



MEC
SECRETARIA DE
EDUCAÇÃO SUPERIOR

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Evkeeza™: nova perspectiva para o tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica em crianças

Renan Morgan Kyrillos Reis

João Pessoa, PB
2023

Justificativa

Medicamento foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 22/03/2023 para crianças maiores de 5 anos

Saúde

FDA aprova remédio para controle do colesterol em crianças pequenas



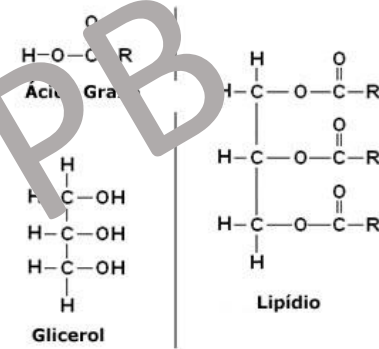
FONTE: FDA

O Evkeeza é o primeiro medicamento aprovado para tratar crianças menores de 10 anos com doença ultra rara que aumenta o colesterol LDL

EVKEEZA é o primeiro e único inibidor ANGPTL3 aprovado pela FDA para reduzir o LDL-C e outras lipoproteínas independentemente de Receptor de LDL ativo

Introdução

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica



FONTE: PEBMED

- ❖ Tipo de dislipidemia genética
- ❖ Forma genética monogênica de hipercolesterolemia, herdada de maneira autossômica dominante.
- ❖ Tem como característica principal concentração sérica elevada das lipoproteínas de baixa densidade, resultado de transtornos de remoção de LDL-c da circulação.
- ❖ É categorizada em heterozigótica e homozigótica.
- ❖ Forma homozigótica é a mais rara e é grave.



Homozigoto AA



Heterozigoto Aa



Homozigoto aa

FONTE: PEBMED

Histórico

Séc.
XVIII

Primeira observação sobre a doença foram feitas pelo patologista Harbitz, quando relatou casos de morte súbita em portadores de xantomas

1938

Müller descreveu a HF e observou que hipercolesterolemia, xantomas e manifestações de DAC eram achados comuns em algumas famílias e herdados como um traço dominante.

1972
-
1989

Brown e Goldstein elucidaram a complexa via da síntese endógena do colesterol e identificaram o defeito na internalização da lipoproteína de baixa densidade (LDL) ligada ao seu receptor. O gene do receptor da LDL foi clonado e mapeado no braço curto do cromossomo 19 sendo então denominado gene LDLR.

Epidemiologia

Nos público geral:

- Incidência aproximada de 1:200–300 indivíduos na forma heterozigótica
- Incidência aproximada 1:250.000 a 1.000.000 na forma homozigótica
- Prevalência atual de HF na população geral é de 1:311



FONTE: FLATICON

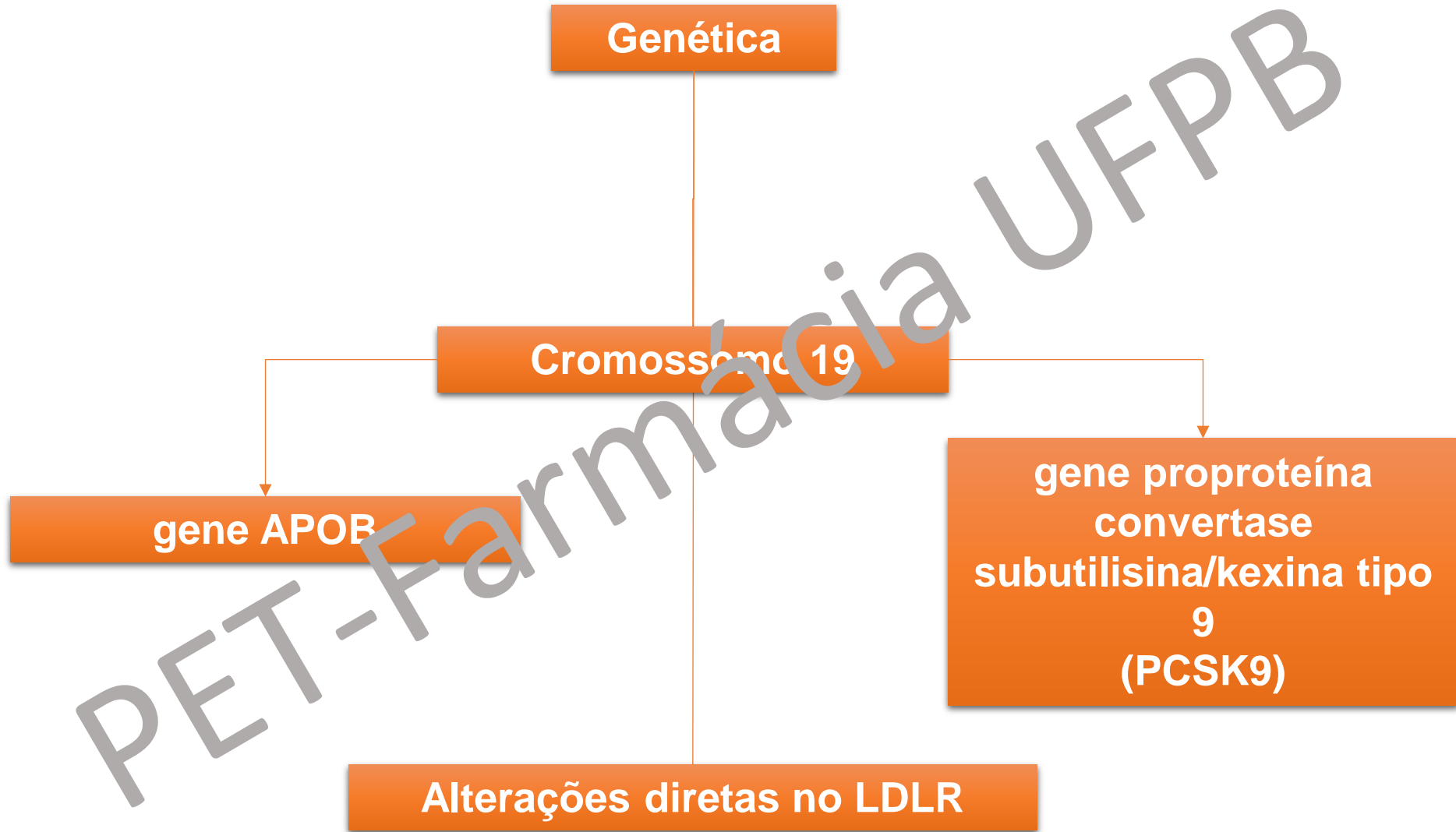
No Brasil:

- No Brasil quase 130.000 pessoas com HF são internadas por DAC, por ano.
- Prevalência de 1:263 indivíduos.

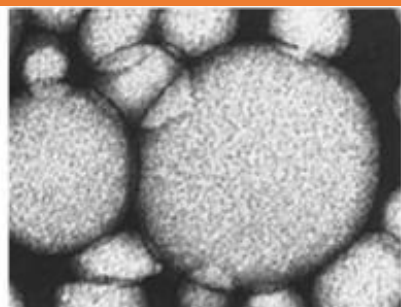


FONTE: FLATICON

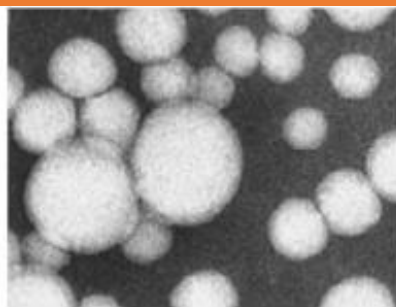
ETIOLOGIA



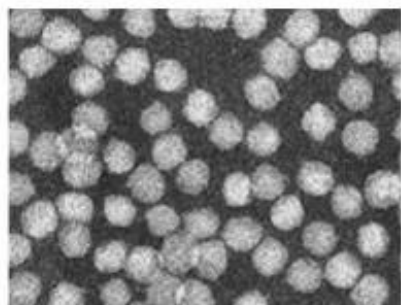
Fisiologia



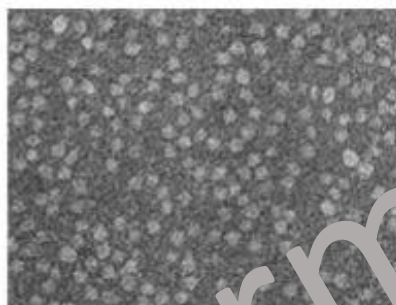
Quilomicrons (×60,000)



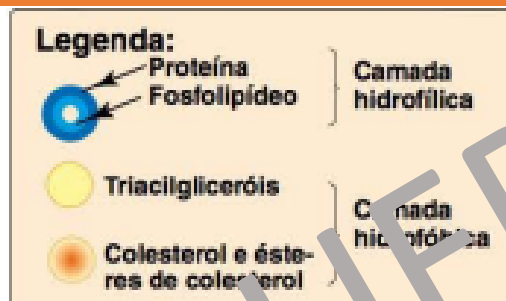
VLDL (×180,000)



LDL (×180,000)



HDL (×180,000)



10% exógeno (Dieta)
90% endógeno (Fígado)

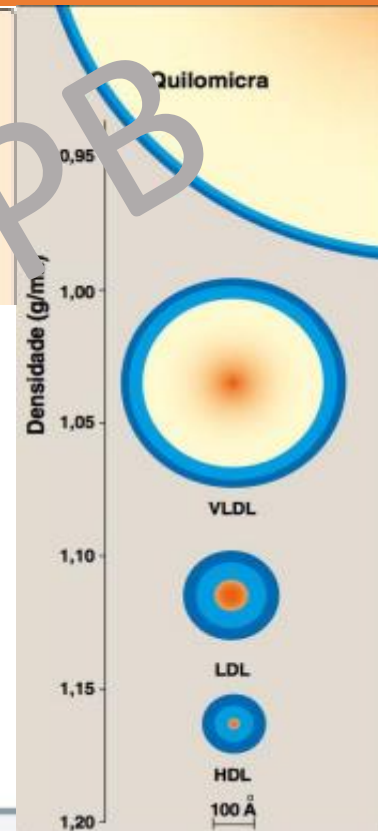
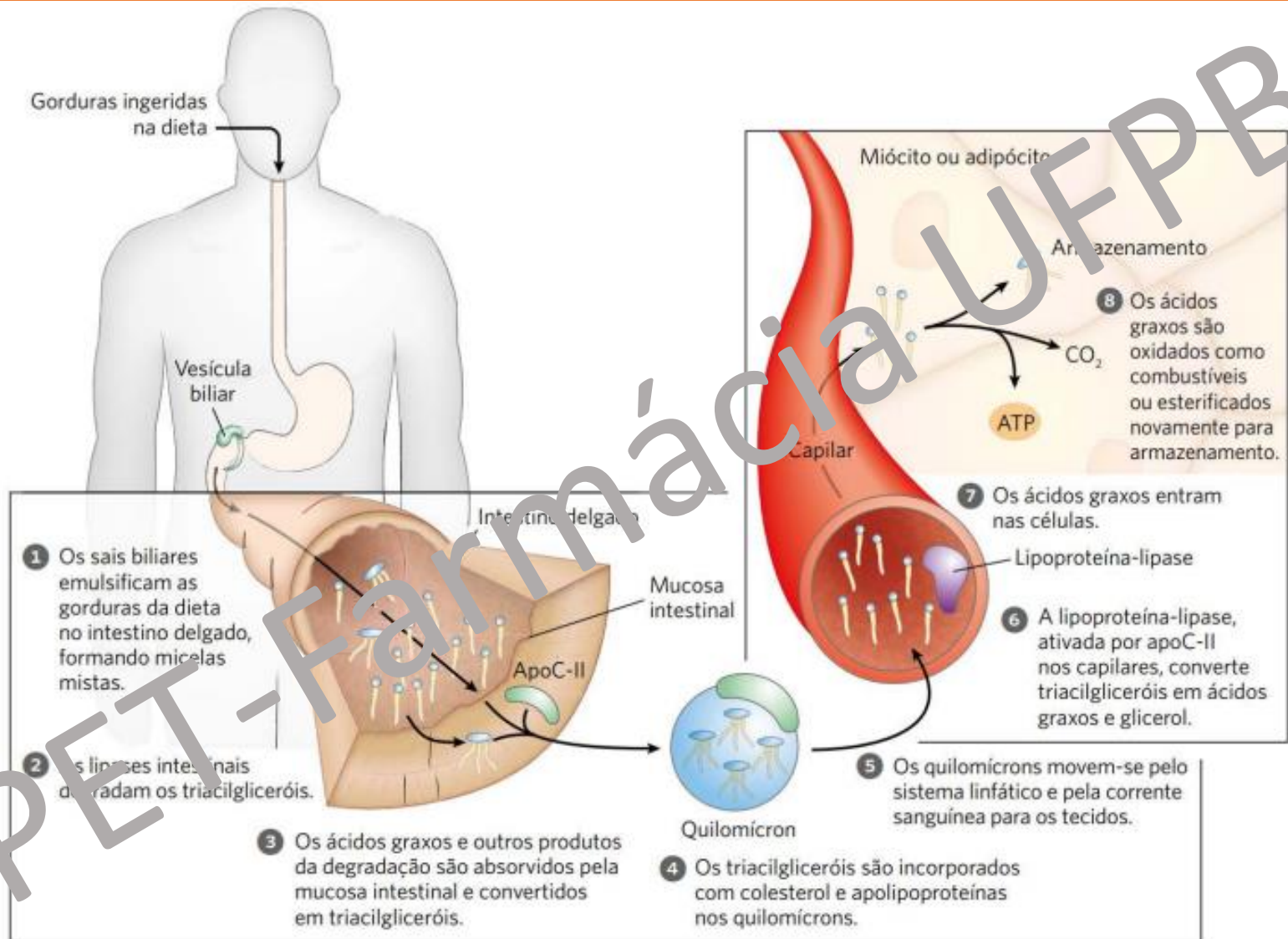


TABELA 21-1 Principais classes de lipoproteína plasmáticas humanas: algumas propriedades

Lipoproteína	Densidade (g/mL)	Composição (% do peso)				
		Proteína	Fosfolípídeos	Colesterol livre	Ésteres de colesterol	Triacilgliceróis
Quilomicrons	< 1,006	2	9	1	3	85
VLDL	0,95-1,006	10	18	7	12	50
LDL	1,006-1,063	23	20	8	37	10
HDL	1,063-1,210	55	24	2	15	4

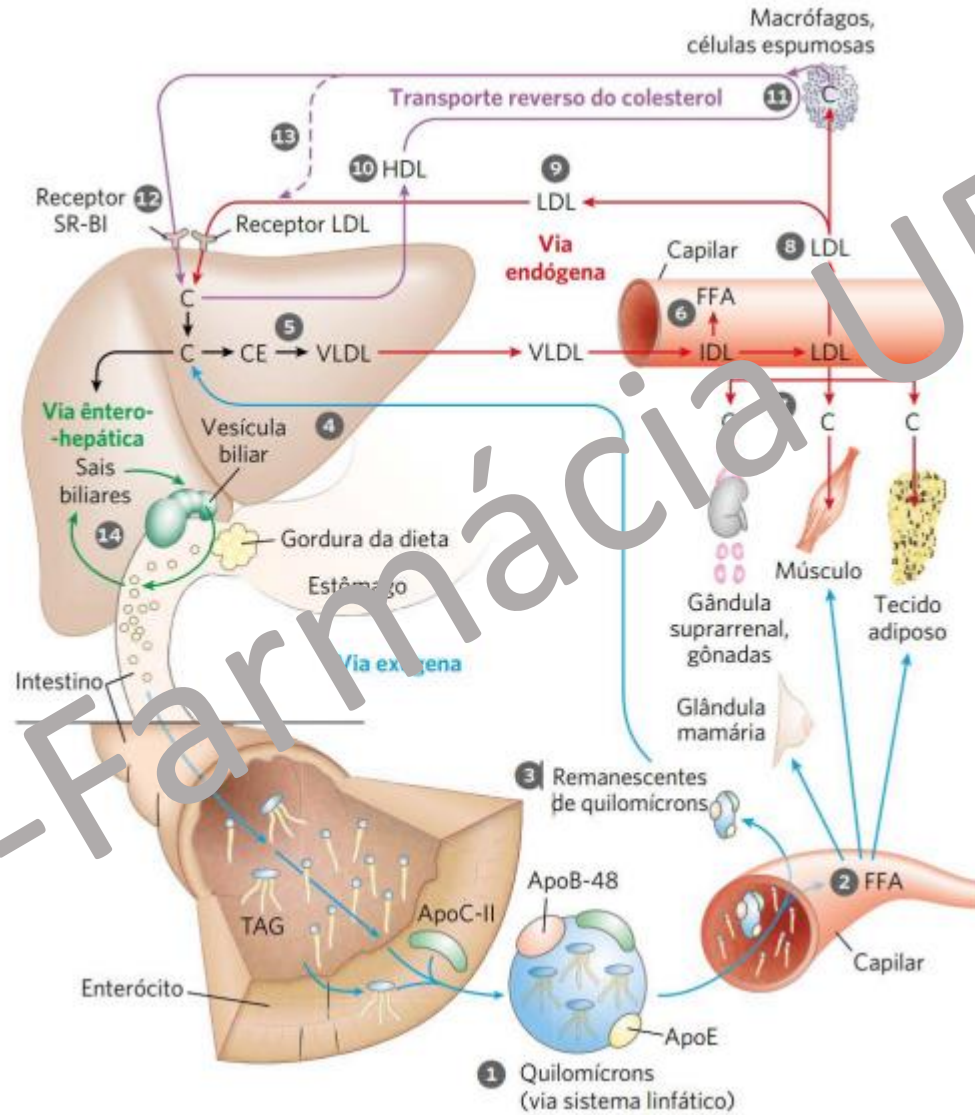
$$D \uparrow = \frac{P \uparrow}{L \downarrow}$$

Fisiologia

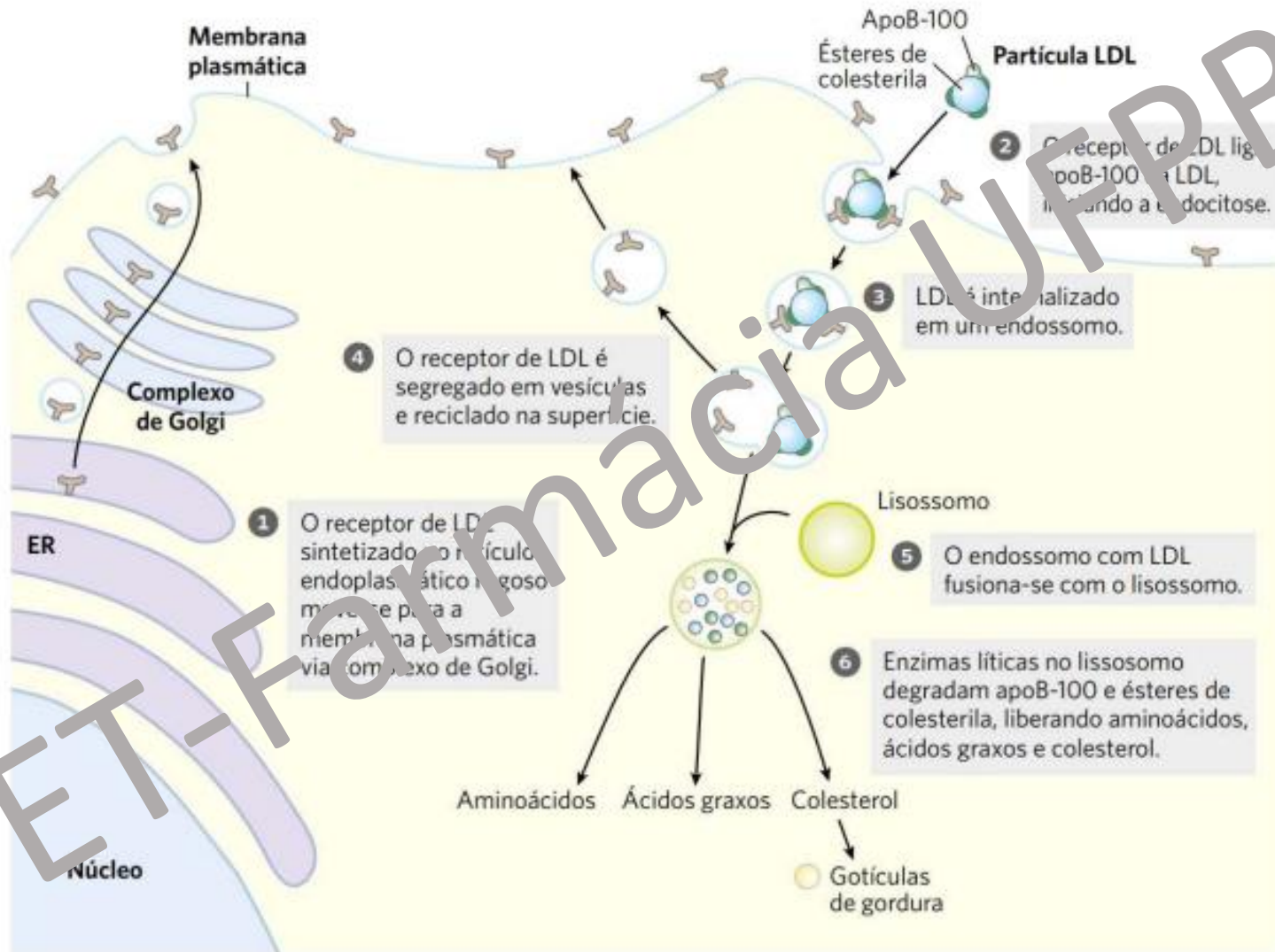


Fisiologia

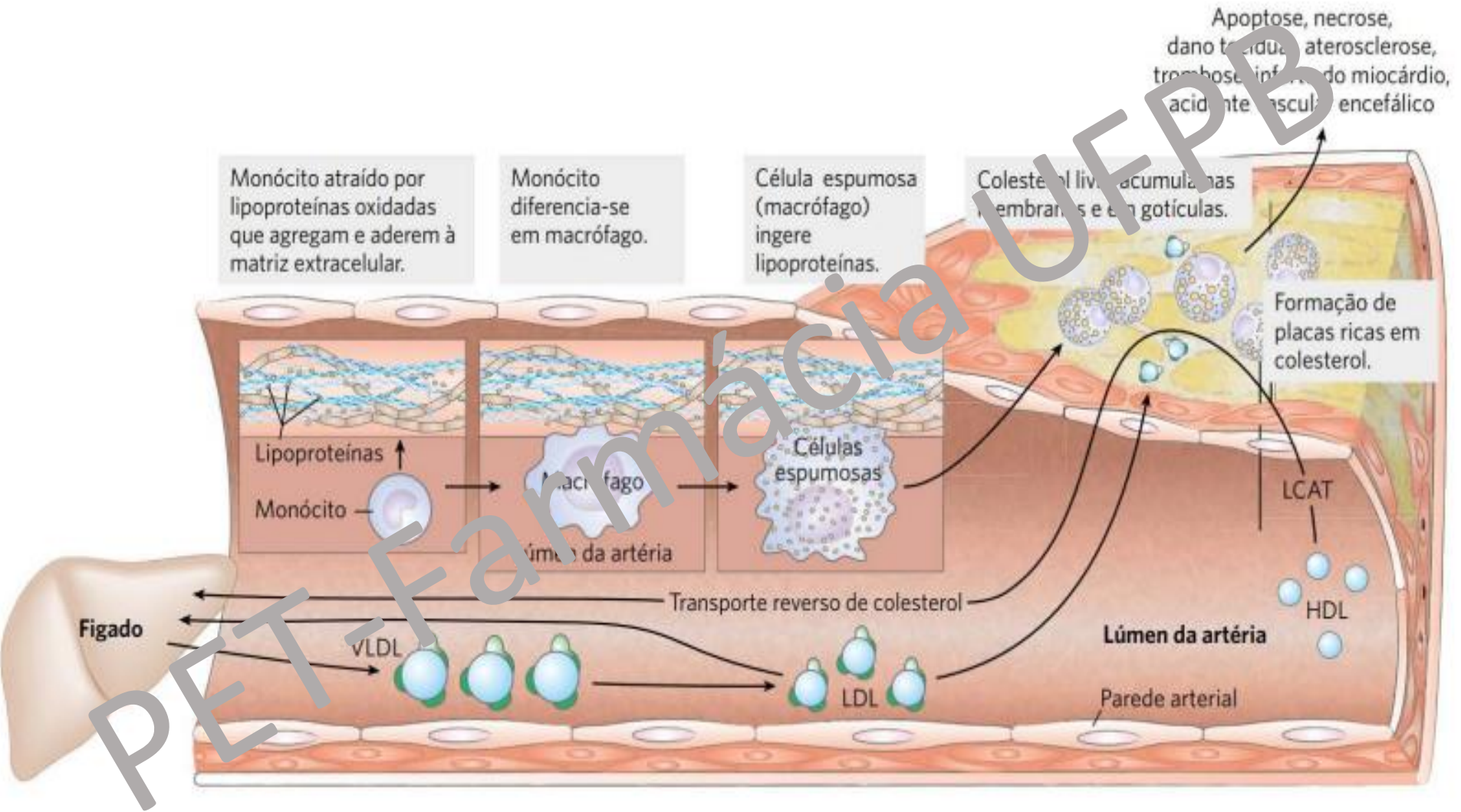
- A ANGPTL3



Fisiologia



Fisiopatologia



Manifestações Clínicas

Assintomática



Manifestações dermatológicas e oculares:

(A) Xantoma tendinoso falangeano;

(B) Xantoma tendinoso no cotovelo;

(C) Xantoma no tendão de Aquiles;

(D) Arco corneano

Diagnóstico

Os critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da HF são arbitrários e baseiam-se nos seguintes dados:

- ✓ Sinais clínicos de depósitos extravasculares de colesterol
- ✓ Taxas elevadas de LDL-c ou colesterol total no plasma
- ✓ História familiar de hipercolesterolemia e/ou doença aterosclerótica prematura
- ✓ Identificação de mutações e polimorfismos genéticos que favoreçam o desenvolvimento da HF.
- ✓ No Brasil é utilizado o critério Dutch MEDPED de diagnóstico.
- ✓ Desde 2017 os laudos laboratoriais destacam valores de colesterol total ≥ 310 mg/dl em adultos e ≥ 230 mg/dl em crianças e adolescentes como sugestivos de HF.



Diagnóstico

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de HF heterozigótica com base nos critérios da Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED)⁶¹

Parâmetro	Pontuação
História familiar	
Parente de primeiro grau portador de doença vascular/coronariana prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos) OU Parente adulto com colesterol total > 290 mg/dl*	1
Parente de primeiro grau portador de xantoma tendíneo e/ou arco corneano OU Parente de primeiro grau < 16 anos com colesterol > 260 mg/dl*	2
História clínica	
Paciente portador de doença coronariana prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos)	2
Paciente portador de doença cerebral ou periférica prematura (homens com menos de 55, mulheres com menos de 60 anos)	1
Exame físico	
Xantoma tendíneo	6
Arco corneano < 45 anos	4
Níveis de LDL-c (mg/dl)	
≥ 330	8
250 a 329	5
190 a 249	3
155 a 189	1
Análise de DNA	
Presença de mutação funcional no gene do receptor de LDL, Apo B-100 ou PCSK9*	8
Diagnóstico de HF	
Certeza se	> 8
Provável se	6 a 8
Possível se	3 a 5

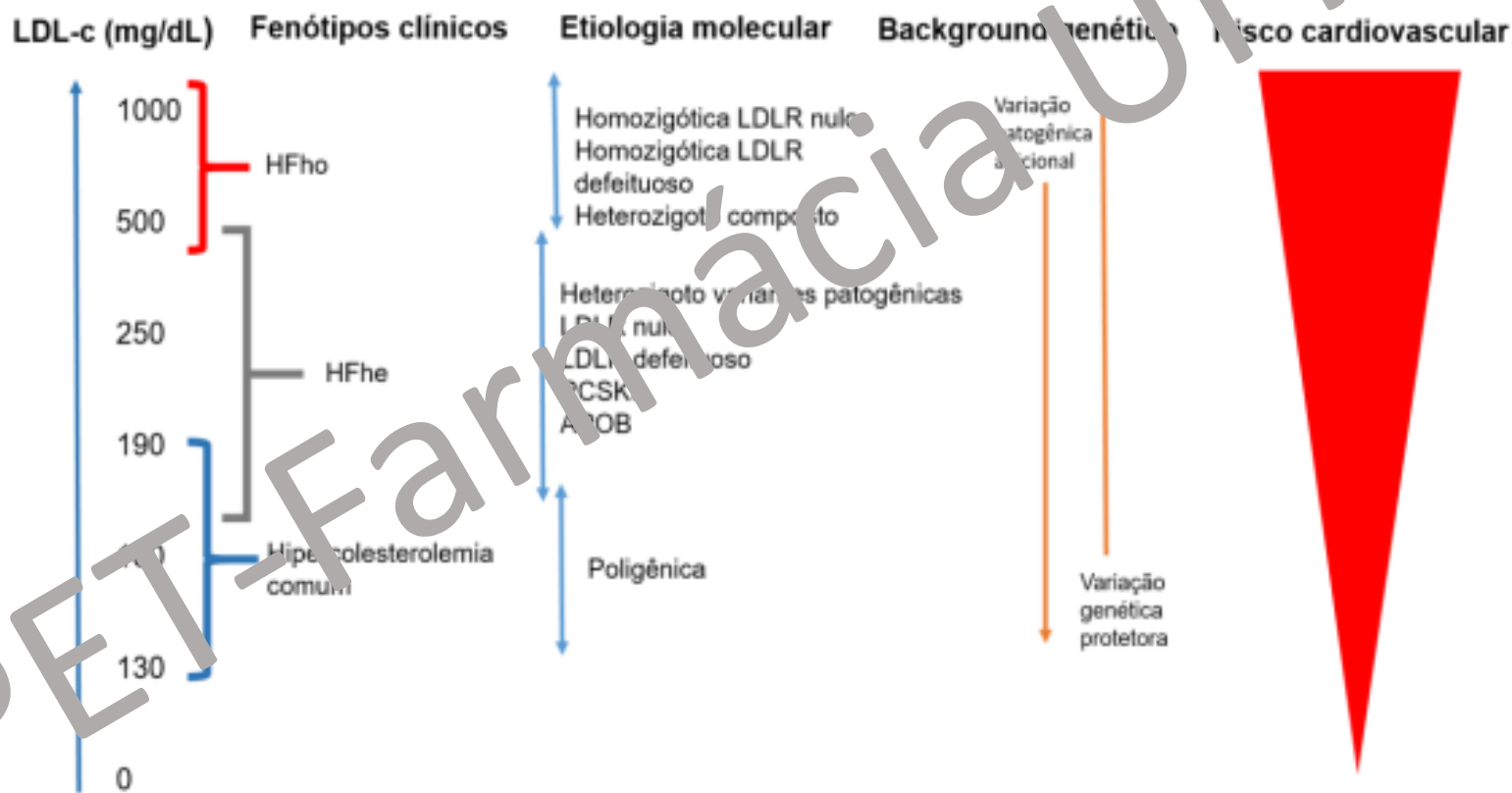
* Modificado de Dutch Lipid Clinic Network, adotando um critério do Simon Broome Register Group.⁶² LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; DNA: ácido desoxirribonucleico; HF: hipercolesterolemia familiar.

Diagnóstico

Rastreamento em cascata genética

Espectro de fenótipos de hipercolesterolemia familiar

Ensaio *in vitro* de fibroblastos



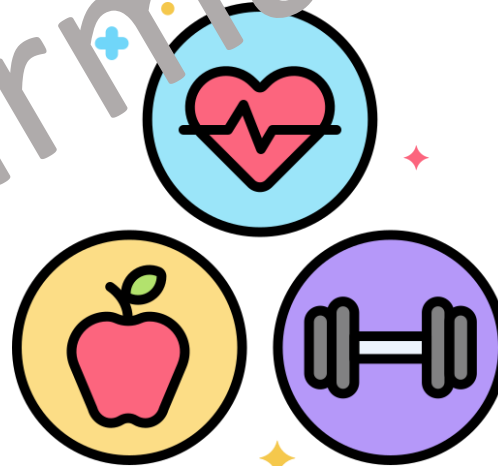
Tratamento

Melhora da qualidade de vida

Diminuição de no mínimo 50% dos níveis de LDL

Atividade Física regular

Alimentação adequada



FONTE: FLATICON

Tratamento

Farmacológico

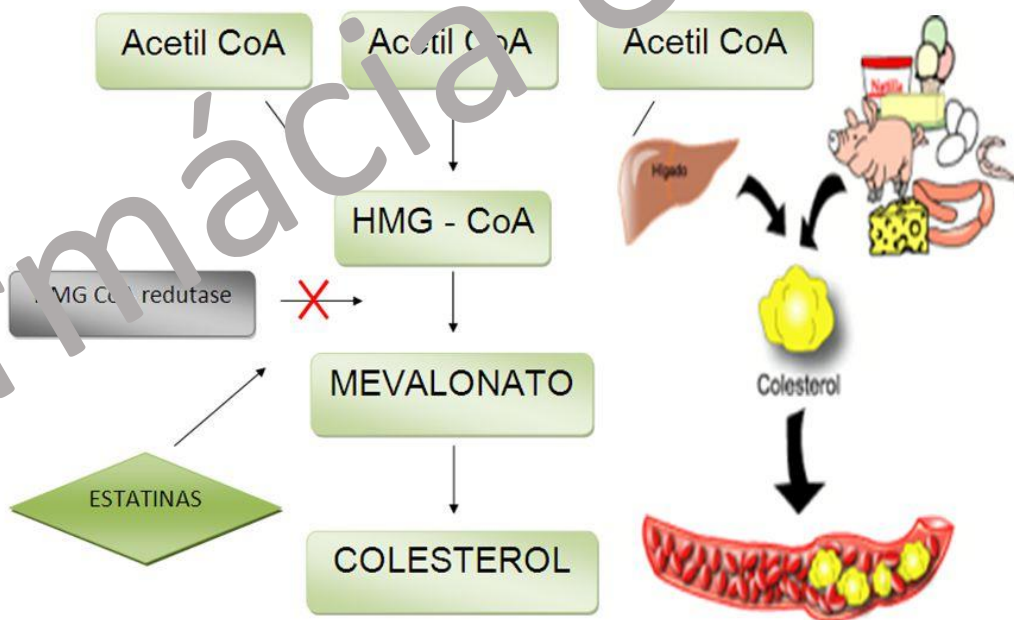
Estatinas



FONTE: Vipiarma

Atorvastatina

ESTATINAS Mecanismo



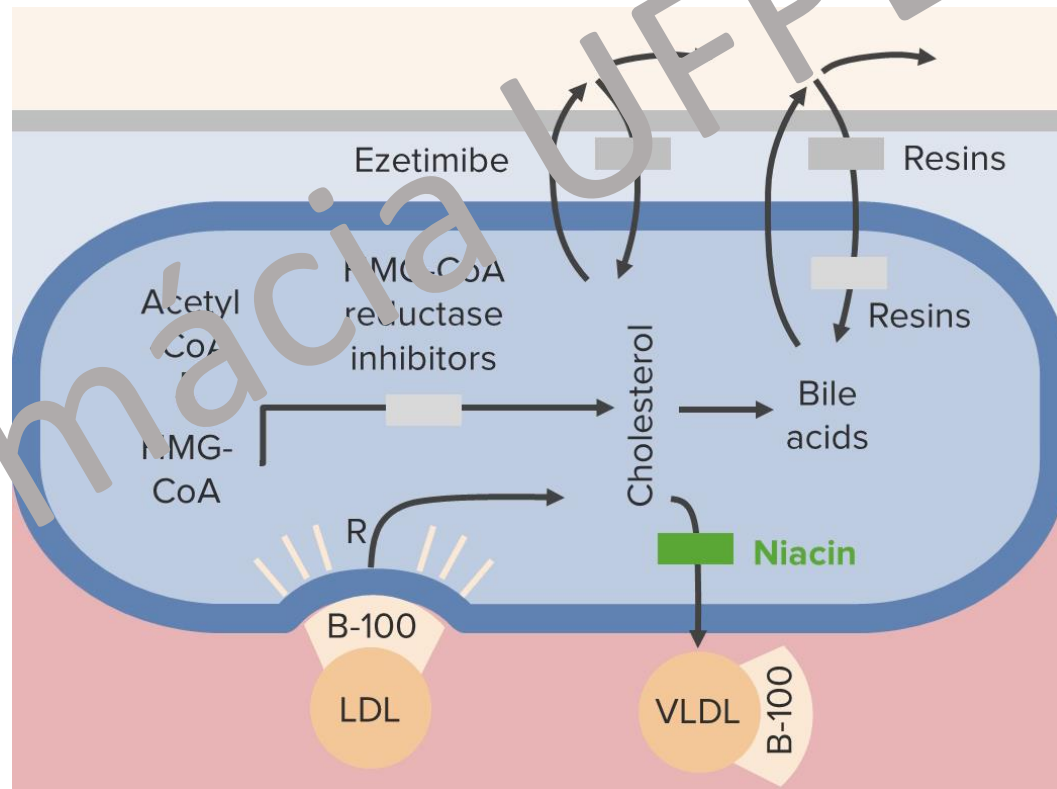
- ↑ transcrição e expressão do gene do receptor de LDL
- ↑ receptores funcionais no hepatócito

Tratamento

Farmacológico

Ezetimiba

FONTE: DRUGS.COM



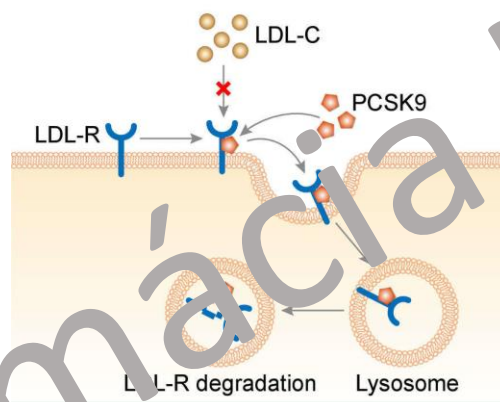
- ↑ transcrição e expressão do gene do receptor de LDL
- ↑ receptores funcionais no hepatócito

Tratamento

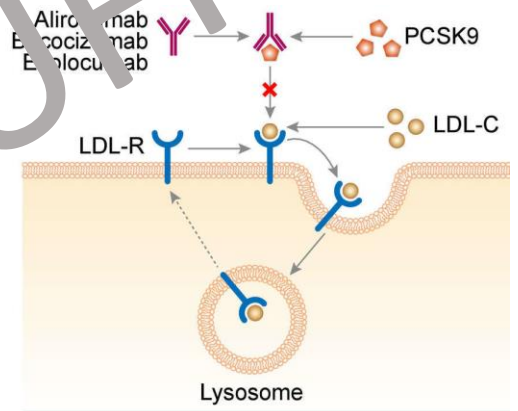
Farmacológico

Inibidores de PCSK9

FONTE: DRUGS.COM



Physiology of PCSK9



Mechanism of action of anti-PCSK9 mAb

Abbreviations
PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin type 9
LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol
LDL-R: low-density lipoprotein receptor
mAb: monoclonal antibody

Atorvastatina

- ↑ transcrição e expressão do gene do receptor de LDL
- ↑ receptores funcionais no hepatócito

Tratamento

Evincumab-dgnb

- um anticorpo monoclonal totalmente humano que funciona ligando-se e bloqueando a função da angiopoietina-like 3 (ANGPTL3). Evkeeza é o primeiro inibidor de ANGPTL3 aprovado pela FDA.
- Indicação:** adjuvante a outras terapêuticas de diminuição do colesterol associado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 5 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH).
- Apresentação:** 8 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro do tipo 1 transparente e de 20 ml com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma cápsula de fecho com uma aba destacável contendo 1200 mg de evincumab.
- Composição:** Cada frasco para injetáveis contém 345 mg de evincumab em 2,3 ml de concentrado ou 1200 mg de evincumab em 8 ml de concentrado.



FONTE: EMPR

Tratamento

Evinacumab-dgnb

- **Composição:** Os outros componentes são prolina, cloridrato de arginina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, histidina e água para preparações injetáveis.
- **Posologia:** A dose recomendada é de 15 mg/kg administrada por perfusão intravenosa ao longo de 60 minutos uma vez por mês (a cada 4 semanas).
- **Propriedades físicas e organolépticas:** Solução clara a levemente opalescente e livre de partículas visíveis.
- **Contraindicação:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- **Interações medicamentosas:** Não foram realizados estudos de interação. Não foram observados mecanismos de interação entre o evinacumab e outros medicamentos hipolipemiantes.



Tratamento

Evinacumab-dgnb

- **Reações adversas:** As reações adversas que ocorrem mais frequentemente são nasofaringite (13,7%), estado gripal (7,7%), tonturas (6,0%), dor de cabeça (5,1%) e náuseas (5,1%). A reação adversa mais grave é anafilaxia (0,9%).
- **Farmacocinética:**
 - **Distribuição-** O evinacumab é administrado por via intravenosa aos doentes com HoFH. Com base em modelação de farmacocinética (PK) populacional, no final da perfusão em estado estacionário, a $C_{máx.}$ é de 639 ± 137 mg/l após uma dose de 15 mg/kg a cada 4 semanas. A razão de acumulação é de 2. A concentração mínima em estado estacionário é de $241 \pm 96,5$ mg/l.
 - **Distribuição -** O volume total de distribuição estimado pela análise de PK populacional num indivíduo típico com um peso de 74,1 kg foi de aproximadamente 4,8 l e é proporcional ao peso corporal, indicando que o evinacumab é distribuído primariamente no sistema vascular.

Tratamento

Evinacumab-dgnb

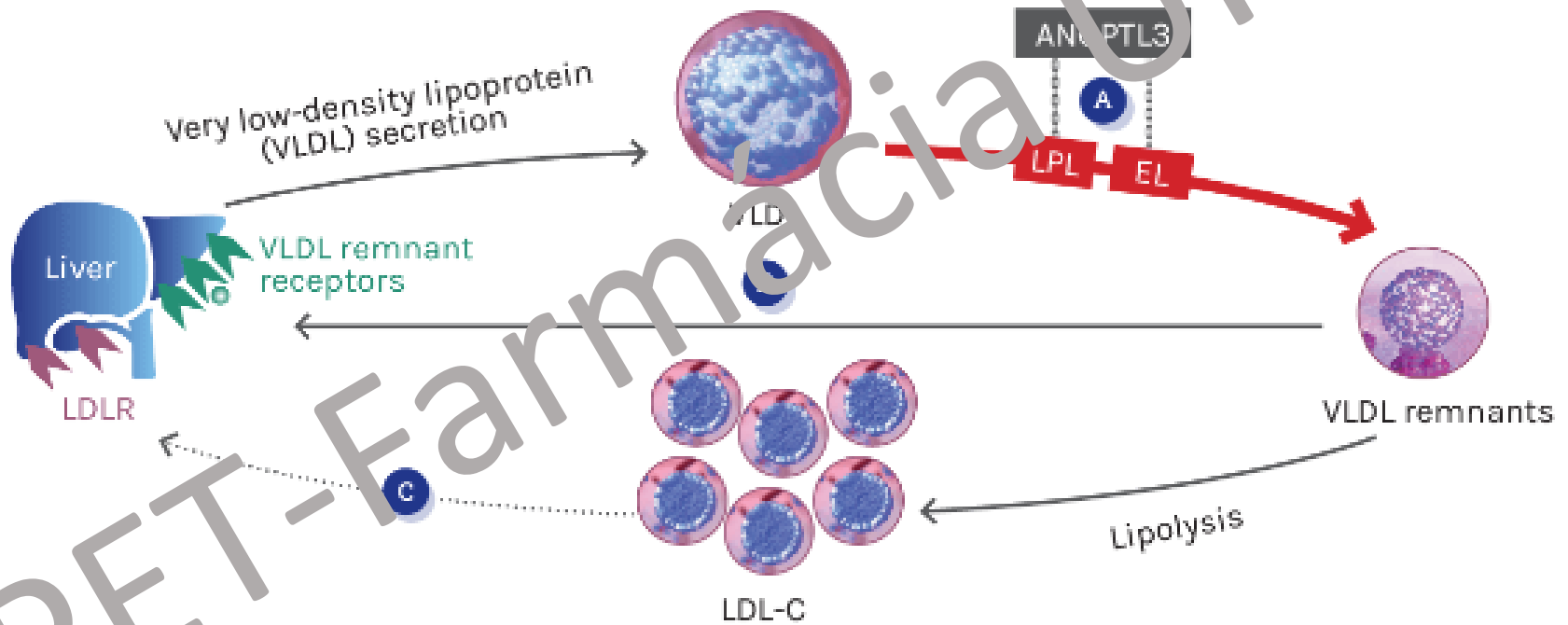
▪ Farmacocinética:

- **Biotransformação**- Os estudos de metabolismo específico não foram realizados porque o evinacumab é uma proteína. Tratando-se de um anticorpo IgG4 monoclonal humano, espera-se que o evinacumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma forma que as IgG endógenas.
- **Eliminação** – Via proteolítica.

Tratamento

Evinacumab-dgnb

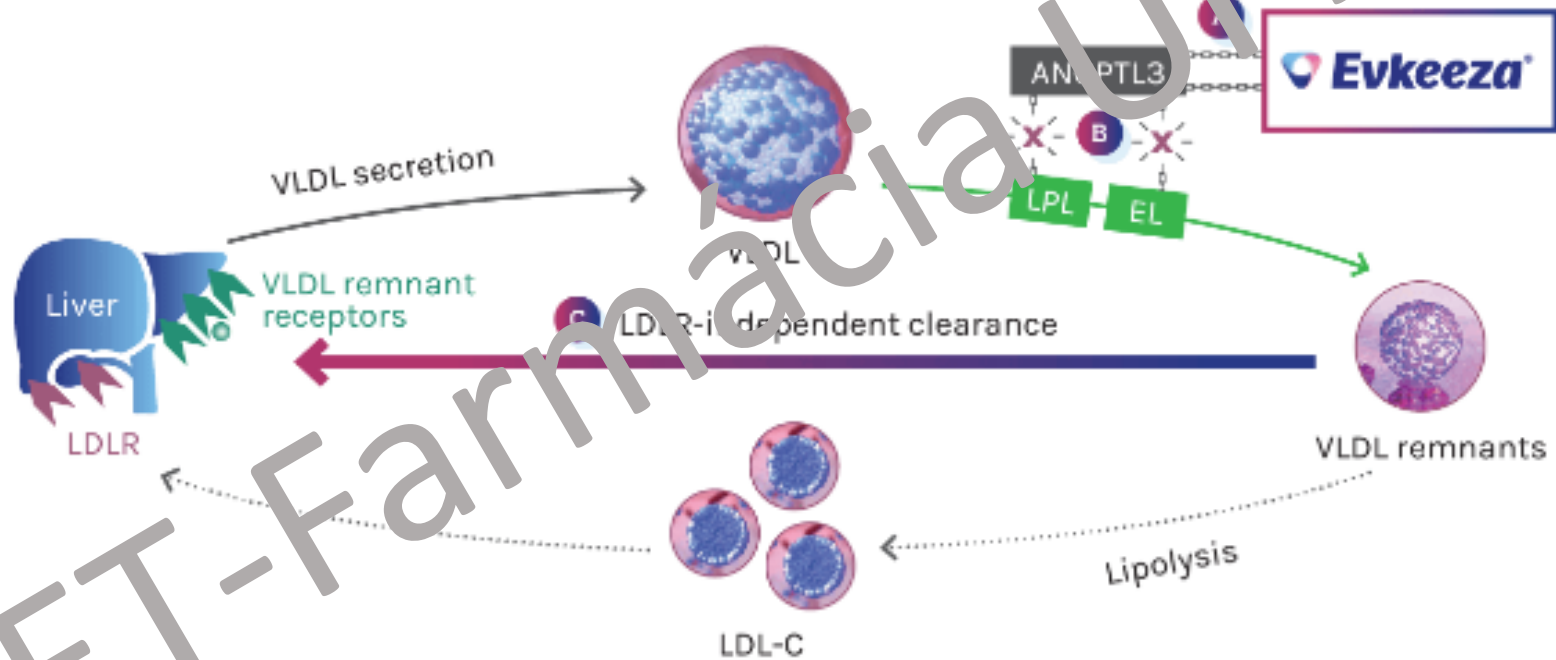
A ANGPTL3, proeminente na regulação do metabolismo lipídico, bloqueando a lipoproteína lipase (LPL) e a lipase endotelial (EL).



Tratamento

Evinacumab-dgnb

A ANGPTL3, proeminente na regulação do metabolismo lipídico, bloqueando a lipoproteína lipase (LPL) e a lipase endotelial (EL).



Cuidado farmacêutico

- **Diagnóstico;**
- **Educação em saúde;**
- **Manipulação das formas farmacêuticas;**
- **Vigilância em relação ao uso de anticorpos monoclonais ;**
- **Orientação na administração do Evkeeza;**
- **Contribui com as pesquisas → interações e adversidades.**



FONTE: FARMACÊTICODIGITAL

Considerações finais

- **Hipercolesterolemia é uma Doença Crônica;**
- **De alto risco cardiovascular;**
- **O diagnóstico genético é de suma importância para identificação da doença;**
- **Evkeeza representa um avanço por ser o primeiro e único inibidor ANGPTL3 aprovado pela FDA para reduzir o LDL-C independentemente do Receptor de LDL ativo;**
- **Único aprovado para uso em crianças e adolescentes**



MEC
SECRETARIA DE
EDUCAÇÃO SUPERIOR

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Evkeeza™: nova perspectiva para o tratamento da Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica em crianças

Renan Morgan Kyrillos Reis

João Pessoa, PB
2023