

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-234/V1/08022024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de evinacumab (Evkeeza®) en hipercolesterolemia familiar homocigótica

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Evinacumab (Evkeeza®).....	2
Farmacología.....	2
Eficacia.....	3
Estudio R1500-CL-1629 (ELIPSE HoFH).....	3
Estudio R1500-CL-1719 (ELIPSE-OLE).....	6
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Evaluaciones por otros organismos.....	8
Seguridad.....	8
Valoración del beneficio clínico.....	9
Discusión.....	10
Conclusión.....	11
Grupo de expertos.....	13
Anexo.....	14
Referencias.....	18

## Introducción

La Hipercolesterolemia Familiar (HF) (1) es una enfermedad autosómica dominante (AD) causada principalmente por variantes patogénicas en el gen que codifica el receptor de lipoproteínas de baja densidad (r-LDL) y con menor frecuencia en los genes de la apolipoproteína B (APOB), proproteína convertasa subtilixina kexina tipo 9 (PCSK9) o proteína adaptadora del r-LDL tipo 1 (LDLRAP1). Clínicamente, la HF se caracteriza por concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol LDL (c-LDL) elevadas, xantomas tendinosos, arco corneal y arterioesclerosis prematura generalizada, especialmente enfermedad coronaria. Se distinguen la forma heterocigótica (HFHe) (1 alelo mutado), con una prevalencia de 1 cada 200-500 habitantes y la forma homocigótica (HFHo) (2 alelos r-LDL mutados), cuya prevalencia estimada es de 1 por 300.000 habitantes (2). Con respecto a la prevalencia global de la HF en España, se calcula que la padecen aproximadamente 92.200 sujetos (3), existiendo al menos 90 casos detectados de HFHo (4, 5). En ambos tipos, la hipercolesterolemia está presente desde el nacimiento. Sin embargo, mientras que en la HFHe la



enfermedad cardiovascular (CV) se suele presentar a partir de los 25 años, la HFHo es una enfermedad rara donde la enfermedad CV puede aparecer ya en la primera década de la vida y que conduce a la muerte prematura si no es tratada.

El diagnóstico de sospecha de la HFHo se establece por criterios clínicos y se confirma mediante test genéticos. En cuanto a los criterios clínicos, se ha establecido que unos niveles de c-LDL no tratado  $>400$  mg/dl ( $>10$  mmol/l) son indicativos de HFHo y justificarían una evaluación clínica adicional, que incluye la presencia de xantomas cutáneos o tendinosos de inicio antes de los 10 años y/o niveles elevados de c-LDL no tratado consistente con la presencia de HFHe en ambos progenitores. En cuanto a los criterios genéticos, se incluye la confirmación genética de variantes patogénicas o probablemente patogénicas bialélicas en diferentes cromosomas en los genes LDLR, APOB, PCSK9 o LDLRAP1 o la presencia de  $\geq 2$  de estas variantes en diferentes loci (5). Independientemente del defecto genético subyacente, la gravedad del fenotipo HFHo depende de la actividad residual del r-LDL. Las variantes del gen LDLR se clasifican como nulas/nulas (donde la actividad del LDLRes  $<15\%$ ), negativas/negativas (donde no existe función del LDLR) o defectivas (donde la actividad del LDLR es  $>15\%$ ). En los pacientes con HFHo con mutaciones nulas/nulas o negativas/negativas, se producen niveles de c-LDL más elevados que en los que presentan mutaciones defectivas.

El tratamiento habitual de la HF incluye medidas no farmacológicas (control de factores de riesgo CV mediante las modificaciones en el estilo de vida como la dieta, el ejercicio y el abandono del hábito tabáquico) y medidas farmacológicas basadas en el uso de hipolipemiantes. Los fármacos más comúnmente utilizados son las estatinas, la ezetimibay las resinas de intercambio iónico (ej.: colestiramina, colesevelam). No obstante, los pacientes con HFHo severa suelen ser resistentes a los tratamientos hipolipemiantes tradicionales, siendo necesarias medidas adicionales (6), como la administración de inhibidores de PCSK9 (entre los cuales solo el evolocumab está autorizado y comercializado en España para su uso en HFHo) (7). Es importante mencionar que la respuesta a todos estos tratamientos depende del grado de actividad residual del LDLR, el cual se encuentra reducido en la mayoría de casos de HFHo. La lomitapida, inhibidor selectivo de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP), es una opción de tratamiento independiente de la actividad LDLR, aunque no se encuentra comercializada en nuestro país en el momento de elaboración de este IPT (8, 9). Debido a que a pesar de la estrategia farmacoterapéutica intensiva y multimodal empleada en la HFHo la mayoría de los pacientes no alcanzan los objetivos de reducción de c-LDL, la aféresis de LDL (cuya respuesta tampoco depende de la función del LDLR) es una opción fundamental en niños y adultos como complemento a otros tratamientos hipolipemiantes. Sin embargo, su uso está limitado por el alto coste y la baja disponibilidad (5). En casos extremos, el trasplante hepático se ha empleado cuando no existen otras opciones terapéuticas (10).

## Evinacumab (Evkeeza®)

Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solución para perfusión está indicado como complemento a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes para reducir el c-LDL para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con HFHo.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg administrados por perfusión intravenosa durante 60 minutos una vez al mes (cada 4 semanas).

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, la autorización de evinacumab para el tratamiento de HFHo se ha llevado a cabo bajo circunstancias excepcionales, lo que supone que anualmente se revisará la relación beneficio-riesgo en función de los datos adicionales de eficacia y seguridad que se generen (11, 12).

## Farmacología

Evinacumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante, que se une específicamente e inhibe la proteína 3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3). La ANGPTL3 se expresa principalmente en el hígado y es importante en la regulación del metabolismo de los lípidos al inhibir la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa endotelial (LE). El bloqueo de la ANGPTL3 por evinacumab reduce los triglicéridos (TG) y el colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) al desbloquear las actividades de la LPL y la LE de la inhibición de ANGPTL3, respectivamente. Evinacumab reduce el c-LDL independientemente de la presencia del r-LDL al promover el procesamiento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los remanentes de VLDL antes de la formación de LDL a través de un mecanismo dependiente de la LE (11, 12).

## Eficacia

El programa de desarrollo de evinacumab en el tratamiento de la HFHo consistió en un estudio principal de fase III, (R1500-CL-1629, ELIPSE HoFH) que incluyó un periodo doble ciego y otro de extensión abierto. Adicionalmente, se dispone de un estudio de fase III abierto, actualmente en curso (R1500-CL-1719, ELIPSE-OLE), el cual ha presentado datos de análisis intermedios (11-13).

### Estudio R1500-CL-1629 (ELIPSE HoFH)

Se trata de un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (2:1) que evaluó la eficacia y la seguridad de evinacumab en 65 pacientes con HFHo. El ensayo consistió en un periodo doble ciego de 24 semanas y un periodo abierto (sin enmascaramiento) de 24 semanas. En el periodo doble ciego, se aleatorizó a 43 pacientes para recibir evinacumab 15 mg/kg i.v. cada 4 semanas y a 22 pacientes para recibir placebo, sin abandonar su tratamiento de base. La aleatorización se estratificó por el tratamiento de aféresis (sí, no) y región geográfica (Japón, resto del mundo).

Los pacientes debían estar en tratamiento estable con dosis máximas toleradas de otras terapias hipolipemiantes (p. ej., estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9, lomitapida y/o aféresis de LDL). El diagnóstico de HFHo se determinó por criterios genéticos o clínicos:

1) Criterios genéticos: definidos como la presencia de variantes en ambos alelos del LDLR (se incluyeron también a los pacientes con mutaciones nula/nula o negativa/negativa) o la presencia de variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes de ApoB o PCSK9. Los pacientes se consideraron portadores de variantes nula/nula cuando la actividad del LDLR era <15 % según los ensayos *in vitro*. Por su parte, las variantes negativa/negativa se definieron como aquellas mutaciones que implicaban codones de terminación prematura, variaciones en el sitio de unión, cambios de marco, inserción/deleciones o variaciones en el número de copias que resultaban en la pérdida de función de ambos alelos del LDLR. Los pacientes con mutaciones homocigotas en LDLRAP1 también fueron elegibles para la inclusión en el estudio. 2) Criterios clínicos: antecedentes de CT >500 mg/dl (12,93 mmol/l) y TG <300 mg/dl (3,39 nmol/l) no tratado junto con xantoma antes de los 10 años de edad o evidencia de CT >250 mg/dl (6,47 mmol/l) en ambos progenitores.

Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían tener una edad  $\geq 12$  años o  $\geq 18$  años (en función de la normativa aplicable de cada país). En cuanto a los criterios de exclusión, se encontraba la terapia hipolipemiente basal no estable durante un periodo suficiente antes del cribado, así como la presencia de cualquier enfermedad endocrina clínicamente significativa que pudiera influir en los lípidos o lipoproteínas séricos. Fue obligatorio emplear métodos anticonceptivos altamente eficaces en hombres y mujeres, debido a los posibles efectos negativos sobre el feto observados en estudios pre-clínicos.

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual en el c-LDL en la semana 24 respecto al valor basal. El análisis se realizó por intención de tratar (ITT), usando una aproximación de modelo mixto para medidas repetidas

(MMRM). Las variables secundarias clave, según el análisis jerárquico preespecificado incluyeron: 1) el % de cambio en ApoB, 2) el % de cambio en c no-HDL, 3) el % de CT, 4) el % de pacientes con reducción del c-LDL de  $\geq 30\%$ , 5) el % de pacientes con reducción del c-LDL de  $\geq 50\%$ , 6) el cambio absoluto en c-LDL, 7) el % de pacientes que cumplieron con los criterios de EEUU de elegibilidad de aféresis, 8) el % de pacientes con c-LDL  $< 100$  mg/dl y 9) el % de pacientes que cumplieron con los criterios de la UE de elegibilidad de aféresis.

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en este estudio se recogen en la Tabla 1. La media de edad al inicio del ensayo fue de 42 años; un 53,8% eran mujeres. La media de c-LDL al inicio fue de 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l). Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes recibían estatinas (93,8%), ezetimiba (75,4%) y anticuerpos inhibidores de PCSK9 (76,9%). Una gran proporción presentaba antecedentes o factores de riesgo de enfermedad CV o riesgo de factores CV (90,8%). La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad coronaria (55% del grupo evinacumab y el 51% del grupo placebo).

En la semana 24, la media de la diferencia en el cambio porcentual del c-LDL entre evinacumab y placebo fue de -49,0% (IC del 95%: -65,0% a -33,1%;  $p < 0,0001$ ) (Tabla 2 del anexo). El cambio en el c-LDL en términos absolutos fue de aproximadamente -134,7 mg/dl (-3,48 mmol/l). Aunque con un tamaño de muestra limitado, el efecto de la variable primaria fue consistente entre los diferentes subgrupos predefinidos, incluidos los subgrupos por estratificación (Japón vs. resto del mundo y aféresis sí o no), la edad, el sexo, el genotipo de HFHo o la terapia concomitante (estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9 y lomitapida).

Se incluyeron 2 pacientes en el subgrupo de adolescentes de  $\geq 12$  a  $< 18$  años (uno en cada grupo de tratamiento), presentando ambos la variante nula/nula en el r-LDL. El valor del c-LDL basal fue de 401,8 mg/dl (10,39 mmol/l) en el paciente que recibió evinacumab y de 140,37 mg/dl (3,63 mmol/l) en el que recibió placebo. En la semana 24, el cambio porcentual en el c-LDL con evinacumab fue -73,3% [-294,63 mg/dl (-7,62 mmol/l)] y de +60% [+83,90 mg/dl (+2,17 mmol/l)] con placebo.

Respecto a las variables secundarias clave, la media de las diferencias por mínimos cuadrados (MC) entre evinacumab vs. placebo en la semana 24 respecto a la situación basal en ApoB, no c-HDL y CT fue estadísticamente significativa a favor de evinacumab, con valores de -36,9%, -51,7% y -48,4%, respectivamente. Asimismo, el % de pacientes con una reducción de  $\geq 30\%$  o de  $\geq 50\%$  en el c-LDL también fue estadísticamente significativa a favor de evinacumab (OR: 25,2 y 24,2, respectivamente). La medida de las diferencias por MC en los valores absolutos de c-LDL entre evinacumab y placebo fue de -132,1 mg/dl. En cuanto al % de pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad de aféresis de EEUU, se redujo del 22,7% en placebo al 7% con evinacumab y del 77,3% en placebo al 32,6% con evinacumab considerando los criterios de elegibilidad de aféresis de la UE... En relación a otras variables exploratorias, evinacumab redujo a las 24 semanas los niveles de c-HDL vs. placebo (-30% vs. +0.8%) desde la situación basal de 1,14 mmol/l a 0,80 mmol/l. Además, la media de las diferencias por MC entre evinacumab vs. placebo en la semana 24 respecto a la situación basal en TG, lipoproteína(a) y apolipoproteína C-III fue de -50,4%, -1,9% y -90,0%, respectivamente.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio principal ELIPSE-HFHo.

Parámetro	Evinacumab (N=43)	Placebo (N=22)
<b>Edad media (años, DE) [rango]</b>	44,3 (16,8) [12-75]	36,7 (11,5) [12-55]
<b>≥12 a &lt;18 años</b>	1 (2,3)	1 (4,5)
<b>≥18 a &lt;45 años</b>	23 (53,5)	16 (72,7)
<b>≥45 a &lt;65 años</b>	11 (25,6)	5 (22,7)
<b>≥65 años a &lt;75 años</b>	7 (16,3)	0
<b>≥75 años</b>	1 (2,3)	0
<b>Sexo (n, %)</b>		
Hombres	19 (44,2)	11 (50)
Mujeres	24 (55,8)	11 (50)
<b>Raza (n, %)</b>		
Blanca	31 (72,1)	17 (77,3)
Negra o americana africana	2 (4,7)	0
Asiática	6 (14)	4 (18,2)
Otra	2 (4,7)	1 (4,5)
<b>Peso (kg) (DE)</b>	73,3 (19,3)	71,5 (23,3)
<b>c-LDL (mg/dl, DE)</b>	259,5 (172,4)	246,5 (153,7)
<b>ApoB (mg/dl, DE)</b>	169,1 (82,8)	175,9 (98,8)
<b>No c-HDL (mg/dl, DE)</b>	281,9 (172,6)	269,9 (157,8)
<b>CT (mg/dl, DE)</b>	325,6 (170,8)	315,9 (150,4)
<b>c-HDL (mg/dl, DE)</b>	43,6 (14,9)	46,0 (16,1)
<b>Antecedentes o factores de riesgo CV (n, %)</b>	38 (88,4)	21 (95,5)
<b>Diagnóstico de HFHo (n, %)</b>		
Genotipo	29 (67,4)	15 (68,2)
Diagnóstico clínico	14 (32,6)	7 (31,8)
<b>Actividad de las variantes de Ir-LDL (n, %)</b>		

<2%	8 (18,6)	2 (9,1)
<15%	15 (34,9)	6 (27,3)
<b>Tratamiento previo y concomitante (n, %)</b>		
Estatinas	41 (95,3)	20 (90,9)
Alta intensidad	34 (79,1)	16 (72,7)
Ezetimiba	33 (76,7)	16 (72,7)
Lomitapida	11 (25,6)	3 (13,6)
Alirocumab	17 (39,5)	10 (45,5)
Evolocumab	17 (39,5)	6 (27,3)

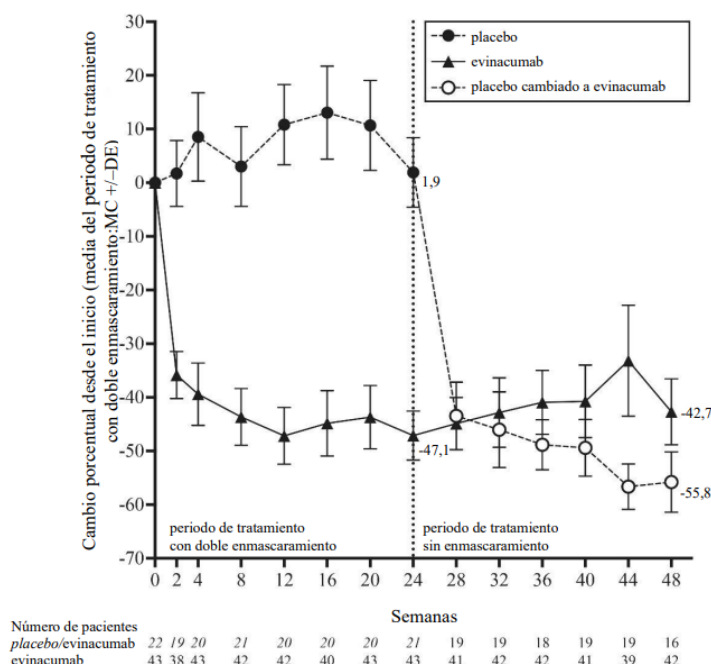
#### Resultados de fase de extensión abierta ELIPSE HFHo

Después de completar el periodo de doble ciego, todos los pacientes (n=64) recibieron evinacumab 15 mg/kg i.v. de forma abierta cada 4 semanas, de los cuales un total de 62 completó esta fase. Durante este periodo, el cambio porcentual medio en el c-LDL hasta la semana 48 fue de -42,7% para los pacientes tratados inicialmente con evinacumab. En la Figura 1 se muestra el cambio porcentual medio de c-LDL desde el inicio para el doble ciego y el cambio porcentual medio observado para el periodo de tratamiento abierto en los pacientes que estaban recibiendo evinacumab o placebo durante el periodo de tratamiento doble ciego. El efecto sobre otros parámetros lipídicos fue consistente con los observados en el periodo doble ciego. De los 2 adolescentes tratados en el periodo doble ciego, las reducciones en el c-LDL en la semana 48 fueron de 35,7% y 72,3% para el paciente tratado previamente con placebo y evinacumab, respectivamente.

#### Estudio R1500-CL-1719, ELIPSE-OLE

Se trata de un estudio de extensión abierto y multicéntrico actualmente en curso, para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de evinacumab en pacientes  $\geq 12$  años con HFHo que reciben la máxima terapia hipolipemiente concomitante tolerada, incluida la aféresis. De los 117 pacientes incluidos, 70 habían participado en estudios previos con evinacumab. Los resultados demostraron una disminución del 43,7% en el c-LDL a las 24 semanas de exposición tras el tratamiento con 15 mg/kg i.v. de evinacumab cada 4 semanas (DE 38; n=81). También se observaron reducciones a las 24 semanas respecto a los valores basales en otros parámetros lipídicos, incluyendo una reducción en ApoB, no c-HDL, CTy TG del 37%, 46%, 44% y 47%, respectivamente.

**Figura 1.** Cambio porcentual medio calculado de c-LDL por MC desde el inicio a lo largo del tiempo hasta la semana 24, y cambio porcentual medio observado desde la semana 28 hasta la semana 48 en el estudio ELIPSE-HoFH.



En el punto de corte del estudio (28 Agosto 2020), se habían incluido a 13 adolescentes, 2 de los cuales entraron después de completar el estudio ELIPSE-HoFH y 11 no habían recibido tratamiento con evinacumab. Los datos para la semana 24 estaban disponibles para un total de 9 adolescentes y demostraron una reducción en el c-LDL de 52,4% (DE 29); 67% de cambio para los adolescentes con variantes nula/nula (n=4) y 40,6% para las variantes no nula/nula (n=5).

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

La población de estudio propuesta en el estudio principal de fase III, aunque limitada, se considera aceptable para una enfermedad de tan baja prevalencia. El diagnóstico de HFHo tenía que confirmarse genética o clínicamente por criterios específicos, lo que es apropiado y según lo consensuado en la literatura (5). Además, la población se encontraba en tratamiento con terapia hipolipemiente óptima (estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9, lomitapida y otras terapias hipolipemiantes como la aféresis). La inclusión de adolescentes  $\geq 12$  años es de relevancia clínica teniendo en cuenta la necesidad médica no cubierta en esta población y la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la HFHo, aunque el número de adolescentes incluidos fue limitado (6).

En el estudio de fase III se incluyeron a los pacientes independientemente del estado de la mutación del r-LDL. Aproximadamente, la mitad de los participantes (50,8%) producían poca o ninguna función residual del r-LDL; un 32,3% (21/65) presentaron variantes nula/nula y un 18,5% (12/65) variantes negativa/negativa. En estas poblaciones, la eficacia de las opciones terapéuticas que dependen de la expresión del r-LDL (como estatinas o anticuerpos inhibidores de PCSK9) es muy limitada (14, 15), por lo que el nuevo mecanismo de acción de evinacumab, que sería independiente del r-LDL, supone una opción de tratamiento particularmente relevante para estos pacientes.

La variable primaria de cambio porcentual de c-LDL respecto al valor basal se considera aceptable, especialmente en el contexto de una enfermedad rara donde es difícil recoger resultados sobre un posible beneficio CV. En este sentido, y debido a la imposibilidad de generar datos completos que avalaran la seguridad y eficacia de evinacumab, su autorización se ha llevado a cabo bajo circunstancias excepcionales, acordándose con el titular de autorización de

comercialización (TAC) la realización de un estudio de seguridad posautorización (PASS) para conocer en cierta medida los efectos CV en los pacientes tratados con evinacumab (11, 12).

## Evaluaciones por otros organismos

Haute Autorité de Santé (HAS): considera que evinacumab proporciona una mejora menor del servicio médico (ASMR IV) en el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con HFHo. Posicionan a evinacumab como última línea en pacientes con HFHo no controlada a pesar de una dieta baja en grasas y en combinación con otras terapias hipolipemiantes orales, incluyendo al menos una estatina, ezetimiba y anticuerpos inhibidores de PCSK9, con o sin aféresis de las LDL (16).

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): ha concedido a evinacumab una designación de fármaco innovador condicional debido a una importante necesidad terapéutica en la patología y a su moderado valor terapéutico añadido. Evinacumab está posicionado como complemento de la dieta y otras terapias dirigidas a reducir el c-LDL para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años diagnosticados de HFHo con mutación nula/nula y/o que no alcanzan el objetivo de c-LDL tras el tratamiento con evolocumab o no alcanzan el objetivo de c-LDL o no hayan tolerado el tratamiento con lomitapida (17).

## Seguridad

El análisis de seguridad se basó en i) el estudio principal de fase III R1500-CL-1629, ii) la combinación de los estudios controlados por placebo (estudio principal de fase III R1500-CL-1629 y estudio de fase II en pacientes con hipercolesterolemia persistente R1500-CL-1643) y iii) la combinación de datos abiertos procedentes de la extensión del ensayo R1500-CL-1629 y del ensayo en curso R1500-CL-1719, así como los datos de la fase abierta del ensayo en curso R1500-CL-1643 (11-13).

Un total de 199 pacientes recibieron alguna dosis i.v. de evinacumab, con una duración total de exposición de 9.556 semanas, o 183,3 pacientes-año. De estos 199 pacientes, 95 (47,7%) presentaban HFHo.

### Estudio R1500-CL-1629 (ELIPSE HoFH)

La incidencia de acontecimientos adversos (AA) emergentes durante el tratamiento fue menor en el grupo de evinacumab (65,9%) en comparación con placebo (81,0%). Los AA que ocurrieron con una mayor frecuencia en el grupo de evinacumab respecto placebo fueron enfermedad de tipo gripal (11,4% vs. 0) y rinorrea (6,8% vs. 0). Por su parte, la incidencia de AA relacionados con el tratamiento fue mayor en el grupo de evinacumab (11,4% vs. 4,8% en placebo), e incluye prurito en el sitio de perfusión (2 pacientes), pirexia, dolor vascular, debilidad muscular (1 paciente), gastroenteritis, nasofaringitis, epistaxis e inflamación del tracto respiratorio superior y nasofaringitis (1 paciente).

En cuanto a los AA de especial interés, el porcentaje de pacientes que experimentaron un acontecimiento alérgico general fue menor en el grupo de evinacumab 15mg/kg dosis i.v. en comparación con placebo (9,1% vs. 14,3%). Se notificaron AA por reacción a la perfusión con mayor frecuencia en el grupo de evinacumab en comparación con el grupo placebo (6,8% frente a 4,8%), respectivamente. Los AA musculares se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de evinacumab vs. placebo (15,9% frente a 9,5%, respectivamente).

### Combinación de estudios controlados por placebo en pacientes con HF

En la combinación de estudios controlados por placebo, que incluyó también pacientes con HFHe, la incidencia de AA fue similar entre ambos grupos de tratamiento (~74%) y la mayoría se clasificó con intensidad leve o moderada. Los AA relacionados con el tratamiento que se presentaron con mayor frecuencia con evinacumab 15 mg/kg respecto placebo fueron nasofaringitis (16 vs. 13%), enfermedad de tipo gripal (7,4 vs. 5,6%), mareos (6,2 vs. 0%), y náuseas (4,9 vs. 1,9%).



En relación a los AA de especial interés, las incidencias de acontecimientos alérgicos fueron comparables entre los grupos de tratamiento. El único AA grave fue una reacción de anafilaxia que se notificó en 1 paciente con hipercolesterolemia persistente tratado con evinacumab (0,9%). Los AA por reacción a la perfusión se notificaron con más frecuencia en los grupos de evinacumab en comparación con el grupo placebo. La incidencia de los AA relacionados con los músculos fue ligeramente superior en los grupos de evinacumab vs. placebo. Ningún paciente de ningún grupo de tratamiento experimentó un nuevo inicio de diabetes.

### Combinación de datos abiertos

En la combinación de datos abiertos, el 68,1% de los pacientes del grupo evinacumab experimentó al menos un AA. Los AA de nasofaringitis, dolor de espalda, mialgia y cefalea tuvieron una incidencia similar a la observada en los ensayos controlados por placebo. 10 pacientes experimentaron AA relacionados con el tratamiento, 6 de los cuales experimentaron AA relacionados con reacciones de la perfusión.

Un porcentaje menor de pacientes experimentó AA alérgicos generales con evinacumab en comparación con el conjunto de estudios controlados con placebo (4,9% en el grupo total de evinacumab 15 mg/kg). Se notificaron AA por reacciones a la perfusión en 8 (4,4%) pacientes en el grupo de evinacumab total. Ninguno de estos acontecimientos fue mortal o grave ni condujo a la interrupción del tratamiento. Se notificaron AA relacionados con los músculos en 28 (15,4%) pacientes del grupo de evinacumab total. El único AA relacionado con los músculos notificado en  $\geq 3\%$  de los pacientes del grupo de evinacumab total fue dolor de espalda (4,9%). Un total de tres pacientes cumplieron los criterios de diabetes de nueva aparición; sin embargo, finalmente se descartó que fueran realmente eventos de esta naturaleza.

Ningún paciente experimentó enfermedad hepática en los estudios analizados.

## Valoración del beneficio clínico

Evinacumab ha demostrado una reducción clínicamente significativa del c-LDL del 49% vs. placebo en una población de 65 pacientes aleatorizados en proporción 2:1 con HFHo genética o clínicamente confirmada que ya se encontraban en tratamiento hipolipemiante, incluida la aféresis. Este efecto fue evidente desde la semana 2, se mantuvo durante las 24 semanas del tratamiento doble ciego, así como en las 24 semanas adicionales de extensión abierta de un solo brazo (donde se observó una reducción del 46,3% en pacientes previamente aleatorizados a evinacumab, mientras que en aquellos pacientes previamente aleatorizados a placebo, se obtuvieron reducciones del c-LDL comparables). La variable subrogada utilizada se considera clínicamente relevante, así como la magnitud de la diferencia observada frente a placebo, que ocurrió independientemente de las mutaciones genéticas asociadas a la HFHo y de la terapia de fondo recibida (12).

La eficacia de evinacumab en la reducción del c-LDL se apoyó por mejoras significativas en otros parámetros lipídicos como CT, ApoB o no c-HDL, los cuales también tienen un impacto importante en la reducción del riesgo CV. Asimismo, un menor porcentaje de pacientes cumplió los criterios de elegibilidad de aféresis cuando recibieron evinacumab. No obstante, el tratamiento con evinacumab también resultó en una reducción del 30% en el c-HDL en la semana 24 (que se mantuvo hasta la semana 48). Las consecuencias de esta disminución en el riesgo CV son todavía inciertas (12), y no se ha demostrado la relación entre la reducción del HDL farmacológicamente y el aumento del riesgo CV.

Respecto a la seguridad, evinacumab presentó un perfil comparable al del grupo placebo. Los AA relacionados con el tratamiento que se presentaron con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, enfermedad de tipo gripal, mareos, dolor de espalda y náuseas, siendo la reacción adversa más grave la anafilaxia que ocurrió en 1 paciente. Se recogieron datos de seguridad de 13 adolescentes con HFHo, siendo el perfil de seguridad consistente con el observado en adultos. No obstante, los datos de seguridad son limitados, algo esperable teniendo en cuenta la baja prevalencia de la HFHo. Para

abordar las incertidumbres relacionadas con la seguridad a largo plazo, el TAC deberá realizar y enviar los resultados de un estudio PASS basado en los datos de un registro en pacientes con HFHo (11, 12).

La HFHo es una patología que conduce a enfermedad CV ya en la primera década de vida, y en los casos no tratados, a muerte prematura. Los pacientes que padecen esta enfermedad suelen requerir múltiples fármacos hipolipemiantes y aféresis de LDL, a pesar de lo cual, en muchos casos, no se alcanzan los objetivos de reducción de c-LDL recomendados en las guías (5, 15). Evinacumab se ha estudiado en pacientes con tratamiento de base optimizado (incluyendo estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9, lomitapida y aféresis), por lo que representa una opción terapéutica para reducir los niveles de c-LDL que se añade a las ya existentes, quedando así reflejado en su ficha técnica (11). En particular, evinacumab podría ser relevante como terapia complementaria en pacientes con poca o ninguna función residual del r-LDL (aquellos con mutaciones nula/nula o negativa/negativa) dado su mecanismo de acción, y donde los anticuerpos inhibidores de PCSK9 presentan una eficacia limitada. Por último, evinacumab se ha estudiado en pacientes pediátricos a partir de 12 años (8). No obstante, no existen comparaciones directas de evinacumab con otros fármacos hipolipemiantes empleados en la HFHo.

## Discusión

En el estudio principal de fase III, la administración i.v. de evinacumab 15 mg/kg cada 4 semanas, demostró una reducción sustancial y constante del c-LDL de un 49,0%, así como de otros parámetros lipídicos en pacientes con HFHo que ya recibían dosis máximas toleradas de otras terapias hipolipemiantes. La eficacia de evinacumab se mantuvo durante las 24 semanas adicionales del periodo abierto con una reducción de los niveles de c-LDL de aproximadamente el 46% en la semana 48. Dichos resultados son consistentes con ensayos clínicos adicionales publicados recientemente, así como en la experiencia poscomercialización (18).

El perfil de seguridad de evinacumab fue aceptable y en general similar al del grupo comparador, destacando como AA relacionados con el tratamiento más frecuentes la nasofaringitis, enfermedad de tipo gripal, mareos y dolor de espalda. 1 paciente experimentó una reacción de anafilaxis como consecuencia de la perfusión de evinacumab. La mayoría de los pacientes pudo recibir el tratamiento durante al menos 1 año sin necesidad de discontinuar el tratamiento (11-13).

No obstante, el desarrollo clínico de evinacumab presentó una serie de limitaciones, entre las que se incluyen el número reducido de pacientes estudiados, así como la ausencia de datos de morbimortalidad CV. Además, el tratamiento con evinacumab se tradujo en una reducción del c-HDL de aproximadamente un 30% en la semana 24 y 48. Las consecuencias clínicas de este descenso todavía son inciertas, especialmente en una enfermedad con elevado riesgo CV como la HFHo. Dada la baja prevalencia de esta patología, y por tanto considerando la imposibilidad de realizar un estudio robusto para abordar de forma completa los efectos CV de evinacumab, se acordó otorgar una autorización de comercialización bajo circunstancias excepcionales. En este contexto, se impuso como obligación llevar a cabo un PASS para evaluar i) los desenlaces de seguridad a largo plazo en pacientes HFHo  $\geq 12$  años de edad que reciban tratamiento con evinacumab, ii) la frecuencia y los desenlaces del embarazo en las pacientes con HFHo tratadas con evinacumab, a pesar de la necesidad de medidas contraceptivas en ambos sexos en los ensayos clínicos, y iii) el proceso de aterosclerosis en pacientes con HFHo tratados con evinacumab que se sometían a pruebas cardíacas de diagnóstico por imagen (11, 12). Los resultados del estudio de extensión ELIPSE-OLE actualmente en curso y previsto para una duración de 4 años, también podrían mejorar la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de evinacumab (12).

En la HFHo, la mayoría de los pacientes desarrollan arteriosclerosis sintomática antes de los 20 años de edad y generalmente fallecen antes de los 30 si no reciben tratamiento adecuado y a tiempo, el cual se basa en una estrategia farmacoterapéutica intensiva y multimodal con el objetivo de alcanzar niveles de  $< 55$  mg/dl (1,4 mmol/l) para pacientes en muy alto riesgo y de  $< 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) para pacientes de alto riesgo lo antes posible (5). Las

opciones actuales para HFHo incluyen el uso de dosis máximas de estatinas, fundamentalmente en combinación con ezetimiba como primera línea, y en líneas posteriores el inhibidor de PCSK9 evolocumab y/o lomitapida (no comercializada en España en el momento de elaboración del IPT), además de la aféresis de LDL. A pesar de la terapia combinada, muchos pacientes tienen una respuesta insuficiente al tratamiento, no alcanzando los objetivos de c-LDL recomendados en las guías, y presentando por tanto un alto riesgo CV (19). Esta situación es especialmente problemática para los pacientes con mutaciones nula/nula o negativa/negativa del r-LDL, donde la eficacia de las terapias que dependen de la expresión de este receptor (como anticuerpos inhibidores de PCSK9) es limitada (15). Evolocumab es el único inhibidor PCSK9 con indicación autorizada para el tratamiento de pacientes con HFHo basada en los resultados de los estudios Tesla, Taussig y Hauser-OLE (7). En investigación, se dispone de datos del efecto de alirocumab (20, 21) e incluirán en pacientes con HFHo (22). No obstante, estos fármacos no disponen de la autorización de la indicación y por lo tanto no pueden considerarse actualmente una opción de tratamiento.

Evinacumab supone una opción terapéutica complementaria a las existentes para reducir en mayor medida los niveles de c-LDL en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad. Los datos limitados de seguridad y de eficacia disponibles con evinacumab hacen que su uso en HFHo se recomiende como última línea de tratamiento, al mismo nivel que lomitapida (9), en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con HFHo cuyo c-LDL no esté controlado a pesar de tratamiento con estatinas en combinación con ezetimiba, además del inhibidor de PCSK9 evolocumab. Dicho posicionamiento es consistente con las recomendaciones recientes europeas (5). Evinacumab cuenta con indicación pediátrica en niños a partir de 12 años, un aspecto relevante considerando que la HFHo se presenta fundamentalmente en menores de 25 años. En Noviembre de 2023, el CHMP recomendó el uso de evinacumab en niños a partir de 5 años; no obstante esta extensión de línea no es objeto del presente IPT. Evinacumab y evolocumab presentan un perfil de seguridad aceptable, mientras que el uso prolongado de lomitapida podría verse limitado por los efectos adversos gastrointestinales y de hepatotoxicidad observados en el desarrollo clínico, así como en la experiencia poscomercialización (8, 23). No obstante, en el momento actual, no existen comparaciones directas entre evinacumab y evolocumab o lomitapida. Tampoco se ha estudiado si el tratamiento con evinacumab podría resultar en una reducción en la intensidad de las terapias hipolipemiantes concomitantes o el número de sesiones con aféresis de las LDL, aunque sí se observó que un menor porcentaje de pacientes tratados con evinacumab cumplieron los criterios para ser sometidos a este procedimiento invasivo en los EEUU (12).

## Conclusión

Evinacumab ha demostrado eficacia frente a placebo como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes para reducir adicionalmente los niveles de c-LDL en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con HFHo, con o sin aféresis de las LDL (10-13). La indicación de evinacumab ha sido ampliada a niños a partir de 5 años tras la autorización en Noviembre de 2023 de la extensión pediátrica. Sin embargo, esta indicación no es objeto del presente IPT.

Los resultados del estudio ELIPSE demostraron una reducción del 49% en la variable subrogada c-LDL tras el tratamiento con evinacumab vs. placebo en pacientes con HFHo no controlada a pesar de recibir otros tratamientos hipolipemiantes, entre los que se incluyeron dosis máximas toleradas de estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9, lomitapida y/o aféresis de LDL. El perfil de seguridad de evinacumab descrito hasta el momento se considera aceptable, siendo los AA relacionados con el tratamiento más frecuentes la nasofaringitis, enfermedad de tipo gripal y mareos.

Evinacumab presenta un mecanismo de acción r-LDL independiente, y, por tanto, podría ser particularmente relevante para aquellos pacientes con funcionalidad reducida o nula de este receptor, donde los niveles de c-LDL son más elevados que en los sujetos con actividad del r-LDL parcialmente reducida y en los que los inhibidores de PCSK9 tienen una eficacia muy limitada. Además, el uso de evinacumab ha demostrado una reducción en la frecuencia de

aféresis, un resultado relevante considerando el importante impacto negativo que este procedimiento tiene en la calidad de vida de los pacientes, junto con su elevado coste y limitado acceso.

No obstante, el desarrollo clínico de evinacumab presenta una serie de limitaciones, relacionadas fundamentalmente con la falta de datos de morbimortalidad CV. Tampoco se conocen las consecuencias CV del descenso de  $\text{el } 30\%$  en el c-HDL observado en el estudio principal. Es importante además mencionar el tamaño limitado de la población estudiada, particularmente en edades de 12 a 18 años, y la falta de datos de seguridad a largo plazo, especialmente en el contexto de un medicamento con un nuevo mecanismo de acción.

Con la evidencia disponible hasta el momento, evinacumab se considera como una opción de tratamiento farmacológico de la HFHo en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad cuyo c-LDL no esté controlado a pesar de seguir una dieta baja en grasas y estar tratados con otras terapias hipolipemiantes optimizadas incluyendo estatinas, ezetimiba y evolocumab. No obstante, para los pacientes con poca o ninguna función residual del r-LDL (mutaciones nula/nula o negativa/negativa confirmadas), evinacumab, podría ser una opción preferida sobre evolocumab, dado que en estos pacientes los inhibidores de PCSK9 tienen una eficacia muy limitada. En ambos escenarios y respecto a lomitapida, sería una opción de tratamiento, sin poder establecer la superioridad de uno sobre otro al no haber comparaciones directas entre ellos.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar y la Fundación CardioAlianza han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Evkeeza® (evinacumab)	Lojuxta® (lomitapida)	Repatha® (evolocumab)
<b>Presentación</b>	Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Lojuxta 5 mg cápsulas duras Lojuxta 10 mg cápsulas duras Lojuxta 20 mg cápsulas duras Lojuxta 30 mg cápsulas duras Lojuxta 40 mg cápsulas duras Lojuxta 60 mg cápsulas duras	Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho
<b>Posología</b>	La dosis recomendada es de 15 mg/kg administrados por perfusión intravenosa durante 60 minutos una vez al mes (cada 4 semanas)	La dosis inicial recomendada es de 5 mg una vez al día. Al cabo de 2 semanas se puede aumentar la dosis, siempre que la seguridad y la tolerabilidad sean aceptables, a 10 mg, y después, como mínimo a intervalos de 4 semanas, a 20 mg, 40 mg y a la dosis máxima recomendada de 60 mg	La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Sí. Indicado como complemento a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes para reducir el colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo).	Sí. Indicado como complemento a una dieta baja en grasas y a otros medicamentos hipolipemiantes con o sin aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).	Sí. Indicado en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes

<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p>Las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia son nasofaringitis (13,7 %), enfermedad de tipo gripal (7,7 %), mareos (6,0 %), dolor de espalda (5,1 %) y náuseas (5,1 %). La reacción adversa más grave es anafilaxia (0,9 %).</p>	<p>Las reacciones adversas más graves durante el tratamiento fueron valores anormales de las aminotransferasas hepáticas.</p> <p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, que se produjeron con mayor frecuencia durante la fase de incremento de la dosis del ensayo y disminuyeron una vez se estableció la dosis máxima tolerada de lomitapida.</p>	<p>Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con las dosis recomendadas son nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de espalda (4,4%),</p> <p>artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,2%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.</p>
<p><b>Utilización de recursos*</b></p>	<p>Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital</p>	<p>Permite la autoadministración</p>	<p>Permite la autoadministración</p>
<p><b>Conveniencia**</b></p>	<p>Vía intravenosa</p> <p>Administración en hospital de día</p>	<p>Vía oral</p>	<p>Vía subcutánea</p>
<p><b>Otras características diferenciales</b></p>	<p>Medicamento sujeto a seguimiento adicional</p>	<p>Medicamento sujeto a seguimiento adicional</p>	

\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

\*\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

**Tabla 2.** Variables de eficacia en el ensayo ELIPSE-HFHo.

Resultados de eficacia del ensayo ELIPSE-HFHo				
Variable evaluada en el estudio	Evinacumab (N=43)	Placebo (N=22)	Comparación (Evinacumab vs. Placebo) (IC del 95%)	p
<b>Resultados principales</b>				
Cambio porcentual medio de c-LDL desde el inicio en la semana 24	-47,1 ± 4,6	1,9 ± 6,5	Diferencia: -49 ± 8 (-65 a 33,1)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés</b>				
Cambio porcentual medio de Apo B desde el inicio a la semana 24	-41,4 ± 3,3	-4,5 ± 4,8	Diferencia: -36,9 ± 5,9 (-48,6 a -25,2)	<0,0001
Cambio porcentual medio de colesterol no HDL desde el inicio a la semana 24	-49,7 ± 3,8	2 ± 5,4	Diferencia: -51,7 ± 6,6 (-64,8 a -38,5)	<0,0001
Cambio porcentual medio de colesterol total desde el inicio a la semana 24	-47,4 ± 3,0	1 ± 4,2	Diferencia: -48,4 ± 5,1 (-58,7 a -38,1)	<0,0001
Pacientes con reducción de ≥30 % en c-LDL en la semana 24	83,7 %	18,2 %	Odds ratio: 25,2 (5,7 a 110,5)	<0,0001
Pacientes con reducción de ≥50 % en c-LDL en la semana 24	55,8 %	4,5 %	Odds ratio: 24,2 (3 a 195,6)	0,0028
Cambio absoluto de c-LDL desde el	-134,7 ± 12,4	-2,6 ± 17,6	Diferencia: -132,1 ± 21,5 (-175,3 a -88,9)	<0,0001



inicio a la semana 24 (mg/dl)				
Pacientes que cumplen criterios US en la semana 24	7 %	22,7 %	Odds ratio: 0,1	0,0845
Pacientes con c-LDL <100 mg/dl (2,59 mmol/l) en la semana 24	46,5 %	22,7 %	Odds ratio: 5,7 (1,3 a 24,9)	0,0203
Pacientes que cumplen criterios UE en la semana 24	32,6 %	77,3 %	Odds ratio: 0,1 (0 a 0,3)	0,0004
<b>Otros resultados de interés</b>				
Cambio porcentual medio de triglicéridos desde el inicio en la semana 24	-55,0 ± 3,1	-4,6 ± 7,0	-50,4 ± 7,7 (-65,6 a -35,2)	<0,0001 <sup>a</sup>
Cambio porcentual medio de c-HDL <sup>b</sup> desde el inicio en la semana 24	-29,6	0,8	–	–

<sup>a</sup> valor de p nominal, ya que los TG no son una variable secundaria clave

<sup>b</sup> El cambio porcentual medio en los resultados de la semana 24 se presenta en función del tratamiento real recibido en la población de seguridad (evinacumab, n = 44; placebo, n = 20); no hay pruebas estadísticas formales en la población de seguridad.

## 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. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2553–66.
3. Royo MA, Lobos JM, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M et al. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIP/SEA. *Med Clin (Barc)* 2011; 137: 30.e1-30.e13.
4. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype/Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9: 504-10.
5. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet* 2022; 19;399(10326):719-728.
6. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, Bruckert E, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023; 2:ehad197.
7. Ficha Técnica de Repatha (evolocumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_en.pdf)
8. Ficha Técnica de Lojuxta (lomitapida). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information_es.pdf)
9. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lojuxta (lomitapida). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lomitapida-Lojuxta-Hiperlipemias.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 Evkeeza (evinacumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_es.pdf)
12. Evkeeza EPAR. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evkeeza-h-c-5449-0000-epar-assessment-report_en.pdf)
13. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 20;383(8):711-720.
14. Mohamed F, Seedat F, Raal FJ. Novel therapies for familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021; 28:188–195.
15. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017; 1;38(29):2245-2255.
16. Haute Autorité de Santé. Avis sur les médicaments. Evkeeza Première évaluation. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/evkeeza\\_191022\\_summary\\_ct19900.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/evkeeza_191022_summary_ct19900.pdf) [última consulta: 10/05/2023].



17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). valutazione dell'innovatività. Disponibile en: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2095329/11\\_EVKEEZA\\_scheda\\_innovativita\\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2095329/11_EVKEEZA_scheda_innovativita_GRADE.pdf) [última consulta: 15/01/2024].
18. Stefanutti C, Chan DC, Di Giacomo S, Morozzi C, Watts GF. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 11;15(11):1389.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 1;41(1):111-188.
20. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:131-42.
21. Bruckert E, Caprio S, Wiegman A, Charng MJ, Zárate-Morales CA, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:1447-57.
22. Reijman MD, Schweizer A, Peterson ALH, Bruckert E, Stratz C, Defesche JC, Hegele RA, Wiegman A. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Jul 20;29(9):1361-1368.
23. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, Hegele RA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2017; 18;136(3):332-335