



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Lomitapida para
o tratamento de
hipercolesterolemia
familiar homozigota**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

Lomitapida é um agente modificador dos lipídios, cujo mecanismo consiste em bloquear a ação da proteína microssomal de transferência de triglicerídeos.

Indicação

Tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigota.

Pergunta

A lomitapida é eficaz no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigota?

Métodos

Buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

Resultados

A partir de um total de nove referências, foi realizada a leitura completa de cinco artigos e, então, selecionada uma revisão sistemática com metanálise como fonte de informação sobre a eficácia da lomitapida no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigota. A lomitapida reduziu os níveis do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), colesterol total, apolipoproteína B (apoB) e triglicerídeos com ou sem outra terapia hipolipemiante, incluindo aférese. O uso prolongado de lomitapida foi associado a um risco aumentado de progressão para esteato-hepatite e fibrose.

Conclusão

A lomitapida melhorou a maioria dos parâmetros lipídicos e os distúrbios gastrointestinais foram o evento adverso mais comum. Os possíveis benefícios da lomitapida devem ser avaliados quanto aos seus possíveis efeitos colaterais a longo prazo.

Contexto

A hipercolesterolemia familiar homozigota é uma doença genética caracterizada por disfunção de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis marcadamente elevados de LDL-colesterol (LDL-C) e aterosclerose prematura⁽¹⁾. A frequência da hipercolesterolemia familiar na sua forma heterozigótica é de cerca de 1:500 indivíduos, sendo muito rara na forma homozigótica, em que se estima uma frequência de 1:1.000.000 indivíduos afetados⁽²⁾.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é um problema de saúde mundial reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Estima-se que no mundo todo existam mais de 10.000.000 indivíduos portadores de HF; no entanto, menos de 10% destes têm diagnóstico conhecido de HF, e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante⁽³⁾.

Sinais clínicos, como a presença de algum grau de arco corneal, ocorrem em 50% dos indivíduos com hipercolesterolemia familiar entre 31-35 anos. Já o arco corneal completo está presente em 50% dos portadores de hipercolesterolemia familiar aos 50 anos⁽⁴⁾. Não existe, no entanto, correlação

entre o grau do arco corneal e as manifestações de doença arterial coronariana. Espessamento dos tendões ocorre em 63% dos portadores da doença; alterações na ecogenicidade dos tendões estão presentes em 90% dos portadores de hipercolesterolemia familiar; xantomas são detectados em 68% dos portadores de hipercolesterolemia familiar com mutações do gene receptor de LDL ⁽⁵⁾.

Os pacientes portadores da hipercolesterolemia familiar geralmente são pouco responsivos às terapias convencionais de redução de lipídios que aumentam a expressão do receptor de LDL. A lomitapida inibe a proteína de transferência de triglicerídeos microssomais. Esta enzima transfere triglicerídeos para apoB, resultando em aumento da produção de quilomícrons nos enterócitos e na produção aumentada de colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) em hepatócitos ⁽¹⁾. Desta forma, o objetivo desta revisão de resposta rápida foi avaliar a eficácia da lomitapida e fornecer orientações aos tomadores de decisão.

Registro da tecnologia na Anvisa

O medicamento lomitapida não é comercializado no Brasil em razão da ausência de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Pergunta

A lomitapida é eficaz no tratamento de pacientes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar homozigota?

P: Pacientes com diagnóstico confirmado de hipercolesterolemia familiar homozigota

I: Lomitapida

C: Nenhum tratamento

O: Variação média do percentual de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram consideradas elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, cujo delineamento da avaliação incluiu um grupo de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota, tratados com lomitapida *versus* nenhum tratamento. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português. Nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta. A seleção da evidência priorizou os estudos mais recentes, com maior número de detalhes e com melhor delineamento metodológico.

Definição da estratégia e realização das buscas

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 28 de novembro de 2017, conforme estratégia baseada nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed	(lomitapide)AND(((("randomized"[tiab]or"randomised"[tiab]or "systematic review"[ti] or cochrane)))	7	1
The Cochrane Library	"Hyperlipoproteinemia Type II" AND lomitapide	2	0
NICE Evidence Search	"Hyperlipoproteinemia Type II" AND lomitapide	0	0
TOTAL		9	1

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificados nove artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumo, oito artigos foram excluídos por não serem relevantes, duplicados ou não se adequarem ao objetivo proposto. Um estudo foi selecionado para compor esta revisão de resposta rápida ⁽⁶⁾, cujo objetivo foi avaliar a eficácia da lomitapida no tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigota.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da revisão sistemática foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) e está apresentada na Tabela 3.

Evidências

As características e o sumário da evidência selecionada estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Liu <i>et al.</i> , (2017) ⁽⁶⁾	Avaliar sistematicamente a eficácia da lomitapida.	Revisão sistemática com metanálise.	<p>Sete estudos demonstraram a eficácia da lomitapida em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.</p> <p>No estudo de Cuchel <i>et al.</i> [15], pacientes que receberam lomitapida (dose mediana de 40 mg/dia) tiveram uma redução de 50% no colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), 35% de redução no colesterol total, 49% de redução na apolipoproteína B (ApoB) e 45% de redução nos triglicérides; o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) também reduziu em 12%, com uma redução correspondente na apolipoproteína A-1 (ApoA-1) de 14%.</p> <p>Em outro estudo de Cuchel <i>et al.</i>, seis pacientes receberam lomitapida em 4 doses crescentes de 0,03, 0,1, 0,3 e 1,0 mg/kg/dia, durante 4 semanas. A lomitapida reduziu a concentração de LDL-C em 4-51%, ApoB em 10-56% e triglicérides em 4-65%. O HDL-C e a ApoA-1 diminuíram ligeiramente em 2% e 6%, respectivamente, com uma dose máxima de lomitapida de 1 mg/kg/dia.</p> <p>No estudo de Yahya <i>et al.</i>, quatro pacientes em uso de outra terapia hipolipemiante, incluindo aférese, foram submetidos à titulação com lomitapida (dose máxima variando de 10 a 30 mg/dia). A lomitapida diminuiu os níveis de LDL-C e ApoB de maneira dose-dependente (as diminuições variaram de 34 a 89% e de 42 a 89%, respectivamente), os níveis de triglicérides (78-30%). A frequência de LDL-aférese de um paciente foi marcadamente reduzida durante o tratamento com lomitapida. HDL-C e ApoA-1 também diminuíram em resposta ao tratamento com lomitapida (reduções variaram de 11 a 34% e de 6 a 40%, respectivamente).</p>	Várias limitações devem ser observadas. Primeiro, alguns estudos não publicados de bases de dados de medicamentos ou websites relacionados não foram incluídos na pesquisa, o que pode ter produzido viés de publicação. Em segundo lugar, o pequeno número de estudos significa que apenas alguns pacientes foram incluídos. Terceiro, a maioria desses estudos relatou apenas a eficácia a curto prazo da lomitapida.	Score AMSTAR: 8/11

Continua



Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Liu <i>et al.</i> , (2017) ⁽⁶⁾			<p>No relato de caso de Alonso <i>et al.</i>, o paciente experimentou uma redução adicional de 54% no LDL-C e uma redução de 66% nos triglicérides quando a lomitapida foi aumentada de 5 para 20 mg/dia nos 6 meses iniciais.</p> <p>No estudo de Roeters van Lennep <i>et al.</i>, a lomitapida reduziu os níveis de LDL-C de 35% a 73%.</p> <p>No estudo de Stefanutti <i>et al.</i>, a dose de lomitapida variou de 5 a 60 mg/dia. A lomitapida reduziu o LDL-C em 50% em três pacientes; nenhuma outra alteração na lipoproteína foi relatada. A dose mínima (5 mg/dia) não mostrou efeito satisfatório na redução de lipídios em um paciente.</p> <p>No estudo de Kolovou <i>et al.</i>, dois pacientes em uso de lomitapida sofreram uma redução nos níveis de LDL-C de 50% (lomitapida 10 mg/dia), além de outras terapias hipolipemiantes, incluindo aférese de lipoproteínas.</p>		

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Liu <i>et al.</i> , (2017) ⁽⁶⁾	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	S	8

Legenda: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Os estudos da revisão sistemática que avaliaram a terapia com lomitapida incluíram um ensaio clínico randomizado, três estudos com um único braço e cinco relatos de casos. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a lomitapida reduziu os níveis de LDL-C, colesterol total, apolipoproteína B e triglicerídeos com ou sem outra terapia hipolipemiante, incluindo aférese. Os estudos mostraram também uma redução no colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e na apolipoproteína A-1 (ApoA-1). O uso prolongado de lomitapida foi associado a um risco aumentado de progressão para esteato-hepatite e fibrose.

Conclusão

A lomitapida melhorou a maioria dos parâmetros lipídicos e os distúrbios gastrointestinais foram o evento adverso mais comum. Os possíveis benefícios da lomitapida devem ser avaliados quanto aos seus possíveis efeitos colaterais a longo prazo.

Referências

1. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129:1022-1032.
2. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (editors). *The metabolic bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 1215-50.
3. WorldHealthOrganization. Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a WHO consultation. Paris: WHO: Human Genetic Programme; 1997 October. (Report No. WHO/HGN/FH/CONS/98.7)
4. Winder AF, Jolleys JC, Day LB, Butowski PF. Corneal arcus, case finding and definition of individual clinical risk in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet*. 1998;54(6):497-502.
5. Koivunen-Niemelä T, Alanen A, Viikari J. Sonography of the Achilles tendon in hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 1993;234(4):401-5.
6. Efficacy and Safety of Lomitapide in Hypercholesterolemia. Liu X, Men P, Wang Y, Zhai S, Zhao Z, Liu G. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Aug;17(4):299-309. doi: 10.1007/s40256-017-0214-7. Review.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernando Zanghelini

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

Telefone: (061) 99655-5723 – fernandozanghelini@gmail.com

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)