



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lomitapida (Lojuxta®) en hipercolesterolemia familiar homocigótica

IPT, 52/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018[†]

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) (1) es una enfermedad autosómica dominante (AD) causada principalmente por defectos en el gen que codifica el receptor de lipoproteínas de baja densidad (r-LDL). Clínicamente, se caracteriza por concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol LDL (c-LDL) muy elevadas, xantomas tendinosos, arco corneal y arterioesclerosis prematura generalizada, especialmente enfermedad coronaria. Se distinguen la forma homocigótica (HFHo) (2 alelos r-LDL mutados), cuya prevalencia estimada es de 1 por millón de habitantes, y la heterocigótica (HFHe) (1 alelo r-LDL mutado), con una prevalencia de 1 de cada 300-500 habitantes. En ambos tipos de HF, la hipercolesterolemia está presente desde el nacimiento. Sin embargo, en la HFHo la enfermedad cardiovascular puede aparecer ya en la primera década de la vida, mientras que en la HFHe se suele presentar a partir de los 25 años.

El diagnóstico de sospecha de HFHo se establece por criterios clínicos y se confirma por tests genéticos (c-LDL no tratado > 500 mg/dl xantomas cutáneos o tendinosos de inicio antes de los 10 años de vida siendo homocigoto, doble heterocigoto o heterocigoto compuesto para mutaciones funcionales en los genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *LDLRAP1* o bien, en ausencia del diagnóstico genético, presencia de hipercolesterolemia primaria en ambos progenitores con cifras de cLDL >200 mg/dL) (2-4). La Fundación Hipercolesterolemia Familiar estima en 33 los casos de HFHo con diagnóstico genético existentes en España. Con respecto a la prevalencia global de HF en España, se calcula que la padecen aproximadamente 92.200 sujetos (5).

El tratamiento habitual de la HF incluye medidas no farmacológicas (control de factores de riesgo cardiovasculares mediante dieta, ejercicio, abandono del hábito tabáquico) y farmacológicas (hipolipemiantes) (6). Dentro del tratamiento farmacológico, los hipolipemiantes más comúnmente utilizados son las estatinas, la ezetimiba y las resinas de intercambio iónico. No obstante, los pacientes con HFHo y HFHe severa suelen ser resistentes a los tratamientos hipolipemiantes tradicionales, siendo necesarias medidas adicionales, tales como la administración de inhibidores de PCSK9 (7,8), la aféresis LDL o, en casos extremos, el trasplante hepático. La aféresis de LDL (procedimiento similar a la hemodiálisis) es una alternativa en HF resistente a tratamiento farmacológico intensivo, estando sin embargo limitado su uso por su alto coste y baja disponibilidad (2,9). El trasplante hepático también se ha empleado cuando no existen otras alternativas terapéuticas (10).

LOMITAPIDA (LOJUXTA®)

Lojuxta® 5 mg, 10 mg y 20 mg cápsulas duras contiene como principio activo la lomitapida (código ATC C10AX12).

Lomitapida ha sido autorizado como tratamiento adicional a una dieta baja en grasas y a otros medicamentos hipolipemiantes, con o sin aféresis de LDL en pacientes adultos con HFHo (11-13). Es deseable la confirmación genética de la HFHo siempre que sea posible, y se deben excluir otras formas de hiperlipoproteinemia primaria y causas secundarias de hipercolesterolemia (síndrome nefrótico, hipotiroidismo) antes de iniciar el tratamiento con lomitapida. No se ha establecido el efecto de lomitapida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El tratamiento con lomitapida sólo está indicado en adultos con HFHo, y debe iniciarse y monitorizarse por un profesional médico experimentado en el tratamiento de dislipidemias, preferentemente en una unidad de lípidos acreditada.

La autorización de lomitapida se ha llevado a cabo bajo circunstancias excepcionales, lo que significa que anualmente se revisará la relación beneficio-riesgo de este medicamento en función de los datos adicionales de eficacia y seguridad que se generen.

Farmacología

La lomitapida es un inhibidor selectivo de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP por sus siglas en inglés). La MTP tiene como función transferir triglicéridos (TG) a la apolipoproteína B (apoB), dirigiendo la formación de quilomicrones en los enterocitos y VLDL en los hepatocitos, células en cuyo retículo endoplásmico se localiza. La inhibición de la MTP reduce la secreción de colesterol y triglicéridos (11).

En cuanto a la farmacocinética de lomitapida, un aspecto a resaltar es su extenso metabolismo a través del CYP3A4, lo que le hace susceptible de interacciones medicamentosas (ver apartado de seguridad).

La posología inicial recomendada es de 5 mg una vez al día, con el estómago vacío, al menos 2 horas después de la cena, ya que el contenido en grasas de la dieta puede afectar la tolerabilidad gastrointestinal. Tras 2 semanas se puede aumentar la dosis a 10 mg. La escalada a dosis superiores debe hacerse con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis (30 mg, 40 mg y máximo de 60 mg), para minimizar el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales y elevaciones de transaminasas.

El programa de estudios de fase III (confirmatorios) con lomitapida incluye un estudio finalizado en 29 pacientes con HFHo, y un estudio de extensión a 3 años actualmente en marcha. Previamente se habían realizado 6 estudios fase II. En total los estudios incluyeron 1145 sujetos sanos o pacientes, de los cuales 943 recibieron lomitapida (12).

Eficacia

La eficacia de lomitapida como tratamiento adicional a una dieta baja en grasas y a otros medicamentos hipolipemiantes, con o sin aféresis de LDL, fue evaluada en un estudio multinacional, de grupo único, abierto, que incluyó 29 pacientes adultos con HFHo (11-13). Tras un periodo inicial de 26 semanas, en la que se evaluó el porcentaje de cambio en la concentración de c-LDL, a la máxima dosis tolerada, el ensayo se prolongó hasta las 78 semanas con el objetivo de evaluar la seguridad de lomitapida. El diagnóstico de HFHo fue establecido en la presencia de al menos uno de los siguientes criterios clínicos: 1) mutación en ambos alelos del r-LDL; 2) actividad del receptor LDL de fibroblastos cutáneos < 20 % de la actividad normal; 3) colesterol total no tratado > 500 mg/dL y triglicéridos < 300 mg/dl con ambos padres con colesterol total no tratado > 250 mg/dl.

Se incluyeron 29 pacientes, de los cuales 28 tenían defectos en el gen *LDLR* y 1 tenía hipercolesterolemia autosómica recesiva. De los 28 pacientes, 25 presentaban mutaciones documentadas en los dos alelos del r-LDL (7 homocigotos verdaderos y 18 heterocigotos compuestos),

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de diciembre de 2013.

consistentes con diagnóstico de HFHo. La media de edad fue de 30,7 años (rango: 18 a 55 años), 16 (55 %) varones, y la mayoría caucásicos (86 %). El índice de masa corporal (IMC) fue de 25,8 kg/m², con 4 pacientes con criterios de IMC de obesidad y un paciente tenía diabetes tipo 2. Veintisiete (93 %) de los 29 pacientes presentaban historia de enfermedad cardiovascular al comienzo del estudio (principalmente infarto o angina). Las medicaciones concomitantes hipolipemiantes incluían uno o más de los siguientes: estatinas (93 %), ezetimiba (76 %), ácido nicotínico (10 %), secuestrantes de ácidos biliares (3 %), y fibratos (3 %). Dieciocho pacientes (62 %) estaban en aféresis de LDL. Tras un periodo de preinclusión ("run-in") de 6 semanas para estabilizar los tratamientos hipolipemiantes, incluyendo el establecimiento de aféresis de LDL si fuera aplicable, se inició tratamiento con lomitapida 5 mg una vez al día, seguido de titulación de dosis a 10 mg, 20 mg, 40 mg, y 60 mg a la semana 2, 6, 10, y 14, respectivamente, según tolerabilidad gastrointestinal y niveles aceptables de transaminasas. Se instruyó a los pacientes para que mantuviesen una dieta baja en grasas (< 20 % de las calorías derivada de grasas) y tomaran suplementos diarios de vitamina E 400 UI, ácido alfa-linolénico (ALA) 210 mg, ácido linoléico 200 mg, ácido eicosapentaenoico (EPA) 110 mg, y ácido docosahexaenoico (DHA) 80 mg. Veintitrés (79 %) pacientes fueron evaluables para eficacia a la semana 26, y todos ellos completaron las 52 semanas adicionales de seguimiento (78 semanas totales de tratamiento). Los efectos adversos contribuyeron a la discontinuación del tratamiento en 5 pacientes. Las dosis máximas toleradas durante el periodo de eficacia fueron 5 mg (10 %), 10 mg (7 %), 20 mg (21 %), 40 mg (24 %), y 60 mg (34 %).

A la semana 26, la media y mediana de porcentaje de cambio en el c-LDL con respecto al valor basal (variable principal del estudio) fue del -40 % (IC95 %: -52 % a -28 %) (prueba t de Student para datos pareados: $p < 0,001$) y -50 % (IC95 %: -62 % a -39 %), respectivamente, de acuerdo al análisis por intención de tratar (ITT) con la imputación de la última observación realizada (LOCF) para los pacientes que discontinuaron el estudio prematuramente. Los cambios en lípidos y lipoproteínas a la semana 26 se presentan en la tabla 1. De los 23 pacientes que completaron las 26 semanas, 19 (83 %) presentaron reducciones del c-LDL ≥ 25 %.

Tabla 1. Valores absolutos y porcentaje de cambio con respecto al valor basal para lípidos y lipoproteínas

Parámetro	Valor basal	Semana 26/LOCF (n = 29)	
	Media (DE)	Media (DE)	% medio de cambio
C-LDL (mg/dl)	336 (114)	190 (104)	-40 ^b
C-total (mg/dl)	430 (135)	258 (118)	-36 ^b
apo B (mg/dl)	259 (80)	148 (74)	-39 ^b
TG (mg/dl) ^a	92 (72, 128)	57 (36, 78)	-45 ^b
C-no-HDL (mg/dl)	386 (132)	217 (113)	-40
C-VLDL (mg/dl)	21 (10)	13 (9)	-29
Lp(a) (nmol/l)(9)	66	61	-13
C-HDL (mg/dl)	44 (11)	41 (13)	-7

(a) Para los triglicéridos los valores corresponden a mediana con rango intercuartílico y mediana del % de cambio. (b). Estadísticamente significativo comparado con el nivel basal basado en el método secuencial pre-especificado para controlar el error tipo I entre la variable primaria y las secundarias.

El efecto sobre los parámetros lipídicos a las 78 semanas se mantuvo muy similar al obtenido a las 26 semanas (11-13). Quince de los 23 pacientes (65 %) que completaron las 78 semanas de seguimiento vieron reducido el tratamiento hipolipemiante concomitante. La aféresis se discontinuó en 3 de 13 pacientes que estaban en aféresis a la semana 26, y la frecuencia de las aféresis se redujo en otros 3 pacientes, manteniendo niveles bajos de c-LDL a las 78 semanas. El beneficio en las reducciones de los tratamientos hipolipemiantes concomitantes es incierto (11,12).

Además del estudio pivotal, se realizaron previamente 6 estudios fase II, con administración de lomitapida en monoterapia o en combinación con atorvastatina o ezetimiba, uno de ellos en pacientes con HFHo (n = 6) y los otros 5 estudios (n = 622) en pacientes con hipercolesterolemia y otros factores de riesgo cardiovascular (12). La reducción del C-LDL osciló entre el 14 % con la dosis de 5 mg y el 64 % con la dosis de 25 mg.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente notificados con lomitapida son los efectos adversos gastrointestinales y la elevación de transaminasas.

Efectos adversos gastrointestinales

El 93 % de los pacientes presentaron efectos adversos gastrointestinales en el estudio pivotal (79 % diarrea; 65 % náuseas; 38 % dispepsia; 34 % vómitos; ≥ 20 % dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento), que fueron de intensidad severa en 6 (21 %) de los pacientes. Estos efectos adversos ocurrieron más frecuentemente durante la escalada de dosis, siendo responsables de la retirada del tratamiento en 4 (14 %) de los pacientes, y disminuyeron en gravedad y frecuencia una vez se estableció la dosis máxima tolerada.

Efectos adversos hepáticos

Los efectos adversos más importantes fueron las elevaciones de transaminasas hepáticas, los cuales ocurrieron muy frecuentemente durante el tratamiento con lomitapida. Asimismo, 18 (78 %) de los 23 pacientes con espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) disponible desarrollaron esteatosis hepática (porcentaje de grasa hepática >5,56 %) a partir de la semana 26 de tratamiento (porcentaje de grasa hepática basal del 1 %). Aunque no se notificaron casos de disfunción hepática o fallo hepático, existe preocupación sobre si la esteatosis hepática inducida por lomitapida podría progresar a esteatohepatitis y cirrosis a largo plazo. Los estudios clínicos con lomitapida no permiten descartar este potencial debido al número escaso de pacientes incluidos y una duración máxima de 78 semanas.

En este sentido, el tratamiento con lomitapida está contraindicado en caso de insuficiencia hepática moderada/grave o pruebas de función hepáticas alteradas de manera persistente sin causa aparente.

Monitorización de la función hepática: antes de comenzar el tratamiento con lomitapida y durante el mismo, es necesario seguir las instrucciones de monitorización hepática que se encuentran disponibles en Ficha Técnica (11). En general, se debe reducir la dosis de lomitapida y realizar análisis adicionales de función hepática (ej., fosfatasa alcalina, bilirrubina total e INR) si se observan elevaciones de transaminasas entre 3 y 5 veces el límite superior normal (LSN), y suspender el tratamiento en caso de elevaciones persistentes o significativas de más de 5 veces el LSN (11).

Monitorización para descartar enfermedad hepática progresiva: se debe realizar un cribaje de esteatohepatitis/fibrosis de manera regular al inicio del tratamiento y anualmente utilizando técnicas de imagen (ej. fibroscan) y biomarcadores (11). En los pacientes que presenten resultados sugestivos de esteatohepatitis o fibrosis se debe plantear la realización de biopsia hepática. En caso de que el paciente presente esteatohepatitis o fibrosis demostrada mediante biopsia, se debe reevaluar el beneficio-riesgo y suspender el tratamiento si se considera necesario.

Otros efectos adversos a destacar fueron los episodios musculoesqueléticos (31 %), pulmonares (21 %), pérdida de peso (15 %) e infecciones (59 %). Cinco pacientes presentaron al menos un evento cardiovascular no relacionado con la medicación, 2 de ellos graves (síndrome coronario agudo) (12).

Interacciones

La lomitapida es un sustrato y a la vez inhibidor del CYP3A4. Por lo tanto, un aspecto importante de la seguridad son las interacciones a dicho nivel. Los niveles de lomitapida pueden aumentar hasta 27 veces en presencia de inhibidores potentes del CYP3A4, estando contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes/moderados (11). No obstante, el uso concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (ej. atorvastatina) se puede llevar a cabo siempre que se realicen ajustes de la dosis de mantenimiento de lomitapida siguiendo una vez más los criterios establecidos en Ficha Técnica. A su vez, lomitapida es un inhibidor enzimático del CYP3A4 y aumenta los niveles plasmáticos de las estatinas (una dosis de 60 mg de lomitapida aumenta aproximadamente un 30 % la exposición a rosuvastatina, un 50 % la de atorvastatina y un 60 % la de simvastatina), por lo que el riesgo de miopatía puede verse aumentado. En este sentido, el uso concomitante de lomitapida con dosis de simvastatina > 40 mg está contraindicado. Asimismo, todos los pacientes en tratamiento concomitante con estatinas deben ser monitorizados para identificar con prontitud los efectos adversos relacionados con el uso de dosis altas de estatinas (ej.: dolor o debilidad muscular asociados con miopatía). En el caso de administración con inductores del CYP3A4, se debe considerar aumentar la frecuencia de monitorización del c-LDL y puede ser necesario aumentar la dosis de mantenimiento de lomitapida.

La lomitapida inhibe la gp-P *in vitro*, y puede aumentar la absorción de los sustratos de la gp-P.

Debido a la interacción entre lomitapida y agentes cumarínicos como la warfarina, si se utilizan ambos medicamentos de manera concomitante se debe determinar el INR antes de iniciar el tratamiento con lomitapida y controlarlo regularmente con ajustes de las dosis de cumarinas según indicación clínica.

Debido a que durante los ensayos clínicos se ha observado un descenso de vitamina E y ácidos grasos esenciales, los pacientes en tratamiento con lomitapida deberían recibir suplementos diarios de vitamina E 400 UI y al menos 200 mg de ácido linolénico (ALA), 110 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg de ácido alfa-linolénico (ALA) y 80 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) 80 mg (11).

DISCUSIÓN

Los datos disponibles muestran que lomitapida disminuyó de manera relevante y mantenida el c-LDL entre un 40%-50% de media, así como otros parámetros lipídicos en pacientes adultos con HFHo. Dichos resultados son consistentes con ensayos clínicos adicionales publicados recientemente así como en la experiencia post-comercialización (14,15).

El desarrollo clínico de lomitapida presenta varias limitaciones. Estas limitaciones están relacionadas con la falta de datos de morbimortalidad cardiovascular (cabría esperar que los cambios lipídicos tuvieran un impacto positivo en la reducción del riesgo cardiovascular, sin embargo esto aún no ha sido demostrado), con la falta de confirmación del mantenimiento del efecto a más largo plazo (los datos disponibles son hasta 78 semanas) y con los efectos adversos hepáticos con el uso a largo plazo de lomitapida. En concreto, con respecto a seguridad, los efectos adversos más importantes son la toxicidad hepática, que obliga a un estrecho control de la función y el grado de esteatosis hepática, los efectos gastrointestinales, incluyendo una pobre tolerabilidad y malabsorción de vitaminas y ácidos grasos esenciales, y los potencialmente derivados de las interacciones con inhibidores o inductores del CYP3A4, que obligan a modificar la posología o a contraindicar el tratamiento concomitante en algunos casos. Además, existe incertidumbre sobre si el tratamiento con lomitapida podría resultar en una reducción en la intensidad de los tratamientos

hipolipemiantes concomitantes, incluyendo las dosis de estatinas o el número de sesiones en pacientes tratados con aféresis de LDL (11,12). Dentro del Plan de Gestión de Riesgos para el medicamento, existe un Registro de Evaluación Mundial de Observación de lomitapida dirigido a recoger sistemáticamente información sobre los resultados de seguridad (efectos adversos) y eficacia (parámetros lipídicos, eventos cardiovasculares) en pacientes tratados con lomitapida denominado "The Lomitapide Observational Worldwide.

Evaluation Registry" (LOWER) (16). Se alienta a prescriptores a incluir a todos los pacientes tratados con lomitapida en dicho registro global (11).

Los pacientes con HFHo tienen opciones terapéuticas limitadas, y lomitapida supone una alternativa terapéutica añadida a las existentes. Cuando se realizó el IPT inicial de Lojuxta en 2013, todavía no estaban disponibles los inhibidores de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/ kexina tipo 9) evolocumab y alirocumab. Actualmente, el evolocumab tiene indicación y recomendación de uso en pacientes con HFHo no controlados (definidos como aquellos con un c-LDL superior a 100 mg/dl) a pesar de dosis máximas toleradas de estatinas y otras posibles opciones (7). Los escasos datos de eficacia disponibles con lomitapida y su perfil de seguridad hacen prudente recomendar su uso como una última línea de tratamiento en pacientes adultos con HFHo confirmada genéticamente (siempre que el test esté disponible) cuyo c-LDL no está controlado a pesar de tratamiento con otros hipolipemiantes (estatinas a dosis máximas toleradas y ezetimiba, o evolocumab en caso de respuesta insuficiente o intolerancia a estatinas) y aféresis de LDL, o dichos tratamientos no se toleran o la aféresis de LDL no está disponible. Dicho posicionamiento es consistente con recomendaciones recientes europeas (17).

A pesar de que la HFHo se presenta fundamentalmente en pacientes menores de 25 años, considerando el perfil de seguridad de lomitapida y la falta de datos en pacientes pediátricos, actualmente la indicación de lomitapida se encuentra restringida a los adultos.

CONCLUSIÓN

En caso de prescribir lomitapida, debe utilizarse en tercera línea terapéutica en pacientes adultos con HFHo confirmada genéticamente (siempre que el test esté disponible) cuyo c-LDL no está controlado a pesar de tratamiento con otros hipolipemiantes (estatinas y ezetimiba, o evolocumab en caso de respuesta insuficiente o intolerancia a estatinas) y aféresis LDL, o dichos tratamientos no se toleran o la aféresis LDL no está disponible.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Lojuxta® (lomitapida).

REFERENCIAS

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-2913.
2. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 262-8.
3. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, Mateo-Gallego R, Jarauta E, Pedragosa A. [Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia]. *Clin Investig Arterioscler*. 2013; 25: 182-93.

4. Sharma P, Boyers D, Boachie C, Stewart F, Miedzybrodzka Z, Simpson W, *et al.* Elucigene FH20 and LIPOchip for the diagnosis of familial hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012; 16: 17.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al.*; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3478-90a.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE clinical guideline 71. Agosto 2008. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG71/Guidance/pdf/English>. (Acceso octubre 2013).
7. Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de evolocumab (Repatha) en hipercolesterolemia. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#hiperlipemias>.
8. Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de alirocumab (Praluent) en hipercolesterolemia. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
9. Atienza Merino G. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2011. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2011/01. Disponible en: <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/CT2011-01-Idl-aferesis.pdf>.
10. Ibrahim M, El-Hamamsy I, Barbir M, Yacoub MH. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012; 5: 351-8.
11. Ficha Técnica de Lojuxta (lomitapida). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf.
12. Lojuxta® EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf.
13. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, 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.* 2013; 381: 40-6.
14. 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.* 2017; 24: 402-411.
15. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco 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.* 2017; 34: 1200-10.
16. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, Larrey D, Makris L, Schwamlein C, *et al.* LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 273-82.
17. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, *et al.* HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis.* 2016; 255: 128-39.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Carlos Morillas Ariño

Médico Adjunto. Servicio Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset Profesor Asociado de Endocrinología. Facultad de Medicina de Valencia.

Carlos Sánchez Juan

Profesor Titular de Medicina. Jefe Unidad de Endocrinología y Nutrición. Departamento Valencia-Hospital General Universitat de València.

Eduardo López Briz

Jefe de Sección de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Manuel Alós Almiñana

Jefe de sección de Farmacia Hospitalaria. Unidad de Pacientes Externos. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Pedro Valdivielso Felices

Unidad de Lípidos. Departamento de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Pedro Zapater Hernández

Médico Adjunto Farmacología Clínica. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante Profesor Asociado de Farmacología. Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández.

Rodrigo Alonso Karlezi

Clínica de Lípidos. Departamento de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Fundación Hipercolesterolemia Familiar han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.