2 Tratamento recomendado.....	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
	5.1 Preço proposto para incorporação .....	14
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	14
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	14
	6.2 Evidência Clínica .....	16
	6.3 Considerações finais das evidências.....	28
	6.4 Certeza geral das evidências (GRADE) .....	29
	6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	43
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	43
	7.1 Avaliação econômica .....	43
	7.2 Impacto orçamentário .....	52
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	55
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	56
10.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	57
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	59
13.	REFERÊNCIAS.....	59

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela AMRYT BRASIL COMÉRCIO E IMPORTAÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do mesilato de lomitapida para o tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Mesilato de lomitapida

**Indicação:** Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo).

**Demandante:** Amryt Brasil Com. e Import. de Medic. LTDA

**Introdução:** A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) é uma doença rara, com uma prevalência estimada em 1:1.000.000, e é caracterizada pelos altos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) devido uma alteração genética que faz com que os receptores de LDL (LDL-R) tenham função diminuída ou quase nula. Esta característica da doença faz com que as terapias hipolipemiantes, recomendadas para as dislipidemias, não sejam muito efetiva em baixar os níveis de LDL-C e ocasionando, em uma exposição de longo período, doenças cardiovasculares (DCV) ateroscleróticas precocemente. Desta forma, novas alternativas como o mesilato de lomitapida, estão surgindo como uma possível opção de diminuir os eventos cardiovasculares (ECV), com a diminuição dos níveis de LDL-C no organismo.

**Pergunta:** 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?

**Evidências clínicas:** Há 9 estudos apresentados como evidência. Um estudo de escalonamento de dose(1); 2 ensaios clínicos de braço único, 1 (pivotal) com n=29(2), e outro com n=9(3) realizado na população japonesa; 2 estudos (4,5) de extensão dos ensaios clínicos com perda significativa da amostra ao longo do seguimento dos ensaios; 2 estudos observacionais, retrospectivos, 1 com n=15 na população italiana(6) e 1 com n=75 realizado na Europa(7); 1 estudo observacional(8) com base de registro (LOWER study) que conseguiu dados de 185 pacientes com HFHo, que foram expostos a diversos tratamento, incluindo lomitapida (n=67); e 1 série de 12 casos.(9) Todos os estudos tiveram resultados significativos, com diminuição de aproximadamente 50% sobre os níveis de LDL-C pré versus pós uso do medicamento. Mesmo considerando que é uma doença rara e a dificuldade de se realizar ensaios clínicos com maior rigor, é necessário considerar que, os estudos apresentaram alto risco de viés, os valores na redução do LDL-C apresentam grande variação, a evidência é indireta pois a intervenção nos estudos tem terapêuticas associadas e variável entre e dentro do estudo, há imprecisão, e, implícito à doença ser rara, pequeno número de indivíduos na amostra, e não há como identificar ou avaliar qualquer viés de publicação. Além disso, as evidências analisam um desfecho intermediário, nível de LDL-C e não há desfechos clínicos relevantes. Desta forma, o grau de recomendação é fraco contra a tecnologia.

**Avaliação econômica:** Foi realizado uma análise de custo-efetividade, comparando o lomitapida + atorvastatina vs atorvastatina, na população de pacientes portadores de HFHo, e para estimar os anos de vida ganhos, desfechos de mortalidade, e eventos cardiovasculares maiores foram estimados por cálculos que se basearam na diminuição dos níveis de LDL-C. Foi utilizado um modelo de Markov, com ciclo anual, para simular a análise ao longo da vida. Os custos foram obtidos pela perspectiva do SUS através do levantamento dos custos pelas bases públicas. A razão de custo-efetividade

incremental (RCEI) foi de R\$ 4.529.892,89 por ano de vida ganho (R\$ 1.877.446,00 a R\$ 20.528.480,00), que foi bastante sensível ao tamanho do efeito, sobre a diminuição dos níveis séricos do LDL-C.

**Análise de impacto orçamentário:** Baseado em uma prevalência de 1:1 milhão, há ~160 pacientes adultos portadores de HFHo no Brasil. Destes, nem todos serão diagnosticados e tratados, estima-se que no primeiro ano, somente 11 pacientes farão uso da lomitapida, e que ao longo de 5 anos, um total de 35 pacientes farão uso da tecnologia por ano. Desta forma, o impacto orçamentário (IO) incremental seria de R\$ 13.381.712,00 no primeiro ano e de R\$ 29.212.587,00 no quinto ano, com um impacto orçamentário acumulado dos cinco anos de R\$ 108.450.319,00 para o SUS.

**Experiências internacionais:** O NICE (Reino Unido), o Haute Authorité de Santé (França) e a Itália fizeram recomendação a favor da incorporação do lomitapida ao sistema de saúde, o SMS (Escócia), o CADTH (Canadá), e o INFARMED (Portugal) fizeram recomendação contra a incorporação ao sistema de saúde. No PBS/PHARMAC (Austrália) não foi encontrado análise desta tecnologia.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Detectaram-se seis tecnologias para compor o esquema terapêutico da hipercolesterolemia familiar homozigótica, a saber: ARO-ANG 3 (subcutânea), Evinacumabe (Intravenosa), Inclisirana (Subcutânea), Lerodalcibepe (Intravenosa), Ongericimabe (Intravenosa e subcutânea) e Tafolecimabe (Intravenosa e subcutânea), todos sem registro na ANVISA e somente o evinacumabe e o Inclisirana tem registros no FDA e na EMA.

**Perspectiva do Paciente:** Para a participação na Perspectiva do Paciente, foi aberta Chamada Pública nº 25, entre os dias 12/05/2022 e 22/05/2022, com registro de duas inscrições. Entretanto, as pessoas inscritas não apresentavam a condição de saúde específica da demanda, bem como não fizeram uso da tecnologia avaliada.

**Considerações finais:** A HFHo é uma doença rara, que dificulta a execução de ensaios clínicos de maior qualidade metodológica. Os estudos apresentados, a maioria sem grupo comparador e todos com uso de terapia associada, apresentaram uma importante redução nos níveis de LDL-C (~50%). No entanto, desfechos duros de ECV maiores e mortalidade não estão disponíveis, que conduzem a uma interpretação da evidência de fraca recomendação contra a tecnologia. O estudo de custo-efetividade, assumem pressupostos com alto grau de incerteza, com estimativas de desfechos duros advindos de medidas de eficácia superestimadas. A análise de impacto econômico pode estar subestimada, devido as estimativas serem bastante incertas e ao alto custo da tecnologia por indivíduo tratado.

**Recomendação Preliminar:** O Plenário da Conitec, em sua 113<sup>a</sup> Reunião Ordinária, no dia 06 de outubro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do mesilato de lomitapida para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica em pacientes adultos (>18 anos) no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar das evidências apresentadas, e mesmo entendendo a importância do medicamento no controle dos níveis de LDL-C frente a uma doença rara, a lomitapida apresenta riscos hepáticos que devem ser levados em consideração, principalmente, os aspectos econômicos como fator limitante à sua incorporação ao SUS.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A dislipidemia é caracterizada pela alteração nas dosagens dos lipídios séricos no sangue. As alterações que resultam em níveis elevados de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C, do inglês Low-Density Lipoprotein Cholesterol) ou não colesterol de lipoproteínas de alta densidade (não HDL-C), são reconhecidas como hipercolesterolemia.

A hipercolesterolemia é diagnosticada pelas medições do colesterol total, LDL-C (estimado ou direto), HDL-C e triglicerídeos. A preocupação com os níveis de LDL-C, na hipercolesterolemia, deve-se por ser considerado um fator de risco importante para doença cardiovascular aterosclerótica, incluindo doença cerebrovascular, doença coronariana e doença arterial periférica, especialmente quando os níveis são muito elevados e o tempo de exposição é prolongado.(10)

A etiologia, da hipercolesterolemia, pode ser dividida em causas primárias e secundárias. Nas causas secundárias, são os mais importantes, o estilo de vida sedentário e o consumo excessivo de gorduras saturadas e ácidos graxos trans, além de doenças como o diabetes e o uso de alguns medicamentos. As causas primárias estão vinculadas as mutações genéticas únicas ou múltiplas correlacionadas a alteração nos níveis séricos do LDL e da produção e saturação dos triglicerídeos.(11)

Nos casos de história familiar e de doenças cardiovasculares (DCV) aterosclerótica precoce, sinais clínicos de hiperlipidemia e níveis elevados de LDL-C persistente, a hipercolesterolemia familiar (HF) deve ser investigada, já que é uma doença autossômica codominante. No entanto, segundo a Canadian Cardiovascular Society de 2018, ainda não há um padrão ouro para o diagnóstico de HF, e os critérios da Dutch Lipid Clinic Network (DLCNC) devem ser utilizados para aumentar a confiança no diagnóstico da HF.(12)

A hipercolesterolemia familiar geneticamente herdada pode ser heterozigótica ou homozigótica(13). A doença, foi sugerida pela primeira vez, em 1938, pelo médico Carl Muller.(14) A hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) é uma doença muito rara(15), caracterizada pela presença de níveis marcadamente elevados de LDL-C, e 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, e alta probabilidade de desenvolvimento de eventos cardiovasculares em idade precoce(16). Apesar de diversas mutações já identificadas, a maioria dos pacientes apresentam mutação em um de três genes: receptor de LDL (LDL-R), proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK-9) ou apolipoproteína B (Apo-B)(17).

Usualmente, não há disponibilidade de sequenciamento genético para seu diagnóstico, portanto, ele é feito com base em critérios clínicos. Além de alteração no lipidograma e complicações cardiovasculares precoces, as principais

manifestações clínicas são a presença de xantomas (tendíneos ou plantares) e xantelasmas, arco corneal, bem como, presença de história familiar. Para o diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar homozigótica recomenda-se os seguintes critérios: LDL-C > 500 mg/dL (ou 300 mg/dL em tratamento) associada com sinais clínicos de xantomas cutâneos ou tendíneos antes dos 10 anos de idade ou o LDL-C de ambos os pais em nível de hipercolesterolemia familiar heterozigota ( $> 190$  mg/dL) ou a confirmação genética de dois alelos mutantes nos genes LDL-R, APO-B, PSCK-9, ou no lócus do gene LDLRAP1.(16,18,19)

A prevalência mundial da HFHo ainda é incerta, e pode ser atribuída a diversos fatores, como especificidades geográficas, dificuldades técnicas para identificar os casos e as diferentes expressões fenotípicas. Dados Ibero-Americanos, estimam uma prevalência de hipercolesterolemia familiar heterozigota (HFHe) de 1 para cada 500 indivíduos, e para hipercolesterolemia familiar homozigota de 1:300 mil a 1:1 milhão de indivíduos.(20) Aljenedil e col. (2020) também relatam que, historicamente, a prevalência da HFHo tem sido apresentada como sendo de 1 caso por milhão de habitantes.(21) No entanto, devido as diversas apresentações fenotípicas da doença, com variação dos níveis de LDL-C, 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. Por exemplo, em 2018, concretamente, apenas 21 pacientes eram conhecidos no Brasil(19), portanto, uma prevalência aproximada de 0,14 casos por milhão de habitantes (considerando a existência de 147,6 milhões de adultos no Brasil, em 2018).

No dossiê do demandante, há a seguinte citação, relacionada à HFHo: “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. 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:

Sem pretensão de precisão na estimativa, mas 47 indivíduos com HFHo identificados pelo programa sobre uma população de 200 milhões, teríamos uma prevalência identificada em 2019 de 0,24 casos por milhão de habitantes no Brasil. Esta estimativa, pode aumentar a confiança de que no Brasil, não devemos ter mais do que 1 caso por milhão de indivíduos. O programa HipercolBrasil de triagem genética em cascata de âmbito nacional, coordenado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, está ativo desde 2011.

## 4.2 Tratamento recomendado

É relevante registrar, que o tratamento da dislipidemia deve ter como objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade, bem como a prevenção de pancreatite aguda associada à hipertrigliceridemia grave. Pacientes com HFHo podem apresentar DCV ateroscleróticas, mesmo antes da adolescência. No entanto, são desfechos difíceis de serem utilizados em estudos. Assim, a solução foi considerar os desfechos intermediários, como os níveis de LDL-C, em pacientes com HFHo que apresentam concentrações de LDL-C, cerca de seis a oito vezes maiores e com longo tempo de exposição. Pois sabe-se que, sem um diagnóstico precoce e principalmente sem tratamento, os pacientes podem desenvolver aterosclerose antes da segunda década de vida e pode não sobreviver além dos 30 anos, e na sua forma mais grave, quase sem reposta do receptor de LDL (LDLR), raramente sobrevivem além dos 20 anos.(18)

Apesar do objetivo do tratamento da HFHo ser focada na redução dos níveis de LDL-C séricos, considerando a relação entre níveis elevados de LDL-C e DCV aterosclerótica, especialmente quando é levado em consideração o tempo de exposição e, portanto, a formação cronicamente progressiva das placas(22,23), é necessário verificar se a melhora no controle do LDL-C está impactando sobre os desfechos clínicos. A atualização da diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar, de 2021, indica que o alvo é alcançar redução > 50% no LDL-C e a meta dos níveis séricos de LDL-C < 70 mg/dL(16), mas com a ressalva, segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) de dislipidemias(24), que o tratamento da dislipidemia deve ter por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade, bem como a prevenção de pancreatite aguda associada à hipertrigliceridemia grave.

No entanto, aspecto característico no tratamento da HFHo é a dificuldade no controle do nível, adequado, de LDL-C.(16) As alternativas terapêuticas sugeridas para o controle da HFHo, pelas diretrizes terapêuticas internacionais, passam pela mudança no estilo de vida que envolvem, dieta, exercícios e cessação do tabagismo, e terapias hipolipemiantes, como altas doses de estatinas de alta potência, combinadas com ezetimiba e/ou resinas sequestrantes de ácidos biliares, fibratos, inibidores de PCSK-9 e aférese de LDL.(16,21,24,25). Já o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde(PCDT) de dislipidemias (24) inclui os pacientes com HF, sugere o uso dos critérios da OMS, mas não faz diferenciação entre pacientes heterozigotos ou homozigotos, no entanto, a orientação é que pacientes classificados como de muito alto risco cardiovascular (Escore de Risco de Framingham superior a 20% em 10 anos ou prevenção secundária com manutenção de fatores de risco maiores) devem ser acompanhado na atenção especializada, e podem ser considerados candidatos à terapia hipolipemiante agressiva com alta dose de estatina (até com doses máximas preconizadas no PCDT), mesmo na ausência de evidência de impacto sobre a mortalidade.

Os tratamentos hipolipemiantes atuais agem através da inibição da produção do colesterol, agindo sobre a inibição da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), da inibição da absorção intestinal do colesterol dietético e biliar, agindo no transportador, como ocorre com os fibratos e a ezetimiba, ou ainda, na inibição da protease (PCSK9) que regula a atividade do receptor de LDL, induzindo à sua degradação lisossomal. Além disso, a atualização da diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar, 2021, também menciona a terapia de plasmaferese e de LDL-Áferese,

que mostram redução significativa dos níveis de LDL-C de forma aguda, e descrevem que apesar do tratamento ser o mais viável para pacientes homozigóticos e heterozigóticos graves, o procedimento está disponível em poucos centros no mundo. (16)

Entretanto, 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 significativa e novas tecnologias tem modificado a via de controle dos níveis de LDL-C.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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. A diminuição da síntese de VLDL leva a níveis reduzidos de LDL-C plasmático.(26)

A lomitapida foi aprovada pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA), Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e outras agências reguladoras para o tratamento da hipercolesterolemia em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica. No Brasil, a mesilato de lomitapida possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro: 1.7504.0001, com data de 07/12/2020 e vencimento em dezembro de 2023.

**Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.**

<b>Tipo</b>	Medicamento oral
<b>Princípio ativo</b>	Mesilato de lomitapida
<b>Nome comercial</b>	LOJUXTA®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos de 5, 10 e 20 mg (embalagem com 28 comprimidos)
<b>Detentor do registro</b>	Amryt Brasil Com. e Import. de Medic. LTDA
<b>Fabricante</b>	CATALENT CTS, LLC (até a embalagem primária) e PHARMA PACKAGING SOLUTIONS, LLC (embalagem secundária)

<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Indicado como adjuvante a uma dieta de baixo teor de lipídeos e outros tratamentos hipolipemiantes, com ou sem aférese de lipoproteína de baixa densidade (LDL), para reduzir o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).
<b>Indicação proposta</b>	Indicado para reduzir a quantidade de LDL-C em pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com hipercolesterolemia familiar homozigótica.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Medicamento de uso oral. 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. 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, ver quadro 2.
<b>Patente</b>	O produto possui Processo nº 908749198 com data de depósito em 12/12/2014, data da concessão do registro em 23/05/2017 com vigência até 23/05/2027. <a href="https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&amp;CodPedido=3134950">https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&amp;CodPedido=3134950</a>

Fonte: Bula(27)

#### Quadro 2. Posologia sugerida para lomitapida

<b>Dose</b>	<b>Duração da administração antes de considerar aumento para a dose seguinte</b>
<b>5 mg ao dia</b>	<b>Pelo menos 2 semanas</b>
<b>10 mg ao dia</b>	<b>Pelo menos 4 semanas</b>
<b>20 mg ao dia</b>	<b>Pelo menos 4 semanas</b>
<b>40 mg ao dia</b>	<b>Pelo menos 4 semanas</b>
<b>60 mg ao dia</b>	<b>Dose máxima recomendada</b>

Fonte: Bula(27)

#### Contraindicações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
- Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (com base na categoria B ou C de Child-Pugh), pacientes com doença hepática ativa e pacientes com resultados anormais, inexplicados e persistentes em provas de função hepática
- Pacientes com doença intestinal significativa conhecida ou crônica, tal como doença intestinal inflamatória ou má absorção intestinal.
- Administração concomitante de doses superiores a 40 mg de simvastatina (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).
- Gravidez: LOJUXTA (mesilato de lomitapida) é contraindicado durante a gravidez uma vez que LOJUXTA (mesilato de lomitapida) pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES). Mulheres que engravidarem durante a terapia com LOJUXTA (mesilato de lomitapida) devem interromper LOJUXTA (mesilato de lomitapida) imediatamente e notificar o médico.

#### Categoria de risco X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

- Administração concomitante de LOJUXTA (mesilato de lomitapida) com inibidores moderados ou fortes de CYP3A4 (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS da bula).

**Cuidados e Precauções:** 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.

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 na Bula.(27)

**Eventos adversos:** Hepatotoxicidade, Elevação das transaminases, Esteatose hepática, Absorção reduzida de vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos séricos, Reações adversas gastrointestinais e Desidratação

## 5.1 Preço proposto para incorporação

**Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.**

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
5 mg (caixa com 28 comprimidos)	R\$ 113.315,39 por caixa de 28 comprimidos, excluindo impostos	R\$ 159.036,40	Não há registros de compra, em 05/09/2022
10 mg (caixa com 28 comprimidos)	R\$ 113.315,39 por caixa de 28 comprimidos, excluindo impostos	R\$ 159.036,40	Não há registros de compra, em 05/09/2022
20 mg (caixa com 28 comprimidos)	R\$ 113.315,39 por caixa de 28 comprimidos, excluindo impostos	R\$ 159.036,40	Não há registros de compra, em 05/09/2022

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

O demandante descreve que, considerando que o Ministério da Saúde poderá utilizar-se da modalidade de importação direta do fabricante, o preço oferecido, R\$ 113.315,39 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%.

Para a lomitapida, os preços das três apresentações disponíveis no mercado são equivalentes para as 3 apresentações, conforme apresentado Quadro 3. Assim, o gasto anual só com o uso do medicamento lomitapida, obtido pela divisão do preço da caixa por 28, para obtenção do valor unitário e multiplicado pelo fator 365,25, que já agrupa a fração de tempo devido aos anos bissextos.

**Custo anual da Lomitapida = (R\$ 113.315,39 / 28 comprimidos = R\$ 4.046,98 por comprimido) \* 365,25 dias/ano = R\$ 1.478.258,79**

**Custo anual da Lomitapida (PMVG 18%) = (R\$ 159.036,40 / 28 comprimidos = R\$ 4.046,98 por comprimido) \* 365,25 dias/ano = R\$ 2.074.573,04**

Versão preliminar

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Amryt Pharma sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do mesilato de lomitapida (LOJUXTA®), para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.**

<b>População</b>	Pacientes adultos (idade > 18 anos) com HFHo comprovada por fenótipo e genótipo
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Lomitapida
<b>Comparador</b>	Sem restrição de comparador*
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Redução do colesterol da LDL
<b>Tipo de estudo</b>	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 Dislipidemia<sup>14</sup>, e também porque, após busca em diversas fontes, não foram encontradas informações que pudessem demonstrar o uso de aférese de LDL ou plasmaférrese no Brasil.

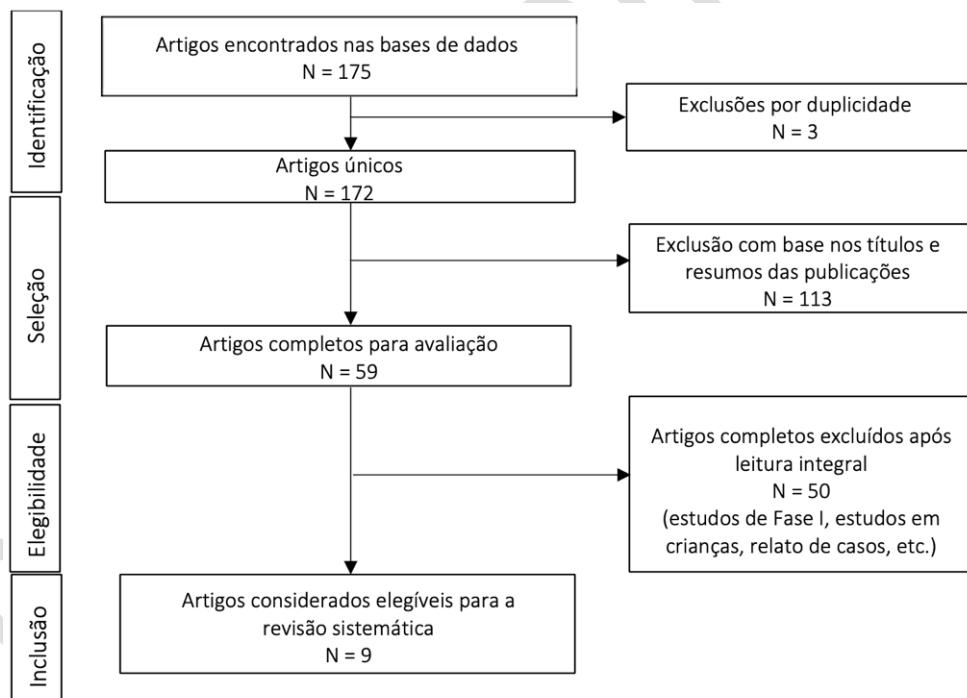
**Pergunta:** A lomitapida é eficaz e segura na redução dos níveis de LDL-C em pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica que, com o uso dos tratamentos atualmente disponibilizados pelo SUS, não conseguem atingir níveis plasmáticos de LDL-C considerados aceitáveis para essa doença?

O demandante realizou busca nos seguintes bancos de dados online: 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 2**.

**Tabela 2. Bases de dados, estratégias de busca e número de publicações recuperadas**

Bases de dados	Estratégia de pesquisa	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 5 ( db:(“LILACS”) ) AND (year_cluster:[2011 TO 2021])	5
The Cochrane Library	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)	13



**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossier de AMRYT Pharma.**

Após busca e seleção dos artigos, foram incluídos 9 estudos e mais dois estudos realizados por busca ativa.

O técnico da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS (CONITEC) realizou nova busca nas bases de dados, PubMed, Lilacs e Cochrane, em junho de 2022, e não identificou novos estudos que poderiam fazer parte das evidências da lomitapida no contexto da incorporação e excluiu dois estudos que estavam selecionados pelo demandante.

**Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.**

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
1 - Cuchel M e cols., 2007 (1)	X (escalonamento de dose)	
2- Cuchel M e cols., 2013 (2)	X (Ensaio clínico – Single arm)	
3 - Blom DJ e cols., 2017 (4)	X (Extensão do ensaio clínico de Cuchel e cols, 2013)	
4 - Harada-Shiba M e cols., 2017 (3)	X (Ensaio clínico – Single Arm)	
5- Nohara A e cols., 2019 (5)	X(Extensão do ensaio clínico de Harada-Shiba e cols, 2017)	
6 - D'Erasmo L e cols., 2017 (6)	X (Observacional retrospectivo)	
7 - Underberg JA e cols., 2020 (8)	X (Observacional prospectivo – LOWER study)	
8 - Kolovou G e cols., 2020 (9)	X (Série de casos)	
9 - D'Erasmo e cols., 2022 (7)	X (Observacional prospectivo)	
10 - Leipold R e cols., 2017 (28)		X – Modelo matemático
11 - Blom DL e cols., 2018 (29)		X – Estudo de seguimento com comparador não adequado

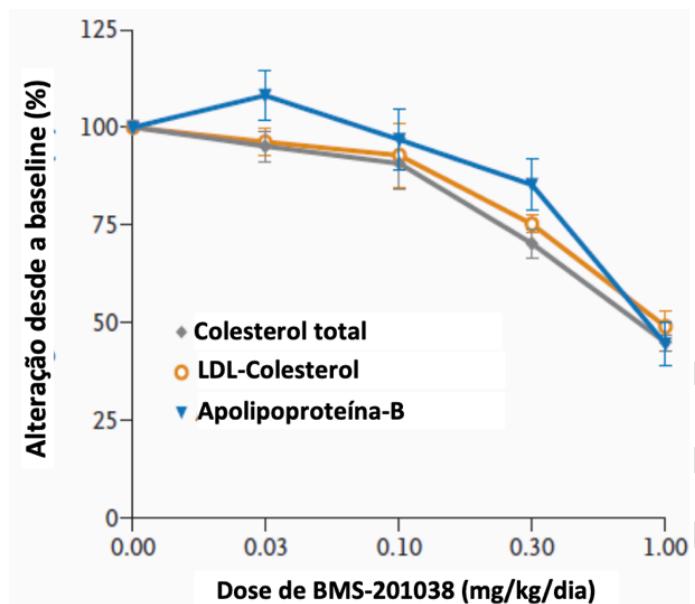
## 6.2 Evidência Clínica

### 1. CUCHEL E COLS. (2007) (1)

Estudo de aumento de dose para examinar a segurança, tolerabilidade e efeitos nos níveis lipídicos de BMS-201038 (lomitapida), um inibidor da proteína microsomal de transferência de triglicerídeos, em seis pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Os 6 pacientes receberam lomitapida em quatro doses diferentes (0,03, 0,1, 0,3 e 1,0 mg por quilograma de peso corporal por dia), cada um por 4 semanas, e retornaram para uma visita final após um período de eliminação de 4 semanas do medicamento. Análise dos níveis de lipídios, análises laboratoriais de segurança e ressonância magnética do fígado para o conteúdo de gordura foram realizadas durante todo o estudo. Todos os pacientes toleraram o aumento até a dose mais alta, 1,0 mg por quilograma por dia. O tratamento com as doses diminuiu os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), seguindo uma resposta de dose-resposta, com redução de 3,7% $\pm$ 8,3% com uso de 0,03mg por kg a 50,9% $\pm$ 9,3% com uso de 1,0 mg/kg, Figura 2. Os níveis de Apolipoproteína B (ApoB) reduziram 55,6%, com uso de 1 mg/kg em relação a linha de base. Os eventos adversos mais frequente foi o distúrbio intestinal, e dos eventos adversos graves, houve elevação dos níveis de aminotransferases hepáticas e acúmulo de gordura hepática, sendo que em 2 (33%) pacientes se correlacionou com o aumento da dose, e 5 (85%) dos pacientes tiveram os níveis normalizados após cessar o uso da lomitapida, mas 1 (15%) paciente teve elevação persistente dos níveis de aminotransferase hepática e gordura hepática mesmo após cessar a terapia por até 14 semanas.

Importante observar que este é um ensaio de um único braço, amostra de 6 pacientes, sem grupo controle e não contempla, completamente, o PICO da solicitação. Além disso, todos os pacientes foram orientados a fazer uma dieta contendo menos de 10% da energia da gordura total da dieta enquanto consumiam calorias adequadas para manter o

peso ou promover o crescimento e houve elevação dos níveis de aminotransferases hepáticas e acúmulo de gordura hepática durante o uso do medicamento em quatro dos seis pacientes (85%), envolvidos neste estudo.



**Figura 2. Médias da variação percentual de lipídeos séricos, adaptado de Cuchel e cols. (2007) (1)**

## 2. CUCHEL E COLS. (2013)(2)

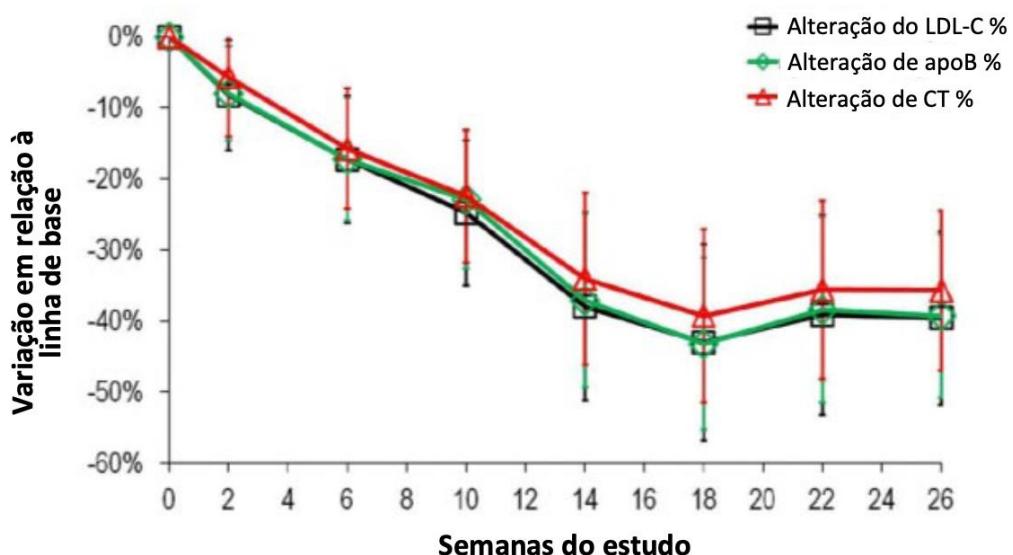
Estudo, aberto (open-label) de Fase III, de braço único (single-arm) para avaliar a eficácia e segurança do inibidor proteína de transferência microssomal de triglicerídeos (lomitapida) em adultos com HFHo, quando adicionado ao tratamento farmacológico em uso, com/sem LDL aférese. Foram estudados 29 pacientes, 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. Foram excluídos portadores de comorbidades 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. 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, determinada individualmente com base na segurança e tolerabilidade. 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. 28 pacientes estavam fazendo uso de terapia medicamentosa com estatina, destes, 22 pacientes usavam terapia associada com ezetimiba, 3 com niacina, 1 com fibrato e 1 com sequestrante de ácido biliar. Para análise dos dados houve uma perda de 21% da amostra até a semana 26, desta forma, somente 23 pacientes completaram a semana 26 e 78 do estudo, para a perda dos dados foram utilizados os dados da última observação (last observation carried forward) como uma análise de sensibilidade e os resultados se mantiveram iguais. A dose, mediana,

utilizada no estudo foi de 40 mg/dia. Na semana 26, houve uma queda de 50% [IC95% 39 a 62%] nos níveis de LDL-C. Os desfechos secundários, foram similares a queda do LDL-C, **Figura 3**.

Ao longo do segmento, mostrou uma tendência de aumento dos níveis de LDL-C, com uma perda da eficácia na semana 56 para 44% [IC95% 31 A 57%] da redução, e na semana 78 a diferença na queda do LDL-C em relação a linha de base indo para 38% [IC95% 24 a 52%]. As outras medidas de lipídeos seguiram a mesma tendência.

Em relação a segurança, a maioria dos pacientes apresentou um ou mais eventos adversos durante o período total do estudo, de intensidade leve a moderada em sua maior parte, sendo a mais frequente os distúrbios gastrointestinais (GI). Não houve óbitos no período avaliado. Dez (33%) pacientes apresentaram elevação dos níveis de aminotransferases hepáticas, e acúmulo de gordura hepática aumentou, em média, 10% em relação a linha de base e ocorreu em 20 (66%) dos pacientes expostos a droga, mas nenhum paciente foi descontinuado devido a alterações nos testes de função hepática. O acúmulo de gordura foi inversamente proporcional ao decréscimo nos níveis de colesterol.

Importante observar que este é um ensaio de um único braço, com uma amostra um pouco maior, mas ainda pequena, sem grupo controle e não contempla o PICO da solicitação. Além disso, todos os pacientes foram orientados a fazer uma dieta contendo baixa ingesta de gordura, mas não há muitos detalhes da dieta.



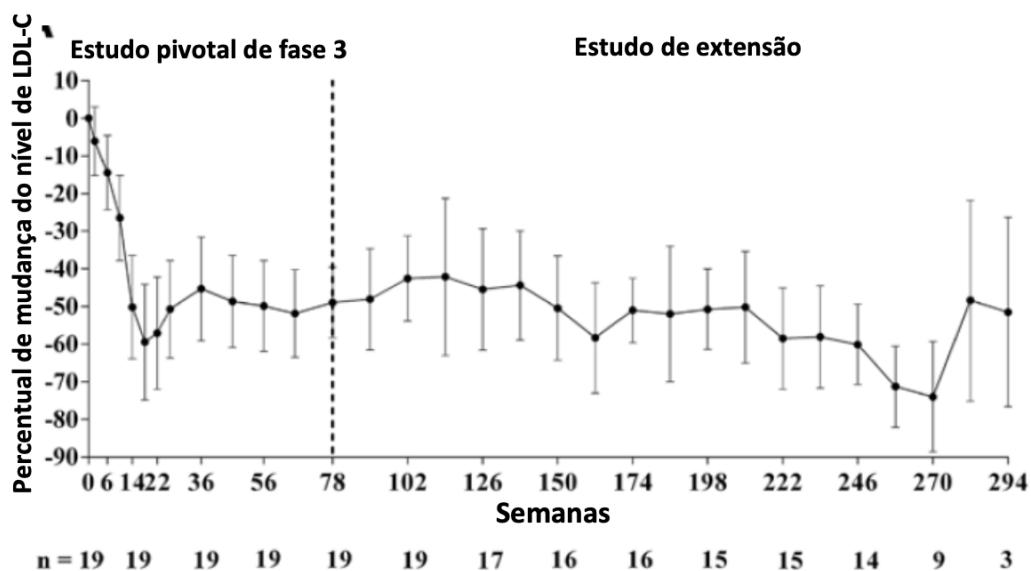
Obs.: ApoB = apolipoproteína B; CT = colesterol total; LDL-C = colesterol de baixa densidade. Dados relativos a população ITT (n = 29), e incluem o IC95% (barras verticais). Os valores representam as medianas dos percentuais coletados.

**Figura 3. Percentuais de variação nos níveis séricos de LDL-C, CT e ApoB. Adaptado do estudo de Cuchel e cols. (2017)**

### 3. BLOM E COLS. (2017)(4)

Análise dos dados da extensão do ensaio clínico pivotal de Fase III publicado por Cuchel e cols. (2013) analisado acima. 19 dos 23 pacientes que completaram o estudo pivotal de Cuchel e cols. (2013) foram incluídos neste estudo de

extensão, sendo dez do sexo masculino e nove do sexo feminino, com idade média de 30,4 anos. A dose média de lomitapida permaneceu praticamente constante em 40mg (intervalo de 20-60mg) desde a semana 36 até a semana 282. 17 pacientes completaram as avaliações da semana 126. Os níveis de LDL-C diminuíram de  $356 \pm 127$  mg/dL no basal para  $189 \pm 120$  mg/dL na semana 126, uma queda média, de 45,5% [IC 95% 29,4 a 61,6%]. Na semana 246, a redução se manteve estável, Figura 4. Os efeitos adversos (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 as taxas do estudo pivotal (42,1% versus 84,2%). Alteração dos níveis de aminotransferases hepáticas ocorreu em 4 de 19 (21,1%) dos pacientes e 18 de 19 (95%) dos pacientes tiveram aumento de até 10% de gordura hepática ao longo do seguimento. Eventos cardiovasculares maiores (ECVM) ocorreram em 2 pacientes, sendo uma morte súbita e uma cirurgia de revascularização.



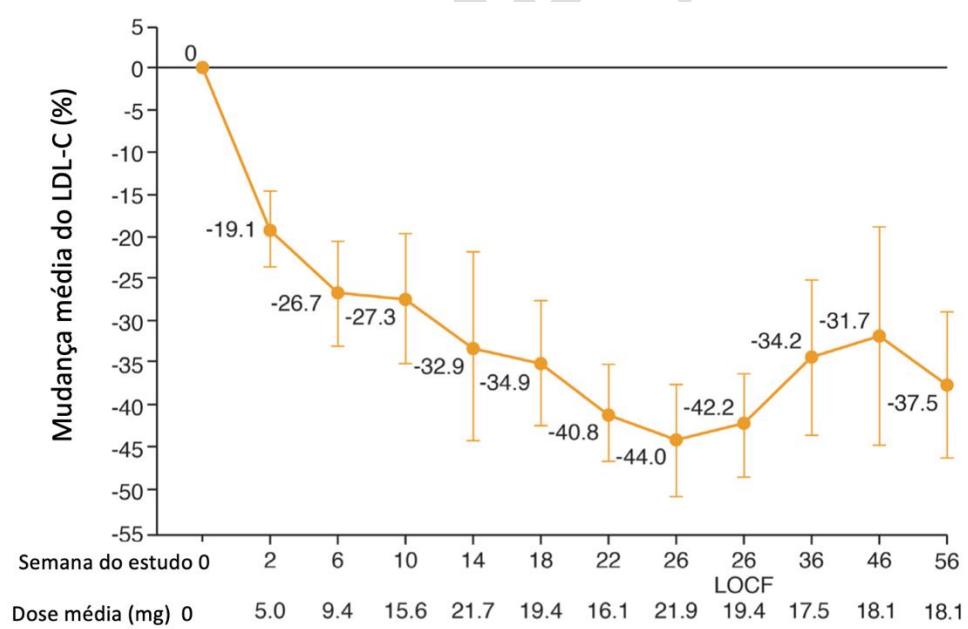
Nota: os dados se referem às medianas do percentual de variação nos níveis séricos de LDL-C ao longo do estudo, em relação à linha de base, incluindo o final do estudo pivotal (semana 78) e do estudo de extensão (semana 294).  
 n = número de pacientes

*Figura 4. Variações percentuais dos níveis de LDL-C ao longo de mais de 294 semanas. Adaptado de Blom e cols. (2017). (4)*

Este estudo de extensão tem uma perda significativa de uma amostra já inicialmente pequena, que torna os dados muito sensíveis a qualquer perda de dados de pacientes ao longo do seguimento, como pode ser visto na Figura 4, acima.

#### 4. HARADA-SHIBA E COLS. (2017)(3)

Estudo de Fase III, de braço único (single-arm), em pacientes adultos pacientes com HFHo aos quais se acrescentou a lomitapida, em pacientes que faziam uso de estatinas associada a outras drogas ou terapias dislipidemiantes (ex. ezetimiba e aférese LDL). A amostra do estudo foi de nove pacientes, recrutados de seis centros no Japão, de ambos os sexos com idades  $\geq 18$  anos com diagnóstico funcional de HFHo, sob tratamento com doses máximas toleradas de hipolipemiantes. Desfechos analisados foram: alteração percentual média de LDL-C desde o período basal até a semana 26 e alterações em outros parâmetros lipídicos, que foram avaliados como desfechos secundários. Oito pacientes completaram 56 semanas de seguimento. Os níveis, médios, de LDL-C foram reduzidos em 42% [IC95% 28 a 56%] na semana 26. Na semana 56, os níveis de LDL-C mantiveram a redução em relação a linha de base de 38% [IC95% 17 a 58%]. Uma redução  $\geq 50\%$  no LDL-C e LDL-C  $< 100\text{mg/dL}$  foi atingida por cinco e seis pacientes, respectivamente, na semana 26. Outros parâmetros lipídicos também foram reduzidos, de 26% a 52% na semana 56. Em relação a segurança e tolerabilidade, como identificado em estudos anteriores, os EAs são frequentes foram os de origem GI e foi observado uma correlação com o aumento da dose. Alterações nos níveis de aminotransferases hepáticas foi verificado em 3 de 9 (33%) dos pacientes, sendo que 1 paciente abandonou o tratamento devido a persistente alteração no teste de função hepática. O aumento da gordura hepática foi de 3,2% (0,1–15,7%) na linha de base para 15,6% (2,1–38,8%), e todos foram revertidos com diminuição da dose ou suspensão do tratamento.



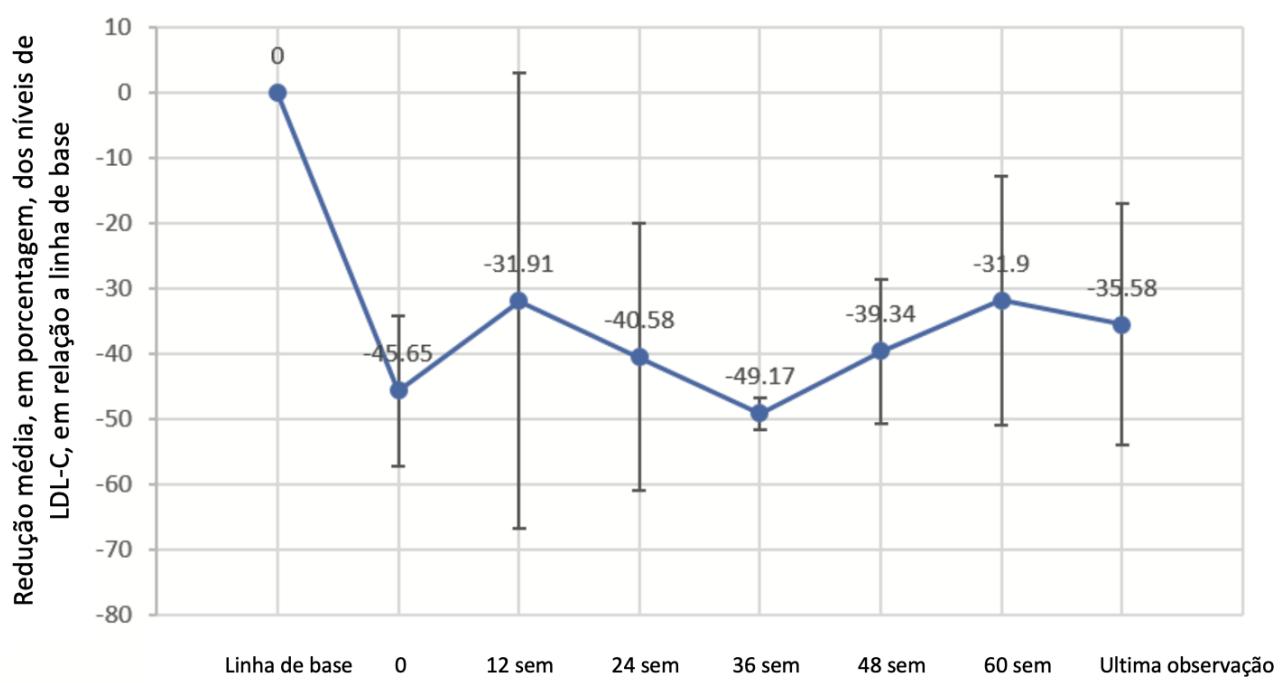
**Figura 5. Porcentagem de mudança média do LDL-C ao longo do tratamento. Adaptado de Harada-Shiba e cols. (2017). (3)**

Este ensaio clínico, é de braço único, com uma amostra de 9 indivíduos, sem grupo controle e, portanto, não contempla o PICO da solicitação. Desta forma, torna os dados analisados muito sensíveis a pequenas variações dos valores de LDL-C, como podemos ver na Figura 5, tornando os dados imprecisos na avaliação da confiança da evidência.

## 5. NOHARA E COLS. (2019)(5)

Estudo de extensão, do ensaio clínico, realizado por Harada-Shiba e cols. (2017), de nove pacientes, japoneses, adultos, com HFHo. Cinco de oito pacientes que completaram 56 semanas. 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. O tratamento diário com lomitapida, em associação com outros hipolipemiantes, manteve uma redução média de 39% no LDL-C desde o nível basal até a semana 60 e além deste tempo. O seguimento e a redução dos níveis de LDL-C podem ser observados na Figura 6. As reduções no LDL-C variaram entre os pacientes e não se associaram ao perfil genotípico da HFHo. A lomitapida reduziu de forma significativa o colesterol total (CT), -26,5%, Triglicerídeos (TG), -54,8% e o colesterol não HDL, 37,4%.

Em relação a segurança e tolerabilidade, todos os 5 (100%) pacientes experimentaram pelo menos 1 evento adverso durante o estudo de extensão. Não houve eventos adversos graves ou mortes durante o estudo de extensão. Uma angina pectoris foi relatado em 1 paciente. Os mais comuns foram distúrbios gastrointestinais, distúrbios gerais e condição do local de administração. 4 de 5 (80%) dos pacientes tiveram os níveis de aminotransferases hepáticas aumentados.



**Figura 6. Porcentagem na redução média do LDL-C em relação a linha de base. Adaptado de Nohara e cols. (2019). (5)**

## 6. D'ERASMO E COLS. (2017)(6)

Estudo observacional, com 15 pacientes com HFHo que faziam uso da lomitapida. Os dados foram coletados utilizando uma base de dados padronizada e informatizada, e foi solicitado aos médicos responsáveis que prenchessem 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. Os pacientes que foram incluídos, eram de origem de diversas regiões da Itália, sob a condição de estarem fazendo uso de lomitapida, pelo menos por 6 meses até a coleta dos dados. A média de idade desse grupo foi de  $37,7 \pm 13,5$  anos e 60% eram mulheres. O nível médio de LDL-C no início do estudo foi de  $426 \pm 204$  mg/dL, 86,6% deles tinham xantomas, 33,3% tinham histórico de DCV e 46,2% apresentavam evidência de estenose valvar aórtica. Após, um tempo médio de duração do tratamento com lomitapida de  $32,3 \pm 29,7$  meses (intervalo de 8 a 86 meses), doses que variaram de 5 a 60 mg/dia, com uma média de  $19 \pm 13,3$  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). Nas outras medidas de lipídeos, também se observou queda dos valores, **Quadro 5**. A avaliação de segurança mostrou que nenhum paciente precisou descontinuar o tratamento devido a eventos adversos gastrintestinais, que foram frequentes ou hepáticos. Foi observada uma elevação moderada nos níveis de AST e ALT, mas nenhuma superou 5x os níveis normais, mas 1 paciente de 5 (20%) evoluiu com esteatose hepática.

**Quadro 5. Alteração dos lipídeos plasmáticos após adição de lomitapida. Adaptado de D'Erasmo (2017).(6)**

	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  $< 0,05$ .

Devido a característica do estudo, observacional, há uma mistura de tratamentos utilizados nos pacientes que foram acompanhados ao longo do tempo. No entanto, após a implementação da lomitapida, é notável a queda dos níveis de LDL-C nos registros do seguimento. Mas é importante, levar em consideração, que não há grupo controle, e pouca informação e monitoramento sobre o controle da dieta e do estilo de vida dos pacientes observados neste estudo, que podem enviesar os resultados dos níveis de LDL-C mostrado neste estudo.

## 7. UNDERBERG E COLS. (2020)(8)

LOWER (Registro Mundial de Avaliação Observacional da Lomitapida), é um estudo observacional de longo prazo para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de lomitapida. Estudo 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, com início no dia 28 de fevereiro de 2019 e ainda em andamento. Os pacientes da coorte são adultos com idades acima de 18 anos que estavam/estão 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.

A coorte analisada neste estudo é composta por 187 pacientes de 6 diferentes países. Os critérios de inclusão eram amplos, de forma a incluir uma amostra representativa de pacientes sob uso de lomitapida na prática clínica padrão. 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 inicial. Mas 99,5% dos pacientes utilizaram uso de estatina, ezetimibe e/ou inibidor de PCSK9 em algum momento do estudo.

O nível de LDL-C na linha de base era de  $232 \pm 94,98$  mg/dL, amplitude de 88 a 632 mg/dL.

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]). 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 da linha de base; 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. Entre os pacientes que permaneceram no estudo com ou sem uso de lomitapida durante todo o período de coleta de dados, o percentual médio de redução de LDL-C foi de  $33,9 \pm 27,6\%$  no mês 6 e de  $25,3 \pm 38,7\%$  no mês 48. No Quadro 6 pode-se observar os valores absolutos e a de redução percentual do LDL-C e o n de pacientes que contribuíram para a análise e os níveis séricos de LDL-C obtidos com e sem tratamento ao longos das 48 semanas de seguimento analisado.

Importante observar, o efeito do tamanho e da perda da amostra ao longo do seguimento, com queda de 45,3% no mês 6 e com a perda da eficácia para 29,2% no mês 48 para os pacientes que permaneceram expostos a lomitapida. Os resultados deste estudo, observacional de vida real, não intervencionista, evidenciam o viés de seleção dos pacientes dos outros estudos com séries de casos pequenos, que mostram uma eficácia, superestimada, acima de 50% na redução dos níveis séricos 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.

**Quadro 6. Variação dos níveis de LDL-C no registro da coorte de pacientes. Adaptado de Underberg e cols. (2020). (8)**

Segurança e tolerabilidade:

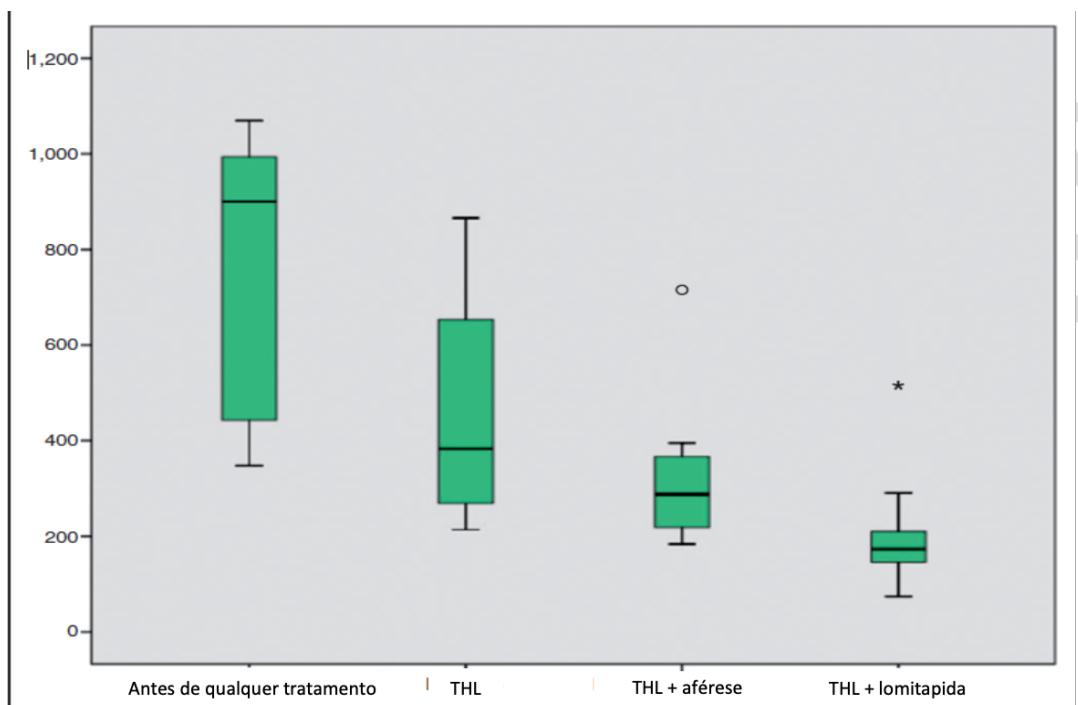
140 pacientes (75,7%) tiveram, pelo menos um EA. 86 pacientes (46,5%) tiveram que diminuir a dose devido aos EV, 66 (35,7%) necessitaram de investigação adicional e 43 (23,2%) descontinuaram o tratamento devido aos EVs. Diarreia foi o EA mais comum, sendo relatado como leve em mais da metade daqueles que relataram este EA (n=36), moderado em 21 pacientes e grave em 4 pacientes. 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. Em relação ao monitoramento dos níveis de aminotransferases hepáticas, 34 pacientes (18,6%) tiveram aumento maior que 3x os níveis acima do limite superior, no entanto, nos pacientes que apresentaram elevações das enzimas hepáticas, a interrupção temporária da lomitapida ou redução da dose resultou na resolução da elevação e permitiu a continuação do tratamento. Nenhum paciente relatou ter sofrido lesão hepática clinicamente evidente. 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%).

**8. KOLOVOU E COLS. (2020) (9)**

Estudo de 12 casos, prospectivo. Foram incluídos 12 pacientes com HFHo em tratamento farmacológico hipolipemiante, que fizeram uso diário de lomitapida, com idades entre 8 e 62 anos, pacientes, havendo 9 pacientes que eram também submetidos a sessões de aférese de LDL. 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). Os desfechos avaliados foram os níveis séricos de LDL-C, a variação de espessura íntima média carotídea direita e esquerda e a avaliação da ateromatose nas paredes carotídeas, aorta e coronárias; e, ainda, a análise do grau de esteatose hepática.

A adição da lomitapida aos tratamentos hipolipidemiantes que os pacientes já estavam fazendo, reduziu a média da concentração de LDL-C em 56,8% nos pacientes sob tratamento farmacológico e de 54% naqueles que se utilizavam

de hipolipemiantes associados à aférese lipídica, os dados podem ser observados na **Figura 7**. Dois pacientes apresentaram alívio da angina pectoris e outros dois pacientes tiveram suas placas ateroscleróticas estabilizadas, por avaliação através de angiotomografia coronariana.



**Figura 7. Níveis do LDL-C sob diversos tratamentos. Adaptado de Kolovou e cols. (2020). (9)**

Em relação a segurança e tolerabilidade, dois pacientes (16,6%) relataram EAs (diarreia passageira) e um paciente apresentou aumento de transaminases e teve que diminuir a dose da lomitapida. 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.

#### 9. D'ERASMO E COLS. (2022)(7)

Estudo observacional, de uma coorte multicêntrica europeia, que coletou dados clínicos de pacientes com HFHo 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 eventos cardiovasculares maiores (ECMs) e exames hepáticos por imagem, foram avaliados como desfechos de segurança.

Foram avaliados 75 pacientes com HFHo de 9 países, com extensão de 108 meses de exposição. As características desta coorte podem ser vistas na **Tabela 3**.

	Valores da coorte (N=75)
<b>Variáveis demográficas</b>	
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%)
<b>Genótipo</b>	
Clínico/Desconhecido/Não classificado, n (%) *	29 (38,6%)
<b>Tipo de mutação, n (%)</b>	
<i>LDLR</i>	
Nula/Nula, n (%)	18 (24,0%)
Nula/Defeituosa, n (%)	4 (5,3%)
Defeituosa/Defeituosa, n (%)	15 (20,0%)
<i>LDLRAP1, n (%)</i>	9 (12,0%)
<b>Fatores de risco</b>	
IMC, kg/m <sup>2</sup> (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%)
<b>Lipídios plasmáticos mg/dL</b>	
<i>Não tratado</i>	
Colesterol total	613,0 (506,7 - 800,0)
LDL - C	540,0 (427,5 - 797,7)

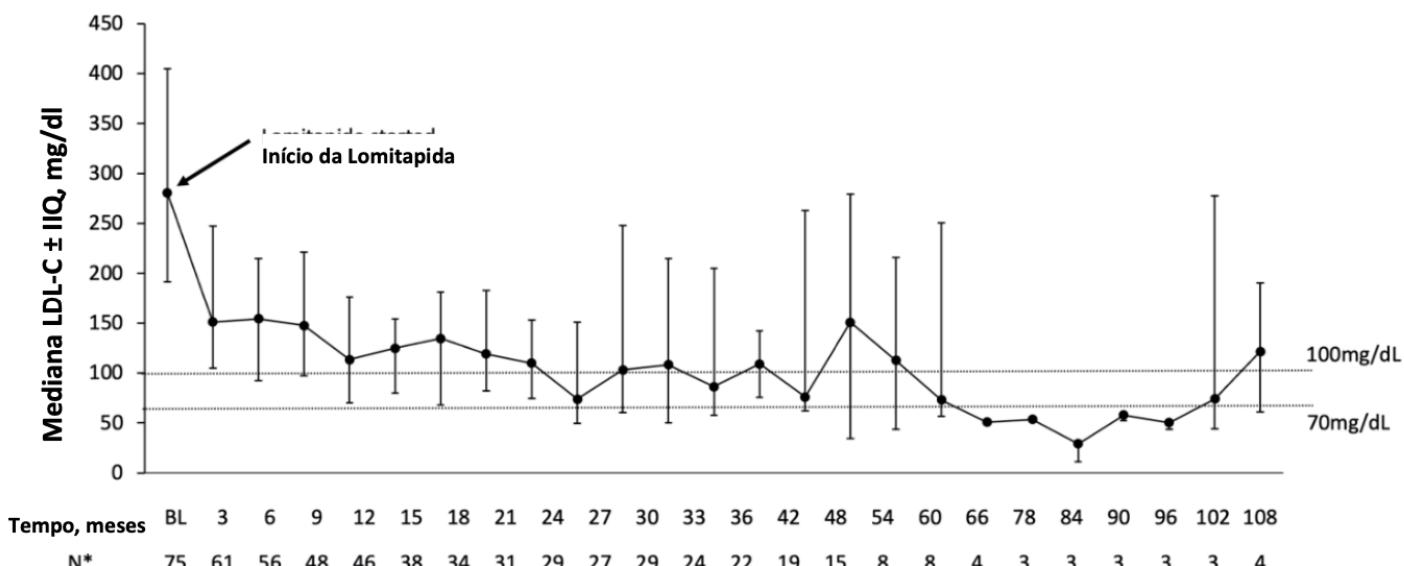
**Tabela 3. Características basais da coorte estudada. Adaptado de D'Erasmo e cols. (2022). (7)**

	Valores da coorte (N=75)
<b>Basal</b>	
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)
<b>Terapias hipolipemiantes</b>	
Nenhuma	5 (6,7%)
Estatinas	67 (89,3%)
Ezetimiba	63 (84,0%)
PCKS9i	10 (13,3%)
Fibratos	1 (1,3%)
Outras§	5 (5,3%)
<b>Aférese de LDL</b>	
Semanal	14 (36,8%)
Quinzenal	18 (47,4%)
Outro	5 (13,2%)

**Tabela 4. Características basais dos lipídeos séricos e distribuição das terapias associadas. Adaptado de D'Erasmo e cols. (2022). (7)**

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. 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. Somente 14 dos 75 pacientes puderam deixar de se submeter a sessões de aférese de LDL. Os níveis de LDL-C no seguimento do tempo podem ser observados na fig.

**Figura 8. Níveis séricos de LDL-C em 108 meses. Adaptado de D'Erasmo e cols. (2022). (7)**



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:

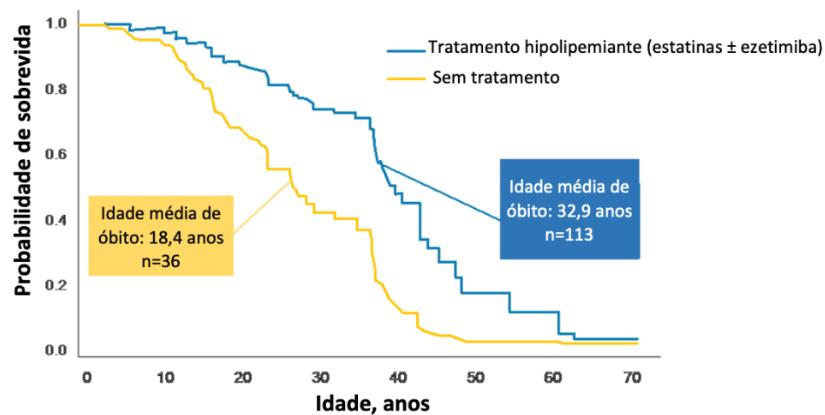
Nos primeiros 3 meses de tratamento, 33 (51,6%) pacientes apresentaram eventos adversos (EAs), mais frequentemente gastrointestinais; esta frequência diminuiu para 6,1% aos 24 meses. Dez pacientes (13,3%) interromperam o tratamento com lomitapida, 6 devido a EAs. Os testes de função hepática não mudaram significativamente durante o acompanhamento, no entanto, 10% a 13% dos pacientes apresentaram uma elevação dos testes de função hepática, que estavam na maioria entre 3 a 5 vezes do limite superior normal. E três pacientes apresentaram um aumento acentuado, 10x o limite superior normal, dois interromperam permanentemente o tratamento, enquanto um reiniciou a lomitapida após a normalização do teste de função hepática. 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).

### 6.3 Considerações finais das evidências

A lomitapida foi registrado na FDA e na EMA, e obteve a aprovação em vigor da ANVISA no ano de 2020. Embora a aprovação regulatória da lomitapida esteja fundamentada em ensaios clínicos de Fase III, sem grupo comparador, 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 medicamento. Embora haja utilização na prática por mais de 10 anos da lomitapida, a escassez de pacientes dificulta a realização de grandes ensaios clínicos e a estratégia de acompanhar todos os casos de utilização por longo prazo em condições de mundo real pode ser uma estratégia para verificar a eficácia desta tecnologia para os desfechos clínicos.

Os estudos resumidos acima, mostram que a lomitapida diminuiu os níveis de LDL-C em média >40% dos níveis basais ao longo do período de 6 meses, mas mostra que ao longo do tempo os níveis de LDL-C tendem a retornar a níveis mais altos. Mesmo dentro do contexto de uma doença rara, e apesar de coortes com mais de 100 pacientes terem sido analisados, os estudos prospectivos com maior rigor de controle tem amostras muito pequenas, seletivas, e os seguimentos de acompanhamento apesar de longos, tem perda significativa de pacientes ao longo do tempo. Desta forma, basear-se em valores médios da redução do LDL-C, obtidos pelas evidências apresentadas, coloca incerteza sobre a real magnitude da eficácia do lomitapida, pois os valores médios ficam sensíveis a qualquer resultado de paciente adicional. Além disso, ainda que na prática o foco está sobre o controle dos níveis de LDL-C, ainda não há dados dos benefícios para desfechos mais duros como número de infartos evitados ou morte. No entanto, considerando que o paciente com HFHo é considerado de alto ou muito alto risco e o atual PCDT de dislipidemia, o controle do LDL-C, principalmente neste grupo de pacientes que tem níveis sérico altos, o controle do LDL-C tem maior valor na correlação com os desfechos clínicos mais duros. Efeito mostrado advindo de estudos que melhoraram o controle dos níveis de LDL-C.(30)

Também é importante ressaltar os eventos adversos frequentes, que são na sua maioria distúrbios gastrointestinais. O monitoramento da função hepática também deve ser realizado, pois um aumento nas enzimas hepáticas é recorrente e suspensão do tratamento pode ser necessário para evitar maiores danos ao sistema hepático.



**Figura 9. Benefícios da terapia hipolipemiante em pacientes com HFHo. Adaptado de Raal e cols. (2011) (30)**

#### 6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando os conceitos do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>2</sup>

Há 9 estudos incluídos como evidência. Sendo um estudo de escalonamento de dose(1); 2 ensaios clínicos de braço único, 1 (pivotal) com n=29(2), e outro com n=9(3) realizado na população japonesa; 2 estudos (4,5) de extensão dos ensaios clínicos com perda significativa da amostra dos ensaios; 2 estudos observacionais, retrospectivo, 1 com n=15 na população italiana(6) e 1 com n= 75 realizado na Europa(7); 1 estudo observacional(8) com base de registro (LOWER study) que conseguiu dados de 185 pacientes com HFHo, que foram expostos a diversos tratamento, incluindo lomitapida (n=67); 1 série de 12 casos.(9) Além da evidente amostra pequena dos estudos, há variação nos critérios diagnósticos, há intervenções variadas e pouco controle sobre as análises dos desfechos.

Estes diversos estudos, apresentam metodologia variada e não há dados suficientes para metanálise de dados ou uso de escalas sistematizadas, como Risk of Bias (RoB) da Cochrane, ROBINS-I da Cochrane para análise do risco de viés, pois não são estudos sistematizados e não há grupo comparador. Além disso, o desfecho, comum, analisado foi o nível de LDL-C, e não há dados de desfechos clinicamente relevante.

Todos os estudos tiveram resultados significativos, em relação a diminuição dos níveis de LDL-C, pré vs pós uso da lomitapida, a maioria deles, que já estavam sendo submetidos a terapias de diminuição do LDL-C, mas sem sucesso. Mesmo, e considerando, que é uma doença muito rara, e a dificuldade de se realizar ensaios clínicos com maior tamanho e rigor, os estudos apresentam alto risco de viés, principalmente em relação ao viés de seleção, os valores na redução do LDL-C apresentam grande variação, a evidência é indireta pois a intervenção nos estudos tem terapêuticas associadas e

<sup>2</sup> Guyatt GH, e cols. " GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology." *Journal of clinical epidemiology* 64.4 (2011): 380-2.

variável entre e dentro do estudo, há imprecisão clara, implícita à doença ser rara que é impactada pelo pequeno número de amostra, e não há como identificar ou avaliar qualquer viés de publicação. Além disso, as evidências analisam um desfecho intermediário, nível de LDL-C e não há estimativas de desfechos clínicos relevantes. Desta forma, a certeza do conjunto de evidência é muito baixa, pois a pouca confiança na estimativa do efeito em relação a diminuir os eventos cardiovasculares maiores, e o grau de recomendação é fraca e contra a tecnologia. Isso pode ser traduzido como a necessidade de um grande debate sobre a incorporação, demandando a perspectiva do SUS e o envolvimento dos demais atores relacionados a esta incorporação.(31)

## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O aumento dos níveis de LDL-C é silencioso, percebido, na maioria das vezes, quando ocorre um evento cardiovascular precoce e/ou o aparecimento de xantomas. Desta forma, o lomitapida não terá efeitos clínicos perceptivos para o paciente, mas pode trazer o benefício do efeito protetor sobre eventos cardiovasculares ao longo da vida, estimado pelos níveis de LDL-C. Como ainda não há dados diretos deste efeito protetor, estudos de simulação de anos de vida ganho foram realizados e estimaram uma sobrevida de 5 a 11 anos com a diminuição dos níveis de LDL-C.

No entanto, o uso do lomitapida, na perspectiva do paciente, trará efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais frequentes, além de estar agregado a uma rigorosa dieta com baixos níveis de gordura e não uso de bebidas alcoólicas.

Desta forma, é importante o paciente entender este balanço, o uso diário do medicamento com diminuição do LDL-C e dos efeitos adversos clínicos, além de refletir sobre o significativo uso do recurso público em saúde, escasso no Brasil.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O **Quadro 7** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

**Quadro 7 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.**

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)</b>	Lomitapida + Atorvastatina versus Atorvastatina	Adequado
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Hipercolesterolemia Familiar Homozigóticos, Adultos (>18 anos)	Adequado
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Eventos cardiovasculares maiores (IAM, AVC) e Mortalidade, baseadas em cálculos a partir da redução do LDL-C	Adequado, mas as estimativas obtidas carregam grau de incerteza considerável, pois forma derivadas da redução do LDL-C, e também foi utilizado uma

		estimativa base de benefício de 68% de redução do LDL-C
<b>Horizonte temporal</b>	Vida toda (Time life), início aos 38 anos	Não está claro porque a análise inicia-se aos 38 anos, e porque a coorte finaliza aos 100 anos.
<b>Taxa de desconto</b>	5%	Adequada
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequada
<b>Medidas da efetividade</b>	Redução de LDL-C utilizados para estimar eventos cardiovasculares maiores (ECM) e Mortalidade, para se obter o Anos de vida ganho (AVG)	Adequado, mas a eficácia de 68% na redução do LDL-C, pode estar superestimada, pois há variação grande na redução do LDL-C pela lomitapida, nos estudos, e além disso este efeito obtido pode ser por parte de terapias associadas, por exemplo a aférese LDL.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não se aplica	
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	R\$ 1.478,258,79 por ano por paciente	Adequado. O demandante usou custos de bases públicas adequadas ao cenário do paciente.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Não se aplica	
<b>Método de modelagem</b>	Markov (Ciclo anual)	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficácia: Benefício da redução do LDL-C (-68%) transformado em efeito protetor para mortalidade e ECMs,</li> <li>- O nível sérico do LDL-C em pacientes que utilizam o tratamento-padrão permanece estável em todo o horizonte de análise,</li> <li>- Dose da lomitapida de 20mg/dia</li> <li>- Adesão de 93%</li> <li>- Início da entrada do modelo aos 38 anos e fim aos 100 anos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A eficácia de 68% é bastante otimista a favor da tecnologia, estimativas com &lt;50% deveriam ser realizadas;</li> <li>- Os estudos observacionais mostram que os níveis de LDL-C aumentaram ao longo do tempo, mesmo com uso da lomitapida.</li> <li>- Dose de 20 mg/dia pode variar entre os pacientes, e pode impactar significativamente o modelo, dado o custo da tecnologia.</li> <li>- Adesão de 93% não foi demonstrada nos estudos observacionais</li> <li>- Não está claro porque o modelo iniciou-se aos 38 anos.</li> </ul>
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Determinístico e Probabilísticos	Adequado

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'Eraso e cols. (2017)(6), ou seja, em 68% de redução do LDL-C;

Como dados de desfechos cardiovasculares e mortalidade são difíceis de se obter, devido a característica desta doença rara, o modelo matemático criado pelo estudo de Leipold e cols.(2017)(28) e a metodologia usada para seu ajuste serviram de base para a construção do modelo econômico. Curvas de sobrevida foram utilizadas no modelo para obter simulações divididas em três estados principais de saúde:

- Sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores (ECM);

- Sobrevida após um ECM, subdividida em:

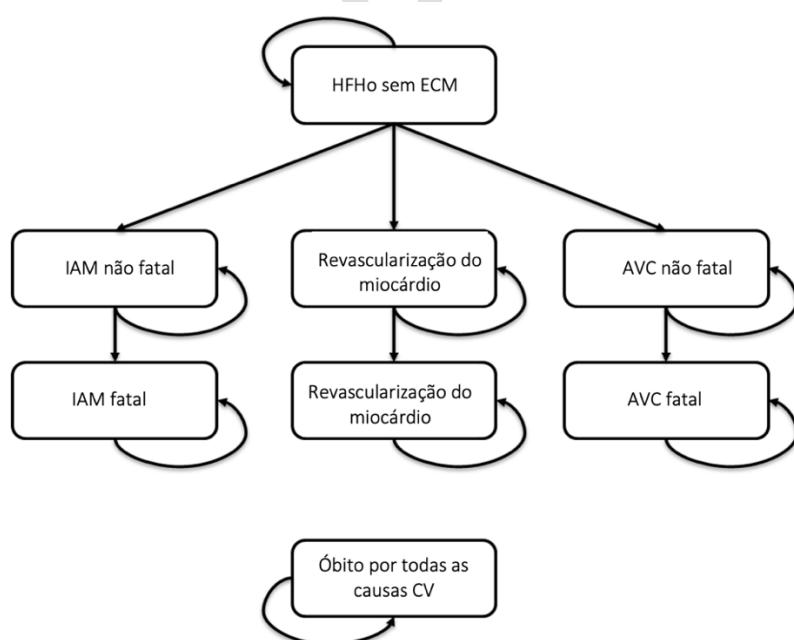
- Vigência do evento (apenas para fins de cálculos de custos);

- 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.

Um esquema simplificado da estrutura do modelo é apresentado na Figura 10



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

**Figura 10. Estrutura esquemática geral do modelo de lomitapida. Fonte: Dossiê do demandante AMRYT Pharma**

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'Erasmo et al. 2017.(6)

Para ajustes da população brasileira, por idade, as taxas de mortalidade foram obtidas a partir de dados do IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.(32) Para ajuste do tempo, o modelo usou uma taxa de desconto para os custos e para os desfechos de 5%, em cumprimento às determinações da “Diretriz de Avaliação Econômica – 2<sup>a</sup> edição” publicada pela CONITEC.(33)

Para obter as taxas de morbidade e mortalidade da lomitapida, dados do estudo de Raal e cols. (2011)(30) foram utilizados como modelo, pois o estudo produziu estimativa de morbidade (Evento Cardiovascular Maior - ECM) que foram divididos em Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM) e por fim mortalidade, comparando dados de coortes antes da introdução das estatinas no mercado (antes de 1990) com dados de coortes pós 1990 que estavam fazendo uso de estatinas. As estimativas foram obtidas através de uma diferença entre as duas coortes (pré versus pós 1990) de uma redução de 23,6% nos níveis de LDL-C na coorte que fez uso de terapia hipolipemiante. Desta forma, utilizando os dados de D'Erasmo e cols. (2017), com uma eficácia de 68% na redução dos níveis de LDL-C, ou de Cuchel e cols. (2013)(2), pode-se estimar as taxas de ECM e de mortalidade de pacientes submetidos ao uso da lomitapida.

Para determinar a redução do risco relativo(RR), Leipold e cols. (2017)(28) modelaram com os valores relatados na publicação de Raal et al. (2011) que produziu uma curva de Kaplan-Meier.

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 Raal e cols.(2011)(30), 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 5.

**Tabela 5. Redução do risco de Eventos Cardiovasculares Maiores (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. Mais detalhes podem ser verificados no dossiê do demandante AMRYT Pharma. Os valores obtidos são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6. 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

O demandante descreve um capítulo (ii) tempo até a ocorrência de um evento cardiovascular (ECV) e, descrevendo o método do estudo de Leipold e cols. (2017)(28), mas não ficou claro onde foi utilizado este dado de tempo até a ocorrência de um ECV.

A perspectiva da análise é do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) e foi assumido que os pacientes serão assistidos pela rede de atenção especializada do SUS, recebendo o processo de diagnóstico, assistência e acompanhamento de forma igual para ambas as alternativas, já que ambas as alternativas são de utilização oral. No entanto, o demandante se propõe a custear a realização dos exames genéticos para identificação da homozigose para pacientes com HF.

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

**Medicamentos:**

Atorvastatina 80 mg/dia em monoterapia: R\$ 1,45 por comprimido \* 365,25 dias no ano= R\$ 529,61 por ano por paciente.

Lomitapida combinada com atorvastatina 80 mg/dia. A dose diária de lomitapida, adotada para o caso-base foi de 20 mg: R\$ 4.046,98 por comprimido \* 365,25 dias no ano= R\$ 1.478.159,44 por ano por paciente (+ o valor da atorvastatina 80 mg).

**Custos do tratamento das complicações:** associadas à hipercolesterolemia, centrados nos ECMs, foram divididos em:

- Custos imediatos em pacientes que sobrevivem ao evento (envolvendo os custos acarretados pela internação);

Infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal: R\$ 13.554,53

Revascularização do miocárdio: R\$ 13.541,70

- Custos dos cuidados pós-evento nos primeiros 12 meses para os pacientes que sobrevivem aos eventos;

Acidente vascular cerebral (AVC) não fatal: R\$ 2.773,12

- Custos imediatos em pacientes que vão a óbito em decorrência dos eventos.

Infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal: R\$ 10.002,37

Acidente vascular cerebral (AVC) fatal: R\$ 4.621,77

Eventos de IAM e AVC com óbito, média ponderada que resultou no valor médio de R\$ 9.543,02.

**Custos de tratamento de 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.

O modelo farmacoeconômico realizou ajuste de meio ciclo de Markov, análise de sensibilidade univariada dos 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.

Uma vez apresentado os valores utilizados no modelo:

- Idade de início do tratamento: 38 anos (D'Erasmo et al, 201723);
- Medicamento em exame: lomitapida 20 mg associada a atorvastatina 80 mg/dia; • Comparador: atorvastatina 80 mg/dia;
- Eficácia dos tratamentos na redução do LDL-C:
- Lomitapida: -68,2% (D'Erasmo 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 razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 4.530.301,49/AV.

**Tabela 7 - Resultados da avaliação econômica conduzida.**

Tecnologia	Custo do tratamento	Custo incremental	Anos de vida	Efetividade incremental	RCEI
Comparador (Atorvastatina 80 mg)	R\$ 18.390,73	-	11,96	-	-
Intervenção (Lomitapida 20 mg + Atorvastatina)	R\$ 16.427.260,06	R\$ 16.408.869,33	15,58	3,62	R\$ 4.529.892,89 / AV ganhos

\*AV= Anos de vida

#### Análise de sensibilidade

Para elaborar uma análise de sensibilidade univariada (Gráfico de Tornado) foi 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):

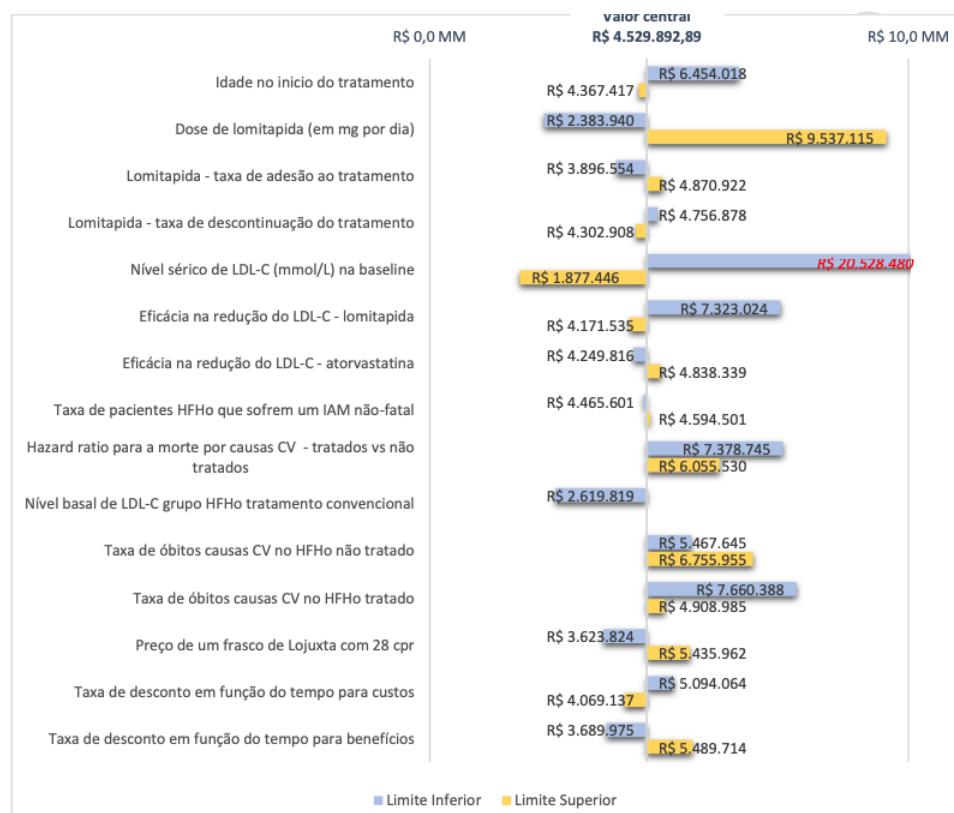
- Idade de início do tratamento: variando entre 30 e 40 anos
- Dose diária de lomitapida: a dose-padrão usada no modelo foi 20 mg e foi assumida uma variação entre 10 mg e 40 mg por dia
- Nível sérico de LDL-C basal (início do tratamento): Pacientes não tratados: 13,7 mmol/L (EP 2,8 = 10,9 a 16,5 mmol/L)(34) e pacientes tratados com terapias convencionais + atorvastatina: 11,02 mmol/L (de 5,74 a 16,29 mmol/L)(6,34).

- Eficácia na redução dos níveis séricos de LDC-C: Lomitapida:  $-68,2\% \pm 24,8\%$  ( $-43,4\%$  a  $-93\%$ )(6); Atorvastatina:  $-23,0\% \pm 2\%$  (de  $-21,0\%$  a  $-25,0\%$ ), para pacientes que não são co-tratados com aférese, plasférese ou shunt portocaval(34);

- Adesão ao tratamento: Lomitapida: 93%,(2) 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 análise de sensibilidade determinística univariada foi possível perceber que o fator que mais afetou o custo/ano de vida ganho foi o nível sérico de LDL-C. Figura 11

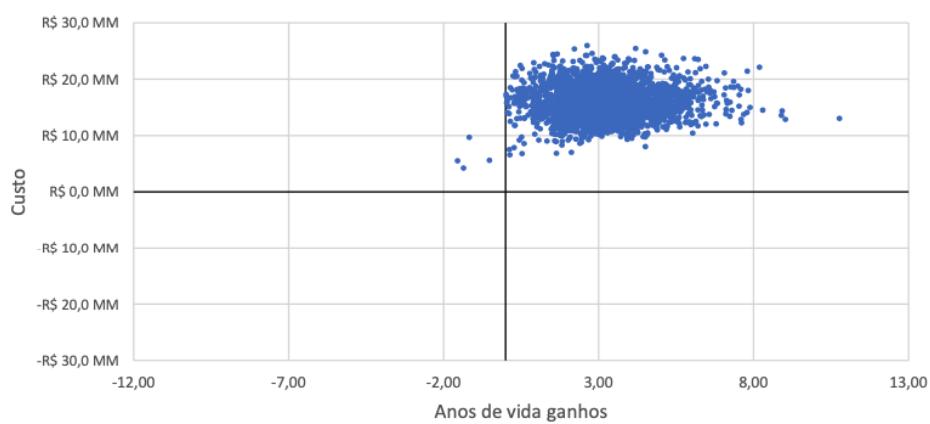
**Figura 11. Análise de sensibilidade determinística univariada da RCEI (Tornado)**



### 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 12. Análise de sensibilidade probabilística (5.000 iterações)**



## 7.2 Impacto orçamentário

Para uma análise de impacto orçamentário, o número de potenciais usuários da tecnologia é ponto central da análise. Há incerteza em relação à prevalência mundial de HFHo, agravada por ser uma doença rara e dada a característica da doença, de difícil diagnóstico precoce. Existem estudos que apontam para uma prevalência de 1:300.000(35) a 1:1.000.000 de indivíduos quando o efeito fundador não está presente. Quando presente, como nas populações sul-africanas, libanesas, franco-canadenses e finlandesas, e casamento consanguíneos, esse valor é estimado em 1:160.000. Se a prevalência de 1:300.000 fosse realidade no Brasil, com a nossa população atual de ~212 milhões de habitantes, deveríamos ter ~700 casos da doença. No entanto, o Instituto do Coração do HC-FMUSP identificou 25 casos de pacientes com HFHo, incluindo crianças e adultos, dado publicado em um estudo ibero-americano.(36), levando em consideração que o HC-FMUSP fica em São Paulo e que é um hospital de referência no estado, e que tem uma população de ~40 milhões, a prevalência estimada, calculando de forma bem simplista, seria de ~0,6:1.000.000. Além disso, em 2019, a palestra da Dra. Cinthia Janes, coordenadora do HipercolBrasil, projeto de âmbito nacional, durante o XVIII Congresso Brasileiro de Aterosclerose, revelou a existência de 47 casos de HFHo devidamente identificados no Brasil, e utilizando agora a população brasileira, e calculando de forma simplificada, teríamos uma prevalência estimada em 0,22:1.000.000.

Assim, o demandante realizou a análise de impacto orçamentário, com uma prevalência estimada de HFHo no Brasil de 1 caso por 1 milhão de habitantes brasileiros, que parece ser bastante conservador.

Para estimar o número potencial de pacientes com HFHo que poderiam se beneficiar do uso da lomitapida em 2023, foi seguido os seguintes critérios:

Critérios para escolha da população:

- Idade  $\geq 18$  anos e  $\leq 80$  anos. Pois se assumiu o pressuposto de que os casos de HFHo com idade  $\geq 80$  anos seriam muito raros. 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  $\geq 80$  anos seja identificado e considerado elegível para o uso da lomitapida. Desta forma, 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  $\geq 18$  e  $< 80$  anos, com a população estimada para cada ano de 2023 a 2027. Assumindo a prevalência de 1:1 milhão, resulta 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)(30).

- Estimativa de pacientes potencialmente diagnosticados: Considerando o projeto HipercolBrasil, que identificou 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), representam aproximadamente 22% do número que foi estimado pela aplicação da prevalência de 1:1 milhão. Se a lomitapida for incorporada ao SUS, acredita-se que possa haver um certo

aumento na identificação, e 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, foi assumido um aumento, nos 5 anos posteriores à incorporação, de 50%, chegando a um máximo de 33%. Esta estimativa, de 33% de pacientes diagnosticados e potenciais usuários da tecnologia em análise, carrega bastante incerteza, devido a falta de base para um cálculo mais robusto, sendo assim, a análise de cenários alternativos, com mais pacientes devem ser incluídas na análise de impacto orçamentário e levados em consideração na decisão de incorporação, considerando o alto custo que a tecnologia tem para cada indivíduo tratado.

- Pacientes inaptos para o tratamento com lomitapida: Os dados do registro LOWER(8) foram utilizados pela agência britânica NICE(37), mostram 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 contra-indicações para o uso da lomitapida. Desta forma, aplicamos um percentual de redução semelhante sobre o número de indivíduos potencialmente identificáveis como HFHo. Esta redução utilizada, é de suma importância de implementação, pois é necessário que os pacientes se comprometam com o tratamento, dado o desfecho alvo da tecnologia, níveis de LDL-C, e dos efeitos adversos ligados ao medicamento.

- Taxa de penetração (Market-share): 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 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.

Utilizando-se das considerações de todas as etapas descritas, o número de pacientes que foi modelado pode ser observado na

**Tabela 8. Estimativas do número potencial de pacientes com HFHo tratáveis com lomitapida**

Ano	2023	2024	2025	2026	2027
População brasileira total	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
% de pacientes com HFHo detectados – n	159	160	161	163	164
Número de adultos, descontado da taxa de mortalidade (0,34%)	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)<sup>98</sup>.
- 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 9**, a seguir.

**Tabela 9 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.**

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador <sup>1</sup> e a intervenção <sup>2</sup>	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2023	159	R\$ 15.227,00	40%	R\$ 13.397.239,00	R\$ 13.381.712,00
2024	160	R\$ 36.074,00	60%	R\$ 18.366.329,00	R\$ 18.330.256,00

<b>2025</b>	161	R\$ 43.187,00	70%	R\$ 21.986.289,00	R\$ 21.943.103,00
<b>2026</b>	163	R\$ 61.861,00	80%	R\$ 25.644.522,00	R\$ 25.582.661,00
<b>2027</b>	164	R\$ 79.943,00	90%	R\$ 29.292.531,00	R\$ 29.212.587,00
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 236.292,00</b>		<b>R\$ 108.686.910</b>	<b>R\$ 108.450.319,00</b>

<sup>1</sup> Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 1.395,00;

<sup>2</sup> Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 1.171.536,00.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido***

Incorporou a lomitapida, quando os seguintes critérios forem atendidos:

- HFHo não for adequadamente controlada pelos tratamentos já existentes e as pessoas estiverem em alto risco de eventos cardiovasculares;
- 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).

### ***Scottish Medicines Consortium (SMC)***

- Recomendação desfavorável a incorporação ao sistema de saúde da Escócia

### ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)***

- Recomendação desfavorável a incorporação ao sistema de saúde do Canadá (não foi possível acessar o documento)

- Há uma recomendação fvorável, na provicia de Quebec, pela Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)

#### ***The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)***

- Não foi encontrado avaliação da tecnologia

#### ***Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)***

- Recomendação desfavorável a incorporação ao sistema de saúde de Portugal

#### ***Haute Autorité de Santé – França***

- Favorável a incorporação

#### ***Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - 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).

## **9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO**

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar potenciais medicamentos 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 a doença. A busca foi realizada no dia 05 de julho de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Homozygous Familial Hypercholesterolemia | Phase 2, 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status ( Indication ( Familial hypercholesterolemia ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical ) .

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de

dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se seis tecnologias para compor o esquema terapêutico da hipercolesterolemia familiar homozigótica,

**Quadro 8.**

**Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica.**

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
ARO-ANG 3	Inibidor do gene ANGPTL3	Subcutânea	Fase 2	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Evinacumabe	Inibidor de ANGPTL3	Intravenosa	Fase 3	<b>Anvisa</b> Sem registro <b>EMA e FDA</b> Registrado (2021)
Inclisirana	Inibidor do gene PCSK9	Subcutânea	Fase 3	<b>Anvisa</b> Sem registro <b>EMA</b> Registrado (2020) <b>FDA</b> Registrado (2021)
Lerodalcibepe	Inibidor de PCSK9	Intravenosa	Fase 3	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Ongericimabe	Inibidor de PCSK9	Intravenosa Subcutânea	Fase 3	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Tafolecimabe	Inibidor de PCSK9	Intravenosa Subcutânea	Fase 2/3	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro

**Fontes:** [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 12/07/2022.**

**Legenda:** ANGPTL3 – angiopoietina-like-3; ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; PCSK9 – proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e a Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) recomendam o uso do inclisirana conforme indicação em bula de cada país e mediante algumas condições e acordos comerciais. Quanto ao medicamento evinacumabe, este ainda não foi avaliado pelas agências pesquisadas.

## 10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para a participação na Perspectiva do Paciente, foi aberta Chamada Pública nº 25, entre os dias 12/05/2022 e 22/05/2022, com registro de duas inscrições. Entretanto, as pessoas inscritas não apresentavam a condição de saúde específica da demanda, bem como não fizeram uso da tecnologia avaliada.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hipercolesterolemia familiar homozigótica é uma doença rara, que dificulta a execução de ensaios clínicos randomizados, com número de amostra maior, grupo controle, que impacta a qualidade da evidência. Os estudos mostraram uma importante redução nos níveis sanguíneos de LDL-C (~50%), no entanto, os estudos apresentam viés, pois são estudos de braço único sem o grupo comparador, a intervenção está associada com uso de outras terapias dislipidemiantes, e o desfecho utilizado é intermediário. Evidências diretas para desfechos duros, como ECV maiores e mortalidade não estão disponíveis. Assim, podemos considerar a evidência com recomendação fraca contra a tecnologia, dado a perspectiva do financiamento público pelo SUS. A análise de custo-efetividade calculou o RCEI de R\$ 4.529.892,89 por ano de vida ganho (1,8 milhões até quase 21 milhões de reais). No entanto, os pressupostos de tamanho do efeito utilizado, custo do medicamento e idade de início da coorte no modelo pode estar subestimando a RCEI de forma significativa, como mostrado pela análise de sensibilidade. A análise de impacto econômico incremental no primeiro ano foi estimada em R\$ 13.381.712 e pode chegar há R\$ 108.450.319 em 5 anos, mas pode estar subestimada, devido as estimativas de potenciais usuários serem bastante incertas, e ao alto custo do medicamento por indivíduo tratado, principalmente quando a dose necessária for acima de 20 mg por dia.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 113<sup>ª</sup> Reunião Ordinária, no dia 06 de outubro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do mesilato de lomitapida para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica em pacientes adultos (>18 anos) no SUS. Os membros da Conitec consideraram que apesar das evidências apresentadas, e mesmo entendendo a importância do medicamento no controle dos níveis de LDL-C frente a uma doença rara, a lomitapida apresenta riscos hepáticos que devem ser levados em consideração, principalmente, os aspectos econômicos como fator limitante à sua incorporação ao SUS.

## 13. REFERÊNCIAS

1. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jan 11 [cited 2022 Aug 18];356(2):148–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215532/>
2. Cuchel M, Meagher EA, Theron HDT, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, 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* (London, England) [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 17];381(9860):40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122768/>
3. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 18];24(4):402–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154305/>
4. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, Toit Theron H Du, Sirtori CR, Hegele RA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* [Internet]. 2017 Jul 18 [cited 2022 Aug 17];136(3):332–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716835/>
5. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Ikewaki K, Shiba MH, 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* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 17];26(4):368–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259883/>
6. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, Giannuccio A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment

- of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Aug 17];34(5):1200–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432645/>
7. D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2022 May 5 [cited 2022 Aug 17];29(5):832–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34971394/>
8. 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* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Aug 18];14(6):807–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023859/>
9. Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, Fountas E, Stratakis S, Zacharis E, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 18];27(2):157–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403880/>
10. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Aug 17];117(9):1216–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316498/>
11. Tosi I, Toledo-Leiva P, Neuwirth C, Naoumova RP, Soutar AK. Genetic defects causing familial hypercholesterolaemia: identification of deletions and duplications in the LDL-receptor gene and summary of all mutations found in patients attending the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. *Atherosclerosis* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Aug 22];194(1):102–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17094996/>
12. Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière JB, Baass A, Tu J V., et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. *Can J Cardiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Aug 24];34(12):1553–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527143/>
13. Khachadurian AK. THE INHERITANCE OF ESSENTIAL FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. *Am J Med* [Internet]. 1964 [cited 2022 Aug 17];37(3):402–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14209286/>
14. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica - Casa Hunter [Internet]. [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://casahunter.org.br/doencas-raras/hipercolesterolemia-familiar-homozigotica.php>
15. Brasil - Ministério da Saúde. Portaria no 199 de 30/01/2014 - Política de Atenção às Doenças Raras. 2014.
16. Izar MC de O, Giraldez VZR, Bertolami A, Santos Filho RD Dos, Lottenberg AM, Assad MHV, et al. Atualização da

- Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Aug 23];117(4):782. Available from: [/pmc/articles/PMC8528358/](https://PMC8528358/)
17. Khera A V, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Jun 7 [cited 2022 Aug 24];67(22):2578–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050191/>
18. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2022 Aug 17];35(32):2146–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053660/>
19. 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. 2018.
20. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC, et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 24];11(1):160–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391882/>
21. Aljenedil S, Alothman L, Bélanger AM, Brown L, Lahijanian Z, Bergeron J, et al. Lomitapide for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: The Québec experience. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];310:54–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906018/>
22. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 17];60(25):90–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083789/>
23. Akioyamen LE, Genest J, Chu A, Inibhunu H, Ko DT, Tu JV. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 25];13(1):15–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527766/>
24. Saúde M DA. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE. [cited 2022 Aug 17]; Available from: <http://conitec.gov.br/>
25. 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 Apr 1;31(1):14–22.

26. Bertolami adrlana, Chlara Bertolami marCelo, Chiara Bertolami M. N° 4-Out-Nov-Dez-2014 Bertolami A et al./Inibidor da MTP na hipercolesterolemia familiar homozigótica Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. Rev Soc Cardiol Estado São Paulo. 2014;24(4):24–9.
27. ANVISA ABCEIDM-A pela. Bula - Lojuxta (Mesilato de Lomitapida). 2021.
28. 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 [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Aug 18];24(17):1843–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925748/>
29. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2018 Jun 20 [cited 2022 Aug 17];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925433/>
30. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation [Internet]. 2011 Nov 15 [cited 2022 Aug 24];124(20):2202–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986285/>
31. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Aug 28];66(7):719–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312392/>
32. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2017: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. [Internet]. 2017. Available from: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2018/xls/ambos\\_os\\_sexos.xls](ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2018/xls/ambos_os_sexos.xls)
33. 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. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde; 2014.
34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Aug 17];197(1):400–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727860/>
35. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Aug 22];36(9):560–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710710/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585268/>

36. Alves AC, Alonso R, Diaz-Diaz JL, Medeiros AM, Jannes CE, Merchan A, et al. Phenotypical, Clinical, and Molecular Aspects of Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 17];40(10):2508–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757650/>
37. NICE - National Institute of Clinical Excellence. Clinical Commissioning Policy: Lomitapide for treating homozygous familial hypercholesterolaemia (adults). [Internet]. 2018. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1679-lomitapide.pdf>

Versão preliminar

Versão preliminar

