

Evinacumab-dgnb (Evkeeza[®]) en niños con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Revisión de evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°22

Fecha de realización: 7 de noviembre de 2023

Fecha de última actualización: 7 de noviembre de 2023



**Ministerio de Salud
Argentina**

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización por parte de los Estados Unidos de evinacumab-dgnb (Evkeeza®) en niños con hipercolesterolemia familiar homocigota se basa en un único ensayo clínico abierto y sin comparador de fase III. Cabe señalar que actualmente la Europa lo autorizó solo en mayores de 12 años.

No se hallaron estudios que hayan evaluado el evinacumab-dgnb sobre desenlaces clínicos relevantes para la enfermedad o la reducción de la aféresis, como tampoco que lo compare frente a otros tratamientos farmacológicos disponibles para la población objetivo. El estudio identificado demostró que en 14 niños con hipercolesterolemia familiar homocigota resistentes al tratamiento farmacológico, la administración de evinacumab-dgnb podría mejorar al muy corto plazo parámetros de laboratorios importantes para el seguimiento de la enfermedad.

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomienden la tecnología en la indicación evaluada, antes o después de la autorización de comercialización por parte de los Estados Unidos. Una guía europea la menciona en niños pero por fuera de la actual autorización de comercialización del continente. Según los precios de adquisición relevados en ese país, para un niño de 25 kg, el costo mensual del fármaco sería de aproximadamente USD 12.288,53 (ARS 4.491.458 noviembre/23).

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel; Lucas González.

Contacto: conetec@msal.gov.ar

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) con el objetivo de colaborar con el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales que no han sido autorizados aún para su comercialización, o se encuentran autorizados, pero no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC (Decreto 344/23) es un organismo desconcentrado, dependiente del Ministerio de Salud Nacional, que realiza evaluaciones y emite recomendaciones técnicas sobre la incorporación, desinversión, forma de uso, financiamiento y cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no transcurren por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (FH) es un trastorno hereditario que exhibe herencia autosómica dominante y que se expresa como una eliminación retardada de LDL plasmático, causada por mutaciones de los genes implicados en la vía mediada por el receptor de LDL.¹

Se estima que la FH heterocigótica (HeFH) ocurre en aproximadamente 1 de cada 200 a 300 personas. Por el contrario, la FH homocigótica (HoFH) es una enfermedad que se encuentra en el listado de enfermedades poco frecuentes del Ministerio de Salud de la Nación (ORPHACODE 391665), con una prevalencia mundial estimada de aproximadamente 1:300.000 a 1:400.000.^{2,3}

El diagnóstico de la HoFH debe ser mediante pruebas genéticas en personas con sospecha clínica: LDL-C no tratado >500 mg/dL (>13 mmol/L) o LDL-C tratado ≥300 mg/dL (>8 mmol/L), junto con xantoma cutáneo o tendinoso antes de los 10 años de edad, y/o niveles elevados de LDL-C compatibles con HeFH en ambos padres. Es importante señalar que se pueden observar niveles de LDL-C no tratados <500 mg/dL (12,9 mmol/L) en algunos individuos con HoFH, particularmente en niños muy pequeños. Las pruebas genéticas deben identificar las mutaciones causantes en los genes LDLR, APOB y PCSK9.²

Las personas con FH heterocigoto (HeFH) portan el gen mutado en un solo alelo y tienen niveles plasmáticos de LDL-C el doble de lo normal o más, y pueden experimentar el primer evento cardiovascular tan pronto como a los treinta años. Con mutaciones en ambos alelos, la HoFH exhibe niveles de LDL-C que duplican los de la HeFH, o incluso más, y las personas desarrollan complicaciones cardiovasculares incluso en la primera década de sus vidas.^{1,2} Los niños con HoFH deben someterse a una evaluación cardiovascular integral continuo con electrocardiogramas, ecocardiografías, pruebas funcionales de esfuerzo e imágenes de la arteria coronaria.²

El manejo de la enfermedad comprende la adopción de hábitos saludables para el corazón junto con tratamiento farmacológico. En niños con HoFH se recomienda un tratamiento gradual con el objetivo de alcanzar un valor de LDL-C de <135 mg/dL (3,5 mmol/L). El tratamiento farmacológico en niños consiste inicialmente en estatinas desde el momento del diagnóstico y su incremento de dosis, y luego una segunda línea que consiste en adicionar ezetimibe, gemfibrozil, fenofibratos, secuestrantes de ácidos biliares o el ácido nicotínico y aceites Omega-3. Para las personas que no cumplan con los objetivos mencionados a pesar del tratamiento, las guías recomiendan adicionar la aféresis de LDL, anti-PCSK9 como el evolocumab (autorizado en nuestro país a partir de los 10 años de edad) y alirocumab (autorizado en nuestro país a partir de los 18 años), lomitapida (autorizado en Estados Unidos a partir de los 18 años), y el trasplante de hígado como una intervención de último recurso.^{2,4,5}

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de evinacumab (Evkeeza®) en niños con HoFH.

TECNOLOGÍA

Evinacumab-dgnb es un anticuerpo monoclonal de isotopo IgG4 humano recombinante que se une e inhibe la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), una proteína reguladora que desempeña un papel en el metabolismo de los lípidos mediante la inhibición de la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa endotelial (EL).⁶ La inhibición de ANGPTL3 conduce a reducciones en LDL-C, HDL-C y triglicéridos (TG). Evinacumab-dgnb reduce el LDL-C, independientemente de la presencia del receptor de LDL (con actividad del receptor de LDL prácticamente ausente o alterada), al promover el procesamiento y la eliminación de las lipoproteínas de muy baja densidad y la formación de LDL.^{2,6}

En personas de 5 a 11 años de edad con HoFH, evinacumab se administra por vía intravenosa (IV) a una dosis habitual de 15 mg/kg cada 4 semanas en una infusión que dura 60 minutos. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 2021 inicialmente autorizó la comercialización de evinacumab-dgnb (Evkeeza®), como complemento de otras terapias para reducir el LDL-C, en personas de 12 años o más con HoFH. El fármaco también obtuvo la designación de medicamento huérfano por la FDA y en 2023 amplió su autorización para personas mayores de 5 años de edad con HoFH.⁷ Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) a la fecha solo la ha autorizado, bajo una monitorización adicional y bajo “circunstancia excepcional”, para el tratamiento de personas de 12 años o más con HoFH.⁸

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo del uso de evinacumab (Evkeeza®) en niños con HoFH.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 7 de noviembre de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: evinacumab [Supplementary Concept] OR evinacumab*[tiab] OR evkeeza[tiab]

EVIDENCIA CLÍNICA

Wiegman y cols. publicaron en 2023 un ensayo clínico abierto de fase III con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de evinacumab en personas de 5 a 11 años de edad con diagnóstico genético de HoFH y LDL-C >130 mg/dL, a pesar de la terapia máxima tolerada con hipolipemiantes, aféresis de LDLR independiente y/o lomitapida.⁹ Se incluyeron 14 niños con un peso corporal mayor de 15 kg, una mediana para el índice de masa corporal (IMC) de $19,5 \pm 4,6$ kg/m², donde todos estaban recibiendo fármacos hipolipemiantes y el 50% de los mismos recibía aféresis durante el estudio, 11 (78,6%) tenían estenosis aórtica, la media de LDL-C fue de $263,7 \pm 91,0$ mg/dL y ninguno era de Latinoamérica. A un seguimiento de 24 semanas, los niños recibieron 7 dosis de evinacumab obteniendo una reducción media del LDL de $-48,3\% (\pm 10,4\%)$ respecto al último valor de laboratorio obtenido antes de la primera dosis. Esta reducción fue mayor en la primera y segunda semana del seguimiento y luego se estabilizó durante el seguimiento. Los niños que recibieron el fármaco también lograron reducciones medias para ApoB ($-41,3\% [\pm 9,0\%]$), el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad ($-48,9\% [\pm 9,8\%]$) y el colesterol total ($-49,1\% [\pm 8,1\%]$). Un total de 10 (71,4%) niños tuvieron eventos adversos debidos al fármaco, donde un niño experimentó un evento adverso grave de amigdalitis que no fue asignado el mismo.

Según lo descrito por los autores, se está desarrollando un nuevo ensayo clínico abierto de fase III que incluirá a los niños (n=20) que recibieron evinacumab en ensayos de fase I y III para evaluar su eficacia y seguridad a un seguimiento de 48 semanas.¹⁰

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención en Argentina y el mundo. El precio de adquisición internacional de referencia, y sin descuentos, para el tratamiento mensual con evinacumab (vial de 2,3ml) para un niño de 25 kg es de aproximadamente USD 12.288,53 (ARS 4.491.458 noviembre/23).^{11,12}

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomienden la tecnología en la indicación evaluada, antes o después de la autorización de comercialización por parte de la FDA.^{5,13,14}

La Sociedad Europea de Aterosclerosis publicó en 2023 una actualización sobre su consenso en personas con HoFH.⁵ El panel hace una mención para niños/adolescentes y adultos por igual, donde menciona a la aféresis, el evinacumab o la lomitapida (no disponible en Argentina) como alternativas en personas con HoFH que no responden a la combinación de estatinas a dosis máximas tolerables, ezetimibe e inhibidores de PCSK9. También menciona que en muchos países de Europa el precio del fármaco será una limitante para su uso y serán alternativas viables comenzar con la aféresis.

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, sus siglas del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recientemente han comenzado a evaluar la tecnología en la indicación evaluada.^{15,16}

REFERENCIAS

1. Nohara A, Tada H, Ogura M, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(7):665-678. doi:10.5551/jat.RV17050
2. Sarah D de Ferranti; Ilse Luirink; David R Futon; Carrie Armsby. UpToDate. Familial hypercholesterolemia in children. Published 2023. Accessed November 7, 2023. www.uptodate.com
3. Ministerio de Salud de la Nación. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. Argentina.gov.ar. Published 2023. Accessed January 13, 2023. <https://www.argentina.gov.ar/salud/pocofrecuentes/listado>
4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-2157. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
5. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277-2291. doi:10.1093/eurheartj/ehad197
6. Merative Micromedex. Evinacumab. Published 2023. Accessed November 7, 2023. www.micromedexsolutions.com
7. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs. Evinacumab. Published 2023. Accessed November 7, 2023. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
8. EMA. European Medicine Agency. Evkeeza. European Medicines Agency. Published April 21, 2021. Accessed November 7, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evkeeza>
9. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. Published online October 20, 2023:CIRCULATIONAHA.123.065529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529
10. Regeneron Pharmaceuticals. *A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia*. clinicaltrials.gov; 2023. Accessed December 31, 2022. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233918>
11. Drugs.com. Evkeeza Prices, Coupons, Copay & Patient Assistance. Drugs.com. Accessed November 7, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/evkeeza>
12. Banco de la Nación Argentina. Cambio de divisas. Published 2023. Accessed November 8, 2023. <https://www.bna.com.ar/Personas>
13. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1366-1418. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.006

14. Giunta G; Lavallo Cobo A; Brandani L; Lobo M; Forte E; Masson G,. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol.* 91(s3). doi:<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3vr>
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Evinacumab. Published 2023. Accessed November 8, 2023. <https://www.cadth.ca/evinacumab>
16. National Institute for Health and Care Excellence. Project information | Evinacumab for treating homozygous familial hypercholesterolemia in children aged 5 to 11 TS ID 11806 | Guidance | NICE. Published 2023. Accessed November 8, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11237>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud