

Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia

Abstract

BACKGROUND

Homozygous familial hypercholesterolemia is characterized by premature cardiovascular disease caused by markedly elevated levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. This disorder is associated with genetic variants that result in virtually absent (null–null) or impaired (non-null) LDL-receptor activity. Loss-of-function variants in the gene encoding angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) are associated with hypolipidemia and protection against atherosclerotic cardiovascular disease. Evinacumab, a monoclonal antibody against ANGPTL3, has shown potential benefit in patients with homozygous familial hypercholesterolemia.

METHODS

In this double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we randomly assigned in a 2:1 ratio 65 patients with homozygous familial hypercholesterolemia who were receiving stable lipid-lowering therapy to receive an intravenous infusion of evinacumab (at a dose of 15 mg per kilogram of body weight) every 4 weeks or placebo. The primary outcome was the percent change from baseline in the LDL cholesterol level at week 24.

RESULTS

The mean baseline LDL cholesterol level in the two groups was 255.1 mg per deciliter, despite the receipt of maximum doses of background lipid-lowering therapy. At week 24, patients in the evinacumab group had a relative reduction from baseline in the LDL cholesterol level of 47.1%, as compared with an increase of 1.9% in the placebo group, for a between-group least-squares mean difference of –49.0 percentage points (95% confidence interval [CI], –65.0 to –33.1; $P<0.001$); the between-group least-squares mean absolute difference in the LDL cholesterol level was –132.1 mg per deciliter (95% CI, –175.3 to –88.9; $P<0.001$). The LDL cholesterol level was lower in the evinacumab group than in the placebo group in patients with null–null variants (–43.4% vs. +16.2%) and in those with non-null variants (–49.1% vs. –3.8%). Adverse events were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

In patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving maximum doses of lipid-lowering therapy, the reduction from baseline in the LDL cholesterol level in the evinacumab group, as compared with the small increase in the placebo group, resulted in a between-group difference of 49.0 percentage points at 24 weeks.

Эвинакумаб при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

Аннотация

ФОН

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия характеризуется преждевременным сердечно-сосудистым заболеванием, причиной которого является существенно повышенный уровень холестерина-ЛПНП (липопротеинов низкой плотности). Данное заболевание связано с генетическими вариантами, которые приводят к практически отсутствующей (нулевой) или ослабленной (ненулевой) деятельности ЛПНП-рецепторов. Варианты потери функции в гене, кодирующего ангиопоэтин-подобный белок 3 (ANGPTL3) связаны с гиполипидемией и защитой от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Моноклональное антитело против ANGPTL3 эвинакумаб показало потенциальную эффективность при лечении пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

МЕТОДЫ

В третьей фазе испытаний (двойное слепое, плацебо-контролируемое) мы в произвольном порядке в соотношении 2:1 65 пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, стабильно проходящим гиполипидемическую терапию, назначили внутривенные инфузии эвинакумаба (в дозировке 15 мг/кг массы тела) каждые 4 недели или плацебо. Основным показателем конечного эффекта лечения было изменение исходных показателей уровня холестерина-ЛПНП на 24 неделе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные показатели уровня холестерина-ЛПНП в двух группах составили 255.1 мг на децилитр, несмотря на то, что они проходили гиполипидемическую терапию. На 24 неделе у группы пациентов, получавших инфузии эвинакумаба, наблюдалось снижение уровня холестерина-ЛПНП на 47.1%, тогда как у группы пациентов, принимавших плацебо, показатели

увеличились на 1.9%. Средняя разница уровня холестерина-ЛПНП между группами составила 49 процентных пунктов (доверительный интервал 95%, -65.0 до -33.1; $P < 0.001$). Средняя абсолютная разница уровня холестерина-ЛПНП между группами была равна -132.1 мг на децилитр (доверительный интервал 95%, -175.3 до -88.9; $P < 0.001$). Уровень холестерина-ЛПНП у группы пациентов, принимавших эвинакумаб, был ниже, чем у группы, принимавших плацебо, как у пациентов с нулевыми вариантами (-43.4% против +16.2%), так и у тех с ненулевыми вариантами (-49.1% против -3.8%). Побочные эффекты были схожи в обеих группах.

ВЫВОДЫ

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших максимальные дозы гиполипидемической терапии, наблюдалось снижение уровня холестерина-ЛПНП в группе, принимавшей эвинакумаб, по сравнению с группой, принимавшей плацебо, что за 24 недели привело к различию в 49 процентных пунктов.

Переведено Хасановой А.М.

Текст взят с сайта The New England Journal of Medicine.