

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Evinacumab parece seguro y eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota

Molina Arias M¹, Martín Masot R²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en español: evinacumab; colesterol LDL; hipercolesterolemia.

Palabras clave en inglés: evinacumab; LDL cholesterol; hypercholesterolemia.

Fecha de recepción: 15 de marzo de 2021 • **Fecha de aceptación:** 7 de abril de 2021

Fecha de publicación del artículo: 14 de abril de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:16.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Martín Masot R. Evinacumab parece seguro y eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota. Evid Pediatr. 2021;17:16.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:16>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

Evinacumab parece seguro y eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota

Molina Arias M¹, Martín Masot R²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

²UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Artículo original: Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383:711-20.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en pacientes mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigota el empleo de evinacumab comparado con placebo reduce las cifras de colesterol LDL a las 24 semanas de tratamiento.

Comentario de los revisores: el tratamiento con evinacumab parece un complemento seguro y eficaz al tratamiento habitual de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Palabras clave: evinacumab; colesterol LDL; hipercolesterolemia.

Evinacumab seems to be safe and effective in homozygous familial hypercholesterolemia

Abstract

Authors' conclusions: in patients older than 12 years with homozygous familial hypercholesterolemia, the use of evinacumab compared with placebo resulted in a reduction of LDL cholesterol levels at 24 weeks.

Reviewers' commentary: treatment with evinacumab appears to be a safe and effective adjunct to the usual treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia.

Key words: evinacumab; LDL cholesterol; hypercholesterolemia.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si en pacientes mayores de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigota el uso de evinacumab comparado con placebo es útil para reducir los niveles de colesterol LDL (LDL-c).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase 3, doble ciego, controlado con placebo.

Emplazamiento: se llevó a cabo en 30 centros de 11 países de todo el mundo.

Población de estudio: sesenta y cinco pacientes mayores de 12 años diagnosticados de hipercolesterolemia familiar homocigota (mediante criterios clínicos o genéticos) que tuviesen tratamiento de mantenimiento estable a dosis máxima

y niveles de LDL-c mayores de 70 mg/dl. Se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular, renal o endocrina, embarazadas, madres lactantes y pacientes con elevación de CPK, transaminasas, uso de corticoides sistémicos o que fuesen sexualmente activos y no usasen medidas anticonceptivas con regularidad.

Intervención: se realizó aleatorización con una razón 2:1, y además se estratificó en función de si habían recibido tratamiento previo con aféresis y si vivían en Japón (para ofrecer datos de farmacodinámica y seguridad en población asiática). Se incluyeron 65 pacientes en dos grupos: 43 para recibir evinacumab (GI) a dosis de 15 mg por kg de peso, por vía intravenosa, cada 4 semanas y 22 para recibir placebo de forma equivalente (GC). El periodo de seguimiento fue de 24 semanas. Los pacientes no interrumpieron el tratamiento de mantenimiento que tenían previo al inicio del estudio.

Medición del resultado: la variable principal fue el cambio porcentual en el valor de LDL-c respecto al basal a las 24 semanas del inicio. Otras variables secundarias: cambio en los valores de colesterol HDL o de triglicéridos respecto a la determinación basal. Se realizó cálculo del tamaño muestral para una potencia del 90%, un nivel de significación del 5% y un tamaño de efecto de 38%. Se realizó análisis por intención de tratar. Para tener en cuenta los datos faltantes se realizó un análisis de sensibilidad con imputación de datos. El patrocinador del estudio elaboró el protocolo del ensayo y participó en la elección de los centros, análisis e interpretación de los datos.

Resultados principales: la media de edad fue de 41,7 años. No hubo diferencias entre las características basales y demográficas de ambos grupos. A las 24 semanas los pacientes del GI tuvieron una reducción media del 47,1% en las cifras de LDL-c (desviación estándar [DE]: 4,6) comparados con un incremento del 1,9% (DE: 6,5) del GC. En términos absolutos, la diferencia en la reducción en LDL-c fue de 132,1 mg/dl (DE: 21,5) con Intervalo de confianza del 95% (IC 95): -175,3 a -88,9. En el GI un 84% de los pacientes redujo las cifras de LDL-c más de un 30% respecto al nivel basal. El 5% de los pacientes del GI presentó un evento adverso grave (un paciente sepsis urinaria y otro paciente intento de suicidio). Los niveles de HDL disminuyeron un 29,6% en el GI. Los resultados fueron similares independientemente de si el paciente recibía aféresis y de la variante genética que presentara (ausencia de expresión del receptor o reducción parcial). Hubo una pérdida (en el GC) por renuncia al consentimiento y que recibió evinacumab en la semana 20.

Conclusión: en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota el uso de evinacumab comparado con placebo reduce significativamente los niveles de LDL-c a las 24 semanas de tratamiento.

Conflicto de intereses: la mayoría de los autores declaran ser trabajadores o accionistas de Regeneron Pharmaceuticals, así como haber recibido remuneración durante la realización del estudio o en los meses previos.

Fuente de financiación: el estudio fue financiado por Regeneron Pharmaceuticals.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la hipercolesterolemia familiar homocigota es una enfermedad poco frecuente, pero con gran riesgo de morbilidad cardiovascular precoz debido a los elevados niveles de LDL-c¹. Incluso con un tratamiento farmacológico correcto a altas dosis, dirigido a estimular la actividad del receptor de LDL, muchos pacientes necesitan otras modalidades

terapéuticas como la aféresis, fracasando, aun así, en disminuir las cifras de LDL-c hasta los valores recomendables².

En este sentido, evinacumab constituye una nueva vía de abordaje de la enfermedad al actuar como inhibidor de la molécula similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), con lo que reduciría los niveles de LDL-c con independencia de la actividad del receptor LDL³.

Validez o rigor científico: el ensayo es de una buena calidad metodológica, con una definición clara de la población de estudio, la intervención y la variable principal de resultado. La aleatorización es adecuada, con la asignación oculta centralizada. Los dos grupos son homogéneos al comienzo del estudio, el enmascaramiento se realizó de forma adecuada y el seguimiento se hizo igual en ambas ramas del ensayo.

Se realizó un análisis por intención de tratar y se hizo un esfuerzo por ajustar el efecto de las variables que se consideraron como confusoras, tanto en la estratificación al aleatorizar como en el análisis. Se realizó análisis *post hoc* por grupos de riesgo, ajustando para mantener el error de tipo I a pesar de realizar comparaciones múltiples.

Importancia clínica: los pacientes del GI presentaron a las 24 semanas una reducción basal de los niveles de LDL-c del 47,1%, frente a un incremento del 1,9% en el GC, con una diferencia absoluta de -132 mg/dl a favor del GI (IC 95: -175 a -89 mg/dl). Este resultado parece clínicamente relevante, se observó de forma precoz y se mantuvo durante todo el estudio, incluso en el análisis de los grupos de más riesgo que presentaban menor actividad del receptor LDL.

Estos resultados son concordantes con los escasos estudios similares publicados³⁻⁵, que apoyan esta vía de tratamiento como complemento al tratamiento actual, con un buen perfil de seguridad.

Únicamente hemos de destacar que el presente estudio incluye solo un paciente tratado adolescente en edad pediátrica y que su duración, al ser un ensayo de fase III, es insuficiente para estudiar el verdadero resultado de interés: su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este ensayo deben aplicarse con precaución por tratarse mayoritariamente de pacientes adultos. Sería interesante contar con estudios que incluyan más pacientes y en edad pediátrica, con un inicio más precoz del tratamiento y una duración más prolongada para evaluar su seguridad a largo plazo y el efecto sobre la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2014;35:2146-57.
2. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:96.
3. Banerjee P, Chan K-C, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional analysis of LDLR (low density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:2248-60.
4. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017;377:296-7.
5. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:2307-19.