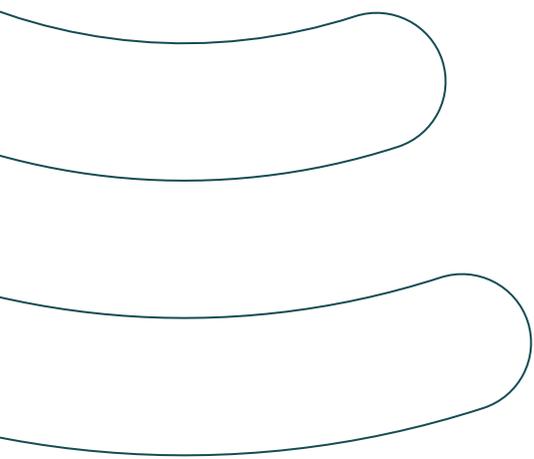




ALERTAS DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

MIPOMERSEN (KYNAMRO®)

para Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica



VOLUME 2 – Nº 2 – Dezembro/2016



2016 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem – v. 2, n. 2, dez. 2016 – versão eletrônica

O Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico - periódico da Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC – é uma publicação quadrimestral de caráter científico e acesso livre, editada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE do Ministério da Saúde do Brasil.

Supervisão

Clarice Alegre Petramale – DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITS/SCTIE/MS

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza – DGITS/SCTIE/MS

Ávila Teixeira Vidal – DGITS/SCTIE/MS

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – DGITS/SCTIE/MS

Elaborador

Marisa da Silva Santos – NATS/INC

Projeto gráfico

Erika Freitas Pacheco Pereira – DGITS/SCTIE/MS

Comitê Editorial

Alexandre Lemgruber – OPAS/OMS

Augusto Afonso Guerra Junior – CCATES/UFMG

Daniel Savignon Marinho – CDTS/Fiocruz

Erika Santos de Aragão – INCT CITECS/ISC-UFBA

Evelinda Marramon Trindade – NATS – HC/FMUSP

Jorge Otávio Maia Barreto – EFG/Fiocruz

Marisa da Silva Santos – NATS/INC

Mauricio Gomes Pereira – FS/UnB

Patrícia Medeiros de Sousa – FAR/UnB

Rosimary Terezinha de Almeida – COPPE/UFRJ

Revisão de texto e editoração

Eliana Carlan – CGGC/DECIT/SCTIE/MS

Jéssica Alves Rippel – CGGC/DECIT/SCTIE/MS

Contatos

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: <http://conitec.gov.br>

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

MIPOMERSEN (KYNAMRO®)

para Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica

APRESENTAÇÃO

O presente alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias novas (em fase de aprovação ou recém aprovadas por agências reguladoras) e emergentes (em estágio de desenvolvimento) no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

Este documento foi elaborado com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

TECNOLOGIA ANALISADA

O medicamento mipomersen (Kynamro®) não possui registro de comercialização no Brasil, ou seja, sua eficácia e segurança ainda não foram avaliadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Dessa forma, não está disponível para compra ou distribuição no país.

MÉTODOS PARA A ELABORAÇÃO DO ALERTA

Foram acessados os sítios eletrônicos das seguintes bases de dados: Cortellis da Thomson Reuters¹ e UptoDate². Além disso, foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes instituições: European Medicines Agency (EMA)³, Food and Drug Administration (FDA)⁴ e Anvisa⁵.

Realizada busca complementar no Medline, via PubMed, utilizando o vocabulário controlado “mipomersen” [Supplementary Concept].

POPULAÇÃO ALVO

Portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo).

O medicamento está contraindicado em pacientes com hepatopatias, incluindo apenas elevação de enzimas hepáticas e em histórico de alergia aos seus componentes. O paciente durante o uso não deve ingerir bebidas alcoólicas, amamentar ou engravidar.

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

Hipercolesterolemia familiar⁶ é uma síndrome hereditária autossômica dominante, caracterizada por uma mutação no gene que regula a síntese do colesterol. Esta mutação leva a um aumento no colesterol LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) desde o nascimento, manifestando-se clinicamente por depósitos de colesterol (xantomas) em tendões e doença arterial coronariana em jovens e até em crianças.

A hipercolesterolemia pode ser classificada como homozigótica (mais grave e rara) e heterozigótica. A real prevalência da síndrome no Brasil não é conhecida. Perak⁷ em coorte publicada em 2006 nos Estados Unidos destaca que, dependendo da definição utilizada para diagnóstico da síndrome, sua prevalência pode variar de 0,4% a 5,6% da população. Também foi observado nos portadores elevado risco de doença arterial coronariana antes dos 30 anos (HR 5,0 IC95% 1,1 a 21,7) e de acidente vascular encefálico (HR 4,1 IC 95% 1,2-13,4).

O diagnóstico depende de um conjunto que inclui história familiar, exame físico, dosagem do colesterol e em especial testes genéticos. É importante afastar causas secundárias de hipercolesterolemia como diabetes, doenças hepáticas e renais onde o medicamento não está indicado. A presença do gene mutante não pode ser detectada clinicamente, sendo necessário o teste genético para o diagnóstico definitivo de hipercolesterolemia familiar, com a pesquisa de mutação nos genes LDLR, APOB ou PCSK9⁶.

Os medicamentos utilizados para reduzir o colesterol na hipercolesterolemia familiar, apontados na literatura, são estatinas, ezetimiba, resinas ligadoras de ácidos biliares, niacina e fibratos. Além disto, são recomendadas dieta e atividade física como estratégias de prevenção de doença cardiovascular.

EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)^a PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?

Não há PCDT disponível para a HFHo.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Mipomersen³ é um medicamento cujo alvo é o RNA mensageiro para a apolipoproteína B-100, integrante do colesterol LDL (“colesterol ruim”). É indicado com tratamento adjuvante à dieta e à maior dose tolerada de outros medicamentos anticolesterol, como estatinas.

Frente ao risco de graves eventos adversos, é um medicamento de prescrição restrita, devendo seu uso ser supervisionado por médicos experientes no manejo de dislipidemias familiares⁴. A posologia recomendada em bula consiste em uma aplicação subcutânea semanal de 200 mg do medicamento na área interna do braço, coxa ou abdômen.

Em relação à toxicidade destaca-se o risco de danos hepáticos, em especial esteatose hepática com risco de evolução para cirrose, reações no sítio de aplicação e sintomas semelhantes ao da gripe (flu-like). É necessário monitorar regularmente as enzimas hepáticas ALT e AST4. Segundo a Diretriz da **Sociedade Brasileira de Cardiologia⁸**, **não existe evidência de benefício em termos de redução de eventos cardiovasculares com o uso do medicamento**. Segue a descrição da tecnologia no quadro 1.

QUADRO 1 – Descrição da tecnologia^{3,4}

NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ATIVO / FORMA FARMACÊUTICA / DOSAGEM	FORMA DE USO
Kynamro® (Fabricante: Genzyme Corporation)	Mipomersen sódico Solução injetável 200mg	Via subcutânea uma vez por semana

^a Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde.

REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

O mipomersen não possui registro no Brasil para esta ou outra indicação⁵.

Nos Estados Unidos, o medicamento foi registrado em 2006 como “droga órfã”^{b,9}. Em 2008 foi aceito o desfecho substituto “níveis de LDL” para aprovação acelerada. Em 2013 foi aprovado com indicação de uso restrito e condicionado a um programa REMS (avaliação de risco e estratégias de mitigação) frente ao risco de hepatotoxicidade e destacada a necessidade da empresa conduzir estudos de segurança pós-marketing⁴.

O medicamento foi registrado em 2014, no México, Argentina, Coréia do Sul e Peru¹. A Comissão Europeia (EMA) negou a autorização de comercialização do medicamento na Europa em 2012 e reiterou a negativa em 2013³.

PESQUISA CLÍNICA^{c,10}

Para coletar informações de eficácia e segurança do mipomersen, bases de dados na internet foram consultadas a fim de localizar pesquisas com o medicamento (ensaios clínicos de fase 1^{d,11}, 2^{e,11} e 3^{f,11}) em pacientes com HFHo concluídas e em andamento.

Estudos em andamento

Não foram encontrados registros na plataforma oficial de registro de ensaios clínicos no mundo, o ClinicalTrials.gov de estudos em andamento¹².

Estudos concluídos

Dois estudos concluídos, sendo um fase 2 e um fase 3, foram localizados no ClinicalTrials.gov¹²:

O estudo clínico fase 2 (NCT00280995), randomizado, aberto e com doses escalonadas do medicamento, foi realizado a fim de demonstrar a eficácia e segurança do mipomersen em doses variadas e a um curto prazo no tratamento de pacientes com HFHo. O estudo foi concluído em 2007 e não foram encontrados resultados publicados.

O estudo fase 3 RADICHOL-1 (NCT00607373) foi elaborado a fim de demonstrar a eficácia e segurança do mipomersen 200mg/semana, quando adicionado a hipolipemiantes em pacientes com HFHo. Dos 51 pacientes que iniciaram o ensaio clínico, 45 completaram o tratamento de 26 semanas. Dentre as razões para o abandono do mipomersen, tem-se: reações no local da injeção (n=2); erupção cutânea (n=1); aumento da alanina aminotransferase (ALT) (n=1); não-aderência ao tratamento (n=1); e consentimento revogado (n=1)¹³.

O desfecho primário analisado mediu a porcentagem de alteração na concentração do colesterol LDL. Os desfechos secundários de eficácia analisaram a porcentagem de alteração na concentração de apolipoproteína B, colesterol total e colesterol não-HDL. A segurança e tolerabilidade do

^b A designação “Órfã” é um procedimento legal que permite a designação de um medicamento com potencial terapêutico para uma doença rara, antes da sua primeira administração em humanos ou durante o seu desenvolvimento clínico.

^c Qualquer investigação em seres humanos destinada a verificar os efeitos de um ou mais medicamentos no organismo, identificar seus efeitos indesejáveis, avaliando assim sua segurança e eficácia.

^d Estudos Fase 1 são estudos realizados em pequenos grupos de pessoas (20 a 100), em geral saudáveis. Estas pesquisas buscam estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético do novo princípio ativo e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

^e Estudos Fase 2 são estudos controlados em pacientes com a doença em tratamento (de 100 a 200 pacientes). Objetivam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo.

^f Estudos Fase 3 são estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800).

mipomersen foram avaliadas por meio da incidência e gravidade dos eventos adversos e suspensão do tratamento¹³.

Observa-se que o desfecho clínico desejável para o tratamento de hiperlipidemia é a redução de eventos cardiovasculares como infarto, AVC e óbitos. No entanto, os estudos não tinham como desfecho primário, nem secundário este tipo de redução de eventos clínicos, apenas a redução do colesterol. As reações no local de aplicação e sintomas flu-like são frequentes, mas de menor gravidade. Seis pacientes (11%) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos¹³.

TABELA 1 – Informações sobre eficácia e segurança¹³

Estudo Clínico	<p>ESTUDO CLÍNICO RADICHOL-1¹³</p> <p>Código NCT00607373</p> <p>Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico.</p> <p>População: pacientes de ambos os sexos e com idade de 12 anos ou mais com o diagnóstico clínico e genético confirmado de hipercolesterolemia familiar homozigótica (n=51).</p> <p>Tratamento: Mipomersen (200 mg subcutâneo/semana) (n=34) x Placebo (n=17) por 26 semanas.</p>
Autores/Referência	Raal F. J. et al., 2010.
Local de realização do estudo	Sete países (Brasil, Canadá, Singapura, África do Sul, Taiwan, Reino Unido e Estados Unidos).
Período de acompanhamento dos pacientes	Entre os anos de 2007 e 2009.
Principais resultados	<p>EFICÁCIA</p> <p>Desfecho primário: porcentagem de alteração na concentração do colesterol LDL.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Mipomersen</u>: redução 24,7% em média (IC 95% -31,6 a -17,7). - <u>Placebo</u>: redução 3,3% em média (IC -12,1 a 5,5). <p>Diferença de tratamento entre os grupos de -21,3% (IC -32,9% a -9,8%, p=0,0003).</p> <p>A concentração média na linha de base era de 11,4mmol/L (desvio padrão 3,6) no grupo mipomersen e 10,4mmol/L (desvio padrão 3,7).</p> <p>Desfecho secundário: porcentagem de alteração na concentração de apolipoproteína B, colesterol total e colesterol não-HDL. Os resultados demonstraram uma redução estatística significativa em todos esses desfechos no uso do mipomersen em comparação com placebo.</p>

continua

conclusão

Potenciais riscos descrito no estudo**SEGURANÇA**

Avaliada por meio da incidência e gravidade dos eventos adversos e suspensão do tratamento.

Eventos adversos graves: três eventos adversos graves foram observados, sendo uma nefrolitíase no grupo placebo; uma síndrome coronária aguda e uma fratura do tornozelo no grupo mipomersen, sendo que estes eventos não foram relacionados ao uso do medicamento em estudo.

Eventos adversos comuns: reação no local da injeção (76% mipomersen vs. 24% placebo) incluindo eritema, hematoma no local da injeção, dor, prurido, descoloração, púrpura, papula e edema. O segundo evento adverso mais comum foram os sintomas influenza-like ou reações febris (29% mipomersen vs. 24% placebo), náusea (18% mipomersen vs. 6% placebo), dor de cabeça (15% mipomersen vs. 12% placebo) e dor no peito (12% mipomersen vs. 0% placebo).

Estudos clínicos com portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe)

Os portadores de HFHe apresentam um prognóstico melhor, menos grave e mais comum. Até o momento não há indicação em bula de uso do mipomersen para pacientes com HFHe⁴. Apesar disso, vários estudos foram realizados com essa população (e também com ambas hipercolesterolemias – HFHo e HFHe), além de pacientes com doença coronariana e controle inadequado de colesterol.

Seis estudos Fase 3 foram localizados, sendo que dois não publicaram seus resultados (estudo Focus FH ou NCT01475825 e estudo MICA ou NCT01598948)¹².

O resultado de quatro estudos Fase 3 foram publicados (NCT794664, NCT770146, NCT706849 e NCT694109), todos eles realizados com pacientes adultos por seis meses (com exceção do estudo NCT 694109 que teve duração de quatro anos). Esses estudos apresentaram um resultado de eficácia que avaliou a redução do LDL, variando de 28% a 36,9%¹⁴⁻¹⁷.

Os eventos adversos observados foram diversos, alguns mais frequentes e de menor gravidade como as reações no local da injeção e sintomas *flu-like*. Por outro lado, eventos adversos graves também foram observados e que, inclusive, acarretaram a descontinuação do tratamento, conforme descrito no quadro 2. Alguns estudos constataram mais eventos cardiovasculares no grupo que utilizou mipomersen quando comparados ao placebo, bem como esteatose hepática (ou acúmulo de gordura nas células do fígado)¹⁴⁻¹⁶. Observada em graus diferentes, dependendo dos critérios diagnósticos e associada a elevações nas enzimas hepáticas, a esteatose hepática pode representar um problema grave em pacientes com uso continuado do medicamento por vários anos, inclusive, podendo, em teoria, evoluir para cirrose hepática. O uso do medicamento deve ser acompanhado com controle estrito das enzimas hepáticas.

QUADRO 2 - Informações sobre eficácia e segurança¹⁴⁻¹⁷

ESTUDO	CONDIÇÃO	N	DESENHO	SEGURANÇA
McGowan, 2012 ¹⁴ NCT00794664	Hipercolesterolemia + doença coronariana sem aferese.	58	Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.	20,5% descontinuaram o medicamento devido a eventos adversos. Eventos adversos graves: 12,8% eventos cardíacos (IAM, angina (pectoris, instável e Prinzmetal), falha cardíaca, extrasístoles supraventricular e doença coronariana arterial); 20,5% aumento de ALT, 12,8% aumento de AST e 12,8% esteatose hepática. Eventos adversos comuns: 89,7% reações no local da injeção (dor, eritema, prurido); 46% sintomas <i>flu-like</i> .
Thomas, 2013 ¹⁵ NCT00770146	Hipercolesterolemia com fator de risco para doença coronariana.	158	Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.	42,9% descontinuaram o tratamento (45 do grupo mipomersen e nove placebos). Eventos adversos graves: uma morte em cada grupo (IAM seguido de falha aguda do fígado). 30,5% aumento de ALT (9,5% com ALT > 3 vezes o limite normal); 10,5% esteatose hepática. Eventos adversos comuns: 78% reação no local da injeção; 34% sintomas <i>flu-like</i> .
Stein, 2012 ¹⁶ NCT00706849	Hipercolesterolemia familiar heterozigótica + doença arterial coronariana.	124	Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.	7,2% descontinuaram o tratamento (seis do grupo mipomersen) devido a eventos adversos comuns e 3,5% (três do grupo mipomersen) devido ao aumento de ALT e AST. Eventos adversos graves: 7,2% eventos graves (câncer, arritmias, angina pectoris, IAM, dor no peito (cardíaco e não cardíaco), embolia pulmonar); 41% elevação de enzimas (6% com ALT > 3 vezes o limite superior); 4,9% esteatose hepática. Eventos adversos comuns: 92,8% reação no local da injeção; 49,4% sintomas <i>flu-like</i> .
Santos, 2015 ¹⁷ NCT00694109	Hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica Pacientes de três estudos (NCT00607373, NCT00706849 e NCT00794664).	141	Extensão (por quatro anos), aberto, comparado com placebo.	44% descontinuaram o tratamento (62 pacientes) por eventos adversos. Eventos adversos graves: 23% (33 pacientes), sendo que quatro pacientes tiveram glomerulonefrite membranosa, fibrilação atrial, apendicite e cólica biliar. 13% com ALT > 3 o limite superior. Eventos adversos comuns: 98% reação no local da injeção; 65% sintomas <i>flu-like</i> .

Legenda: IAM: infarto agudo do miocárdio; ALT: enzima hepática alanina aminotransferase; AST: enzima hepática aspartato aminotransferase.

PANORAMA DA TECNOLOGIA

QUADRO 3 - Pontos fortes e fracos da tecnologia

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> - Mipomersen tem o potencial de ser utilizado em combinação com estatinas⁴. - A Aférese LDL, a única terapia para obter > 50% de redução nos níveis de LDL-C em HFHo é inconveniente (sessões de 3 a 4h quinzenalmente), dispendiosa e associada a várias complicações e à dificuldade de acesso. - A indicação em bula para a administração do medicamento é semanal⁴. - Não foi reportada a ocorrência de rabdomiólise (destruição muscular associada ao uso de estatinas) nos estudos clínicos, o que poderia permitir o uso em pacientes intolerantes a estatinas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de danos ao fígado, em especial esteatose hepática com risco de evolução para cirrose. A bula recomenda a interrupção se a eficácia não for alcançada em seis meses, devido às preocupações com hepatotoxicidade. Além disso, há a necessidade de monitorização regular das enzimas hepáticas (ALT e AST)⁴. - O mipomersen não foi aprovado na Europa, devido ao potencial de o medicamento causar danos hepáticos³. - Nos EUA, a bula contém advertência relativa às preocupações de segurança pela hepatotoxicidade, resultando em acesso apenas através de um programa REMS e uma exigência de monitorização da função hepática⁴. - A eficácia não está bem estabelecida. Apenas um estudo fase 3 foi concluído com resultados publicados¹³. - O desfecho clínico relevante para o tratamento de hiperlipidemia é a redução de eventos cardiovasculares como infarto, AVC e óbitos. No entanto, tais eventos não foram considerados como desfechos primários nem como desfechos secundários nos estudos clínicos. - O perfil de segurança pode ser aceitável em pacientes graves com poucas alternativas, mas inadequado numa população mais ampla de pacientes hipercolesterolémicos. - Dificuldades para ajuste de dose para controle dos efeitos colaterais. - Houve aumento nos eventos cardiovasculares graves em estudos com pacientes com HFHe e HFHo^{13, 14, 17}. - Não é indicada para o uso em conjunto com aférese plasmática. - Não há informações a respeito da segurança do uso do medicamento acima de 24 meses de tratamento. - O único estudo Fase 3 concluído com resultados publicados foi financiado pela fabricante do medicamento mipomersen, Genzyme Corporation e pela ISIS Pharmaceuticals¹³.

Fonte: Elaboração própria.

REFERÊNCIAS

- 1 THOMSON REUTERS CORTELLIS. **Site**. Disponível em: <<https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com>>. Acesso em: 14 jul. 2016.
- 2 UPTODATE. **Site**. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 14 jul. 2016.
- 3 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Assessment report Kynamro**. 2013. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002429/human_med_001622.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 14 jul. 2016.
- 4 UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Drugs@FDA. FDA Approved Drug Products**. Silver Spring, 2016. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo>. Acesso em: 14 jul. 2016.
- 5 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos**. 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos>>. Acesso em: 14 jul. 2016.
- 6 UPTODATE. **Inherited disorders of LDL-cholesterol metabolism**, 2016. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-ldl-cholesterol-metabolism?source=search_result&search=mipomersen&selectedTitle=5~6>. Acesso em: 7 jul. 2016.
- 7 PERAK, A. M. et al. Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. **Circulation**, Dallas, v. 134, n. 1, p. 9-19, 2016.
- 8 PEREIRA, A. I. Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 99, n. 2, p. 1-28, 2012. Supl. 2.
- 9 ORPHANET. **Site**. Disponível em: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_ListOrphanDesignation.php?lng=PT>. Acesso em: 22 set. 2016.
- 10 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use**. London, 2014. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2015.
- 11 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Pesquisa Clínica, Medicamentos**. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em: 15 jul. 2015.
- 12 CLINICAL TRIALS. **Find studies:**“mipomersen”. Bethesda, 2015. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mipomersen&Search=Search>>. Acesso em: 22 set. 2016.
- 13 RAAL, F. J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 375, n. 9719, p. 998-1006, 2010.
- 14 MCGOWAN, M. P. et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. **PloS One**, San Francisco, v. 7, n. 11, 2012.

15 THOMAS, G. S. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 62, n. 23, p. 2178-2184, 2013.

16 STEIN, E. A. et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. **Circulation**, Dallas, v. 126, n. 19, p. 2283-2292, 2012.

17 SANTOS, R. D. et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. **European Heart Journal**, Oxford, v. 36, n. 9, p. 566-575, 2015.



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

