

Evinakumab: léčivý přípravek pro homozygotní familiární hypercholesterolemii

Vladimír Blaha

III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je závažné genetické onemocnění charakterizované extrémně vysokými hladinami LDL cholesterolu a časným rozvojem aterosklerózy. Navzdory kombinované hypolipidemické terapii naprostá většina pacientů nedosahuje cílových hladin LDL-C. Evinakumab, plně humanizovaná monoklonální protilátka proti angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), představuje novou terapeutickou možnost. Tento článek shrnuje mechanismus účinku, klinické důkazy a praktické aspekty podávání evinacumabu u pacientů s HoFH.

Klíčová slova: homozygotní familiární hypercholesterolemie, LDL-cholesterol, kardiovaskulární onemocnění, hypolipidemická léčba, evinakumab.

Evinacumab: a therapeutic agent for homozygous familial hypercholesterolemia

Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a severe genetic disorder characterized by extremely high levels of LDL cholesterol and early development of atherosclerosis. Despite combined lipid-lowering therapy, the vast majority of patients fail to achieve target LDL-C levels. Evinacumab, a fully human monoclonal antibody against angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), represents a novel therapeutic option. This article summarizes the mechanism of action, clinical evidence, and practical aspects of evinacumab administration in patients with HoFH.

Key words: homozygous familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, cardiovascular disease, lipid-lowering therapy, evinacumab.

Homozygotní FH a terapeutické výzvy

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je vzácné, avšak závažné dědičné onemocnění způsobené biálickými mutacemi v genech ovlivňujících metabolismus LDL částic. Nejčastěji se jedná o mutace v genu pro LDL receptor (LDLR), méně často v genu pro apolipoprotein B (APOB), proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9), nebo LDLRAP1 (Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1). Prevalence se odhaduje na 1 : 160 000 až 1 : 300 000 jedinců. Klinicky se manifestuje výrazně zvýšenými hladinami LDL-C (často > 13 mmol/l) již od dětství. V důsledku narušené funkce LDL receptoru dochází ke kumulaci aterogenních lipoproteinů, což má za následek rozvoj těžké generalizované aterosklerózy. Klinicky se HoFH manifestuje jako akcelerovaná kardiovaskulární nemoc s výskytem xantomů, aortální stenózy, infarktu myokardu nebo mozkové příhody v mladém věku. Diagnostika je založena na kombinaci biochemických

nálezů a genetického testování. HoFH je nejčastěji způsobena ztrátovými mutacemi v genu pro LDL receptor, což vede k minimální nebo zcela chybějící jaterní clearanci LDL-C z oběhu. Genetické změny, které vedou k minimální nebo zcela chybějící expresi LDLR („nulová homozygoti“), jsou spojeny s vyššími hladinami LDL-C než změny, které pouze částečně snižují expresi LDLR, např. přítomnost dvou nenulových alel nebo jedné nulové a jedné nenulové alely („nenulová homozygoti“) (1).

Současné terapeutické přístupy ke snížení LDL-C u HoFH zahrnují kombinaci standardních hypolipidemických léčiv, jako jsou statiny, ezetimib, inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) U řady pacientů je nutná i LDL-aferéza (2). Další léčebnou možností je lomitapid (3). Lomitapid nepatří v České republice mezi standardní hypolipidemická léčiva, je běžně nedostupný, musí být požadován u plátců zdravotního pojištění na tzv. Š 6, je méně dostupný než lipo-proteinová aferéza.

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.

III. interní gerontometabolická klinika, LF UK a FN Hradec Králové
blaha@lfhk.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(6):389-393

Článek přijat redakcí: 16. 6. 2025

Článek přijat po recenzích: 8. 9. 2025

Statiny a inhibitory PCSK9 účinkují převážně zvýšením exprese LDLR v játrech; tyto léky však mají omezený nebo žádný účinek u pacientů se závažnou formou HoFH, zejména u těch s dvěma nulovými alelami LDLR (3). Lomitapid působí nezávisle na funkci LDLR, ale jeho použití je omezeno bezpečnostními problémy závislými na dávce, včetně častých gastrointestinálních nežádoucích účinků a jaterní steatózy (4).

Pacienti s HoFH mohou být rovněž léčeni lipoproteinovou aferézou (LA), invazivní a časově náročnou metodou, která sice účinně snižuje LDL-C u pacientů rezistentních na jinou léčbu, ale je spojena se zhoršením kvality života a není běžně dostupná (5). Lipoproteinová aferéza může u pacientů s HoFH akutně snížit hladinu LDL-C až o 50–60 %. Kombinace LA s hypolipidemiky vede k dalšímu snížení LDL-C a omezení „rebound“ efektu po aferéze. Léčba aferézou však vyžaduje pravidelné (obvykle týdenní nebo čtrnáctidenní) invazivní a časově náročné výkony (6).

Navzdory těmto terapeutickým možnostem je dosažení cílových hodnot LDL-C doporučených v guidelines u pacientů s HoFH velmi

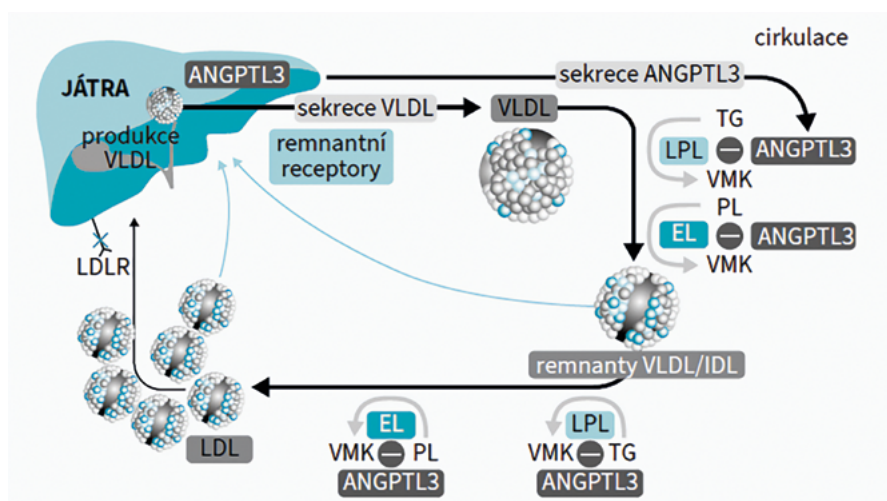
obtížné. Současné evropské guidelines ESC/EAS pro pacienty s HoFH doporučují cílové hladiny LDL-C <1,4 mmol/l pro dospělé s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASCVD) a <1,8 mmol/l pro dospělé bez ASCVD (7). U dětí a dospívajících je doporučeno cílit na LDL-C <3 mmol/l, pokud je léčba zahájena před dosažením 18 let věku a nejsou přítomny známky ASCVD. U dětí s již vzniklým ASCVD se doporučuje cílit na ještě nižší hladiny LDL-C.

Mechanismus účinku evinakumabu

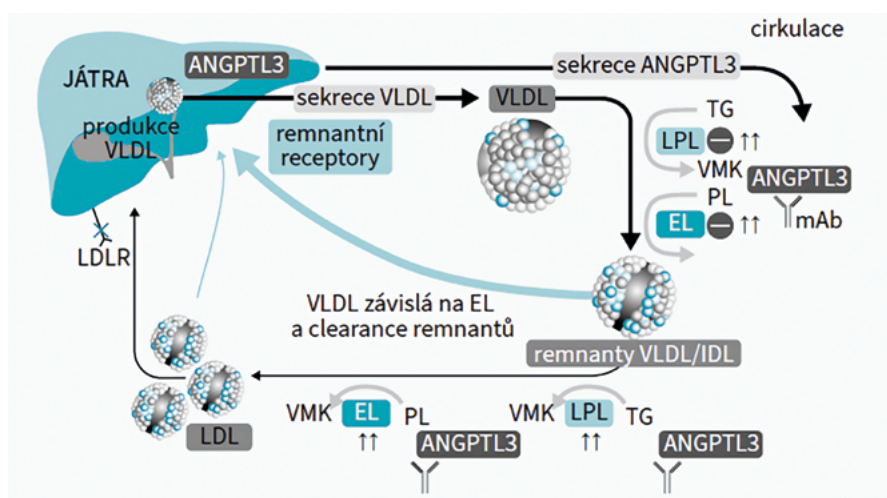
ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3) je protein exprimovaný v játrech, který inhibuje lipoproteinovou lipázu (LPL) a endotelovou lipázu (EL). Inhibice ANGPTL3 pomocí evinakumabu vede k derepresi těchto enzymů, což urychluje katabolismus triglyceridů a lipoproteinových částic. Navíc dochází ke snížení produkce VLDL a následně LDL, a to i nezávisle na funkci LDL receptoru. To je klíčové právě u pacientů s HoFH, kteří mají funkci LDL receptoru částečně nebo zcela narušenou (8). Mechanismus účinku evinakumabu se proto liší od běžných

Obr. 1. Mechanismus účinku evinakumabu. Upraveno podle (9);

A Zvýšená hladina LDL-C u HoFH v důsledku chybějící nebo téměř chybějící funkce LDLR



B Inhibice ANGPTL3 snížila hladinu LDL-C u HoFH, což částečně vyplývá ze zvýšené clearance lipoproteinů před vytvořením LDL



Legenda: ANGPTL3 – angiopoietin-like 3; EL – endothelial lipase; HoFH – homozygous familial hypercholesterolemia; IDL – intermediate-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LDLR – low-density lipoprotein receptor; LPL – lipoprotein lipase; mAb – monoclonal antibody; PL – phospholipase; TG – triglyceride; VLDL – very low-density lipoprotein; VMK – FFA, free fatty acid – volné mastné kyseliny.

hypolipidemik, a jeho přidání k terapii přináší významné přínosy právě v těchto vysoce rezistentních případech (Obr. 1) (9).

Evinakumab byl schválen jako doplňková léčba k jiným hypolipidemickým terapiím u dospělých a dospívajících pacientů ve věku ≥ 12 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH) americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v únoru 2021 a Evropskou lékovou agenturou (EMA) v červnu 2021. Tato schválení byla podložena výsledky klíčové dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 (NCT03399786), ve které evinakumab podávaný spolu s maximálně tolerovanou LLT vedl k přibližnému snížení hladiny LDL-C o 50 % po 24 týdnech léčby u pacientů s HoFH ve věku ≥ 12 let, bez ohledu na léčbu aferézou (2). Na základě těchto výsledků bylo původní schválení evinakumabu rozšířeno v březnu 2023 FDA a v prosinci 2023 EMA i na pacienty s HoFH ve věku 5–11 let.

Účinek evinakumabu na další lipidové parametry

Evinakumab kromě výrazného snížení LDL-C ovlivňuje i další lipidové parametry (Obr. 2). Ve studiích byl prokázán pokles triglyceridů (TG), non-HDL cholesterolu a apolipoproteinu B. Zvláště u pacientů se smíšenou dyslipidemií nebo s reziduálním rizikem po terapii statiny je tento efekt žádoucí.

Klinické důkazy: studie ELIPSE HoFH

V multicentrické, dvojité zaslepené studii fáze 3 ELIPSE HoFH bylo 65 pacientů randomizováno k podání evinakumabu nebo placebo. Evinakumab byl podáván intravenózně v dávce 15 mg/kg každé 4 týdny po dobu 24 týdnů. Výsledky ukázaly významné snížení hladin LDL-C oproti placebo (2) (Obr. 3).

Další klinické studie a reálná praxe

Kromě studie ELIPSE HoFH byly účinky evinakumabu hodnoceny i v menších otevřených studiích, případových sériích a registrech (Tab. 1). Studie Wilkinsona et al. (10) ukázala, že pacienti s HoFH, kteří neodpovídali na léčbu PCSK9 inhibitory, dosáhli poklesu LDL-C o 53 % při léčbě evinakumabem. Rosenson et al. (11) rozdělil HoFH pacienty dle genotypu a odpovídající funkčnosti LDL-receptoru. Popsal 10 pacientů (evinakumab (n = 8); placebo (n = 2)), kteří měli mutace s < 2 % aktivitou

LDL-receptoru. U těchto pacientů byla průměrné výchozí hladina LDL-cholesterolu 6,74 mmol/l ve skupině s evinakumabem a 6,32 mmol/l ve skupině s placebem. Evinakumab snížil hladinu LDL-C o 53,5 % ve 24. týdnu oproti nárůstu o 18,8 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

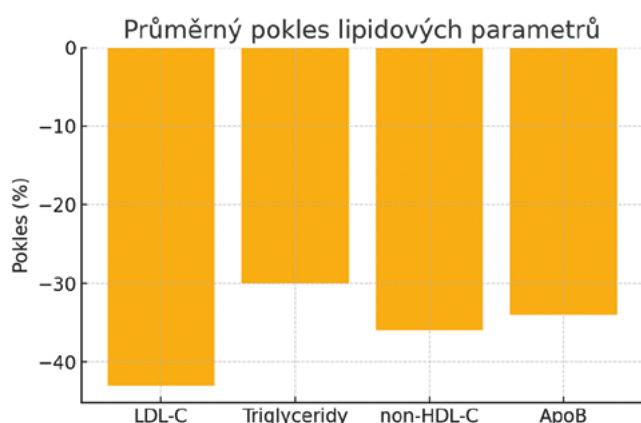
Další údaje přinesla otevřená fáze studie ELIPSE HoFH. Celkem 64 pacientů, kteří dokončili dvojité zaslepenou fázi studie, pokračovalo v otevřené fázi léčbou evinakumabem, medián léčby evinakumabem byl 3,5 roku. Od výchozí hodnoty do 48. týdne (konec otevřené fáze) snížil evinakumab průměrnou hladinu LDL-C o 46,3 %, přičemž podobné snížení bylo pozorováno u pacientů s „null-null“ variantami (47,2 %) i s „non-null“ variantami (45,9 %). Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 47 (73,4 %) pacientů; u 4 (6,3 %) pacientů byly tyto nežádoucí účinky považovány za související s léčbou evinakumabem (9).

Pro posouzení zkušeností s léčbou evinakumabem jsou velice cenné údaje z reálné klinické praxe. Cílem studie profesorky Stefanutti bylo posoudit dlouhodobou účinnost a bezpečnost evinakumabu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 14 až 63 let, kteří byli či nebyli léčeni lipoproteinovou aferézou (LA) v reálné klinické praxi (6). Evinakumab byl podáván intravenózně (15 mg/kg každé 4 týdny) po dobu prvních 24 měsíců u 7 pacientů s geneticky potvrzenou HoFH, kteří byli zároveň léčeni standardní hypolipidemickou terapií a podstupovali LA. Poté následovalo prodloužené období léčby v rámci programu, kdy pacienti byli léčeni evinakumabem přibližně 12 měsíců bez LA. Délka terapie evinakumabem tak činila 3 roky. Hodnocena byla také patientská zkušenost s evinakumabem a kvalita života pomocí dotazníku EuroQol (EQ-5D-3L). Ve srovnání s výchozím stavem vedla léčba evinakumabem ke stabilnímu snížení koncentrace LDL-C v plazmě o -43,4 % po 30 měsících a o -54,2 % po 36 měsících. Všechny 7 pacientů s HoFH dosáhlo snížení LDL-C > 30 %, přičemž u 3 pacientů klesla hladina LDL-C při léčbě pod 2,5 mmol/l. Evinakumab byl dobře tolerován, bez výskytu závažných nežádoucích účinků nebo významných změn jaterních enzymů. Všichni pacienti uvedli, že léčba evinakumabem

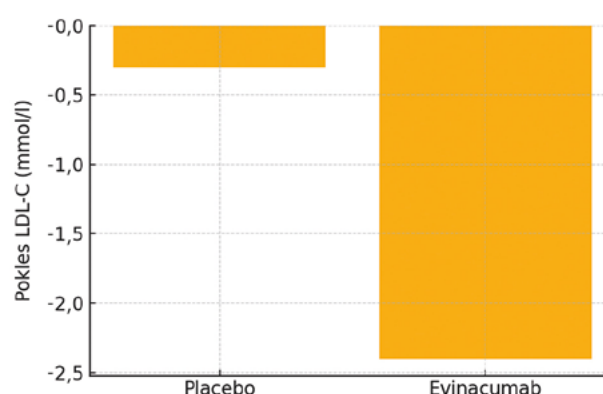
Tab. 1. Přehled klinických studií s evinakumabem v reálné klinické praxi

Studie	Počet pacientů	Pokles LDL-C (%)	Typ studie
ELIPSE HoFH (2)	65	-43	RCT
Wilkinson et al. (10)	24	-53	Retrospektivní
Rosenson et al. (11)	10	-53,5	Observační

Obr. 2. Účinek evinakumabu na lipidové parametry



Obr. 3. Průměrný pokles LDL-C ve studii ELIPSE HoFH po 24 týdnech léčby



byla přijatelná a fyzicky méně zatěžující než LA. Průměrné skóre EQ-5D utility bylo 0,966 a vizuální analogová škála dosáhla hodnoty 78,6, což odpovídá výsledkům běžné italské populace. Tyto výsledky naznačují, že evinakumab je bezpečná a účinná léčba vysoké hladiny LDL-C, kterou pacienti s HoFH, ať již podstupují LA nebo ne, vnímají jako přijatelnou (6).

V další otevřené, jedno-ramenné studii fáze 3 (NCT03409744) byli zařazeni pacienti ve věku ≥ 12 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií, kteří dosud nebyli léčeni evinakumabem (evinakumab-naivní), nebo jej již užívali v předchozích studiích (12). Všichni pacienti dostávali intravenózně evinakumab v dávce 15 mg/kg každé 4 týdny v kombinaci se stabilní hypolipidemickou terapií. Celkem bylo zařazeno 116 pacientů (dospělí: $n = 102$; adolescenti: $n = 14$), z nichž 57 (49,1 %) bylo žen. Pacienti byli léčeni po 104,3 (28,3–196,3) týdnů. Celkem bylo hlášeno 93 (80,2 %) případů nežádoucích příhod vzniklých v průběhu léčby a 27 (23,3 %) případů závažných nežádoucích účinků. Byla zaznamenána dvě úmrtí (1,7 %), přičemž žádné z nich nebylo považováno za související s evinakumabem. Tři pacienti (2,6 %) přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, žádné z těchto přerušení však nebylo přičítáno evinakumabu. Od výchozí hodnoty do 24. týdne snížil evinakumab průměrnou hladinu LDL-C o 43,6 %. Průměrné snížení LDL-C činilo u dospělých 41,7 % a u adolescentů 55,4 % (12).

Účinek evinakumabu na výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod

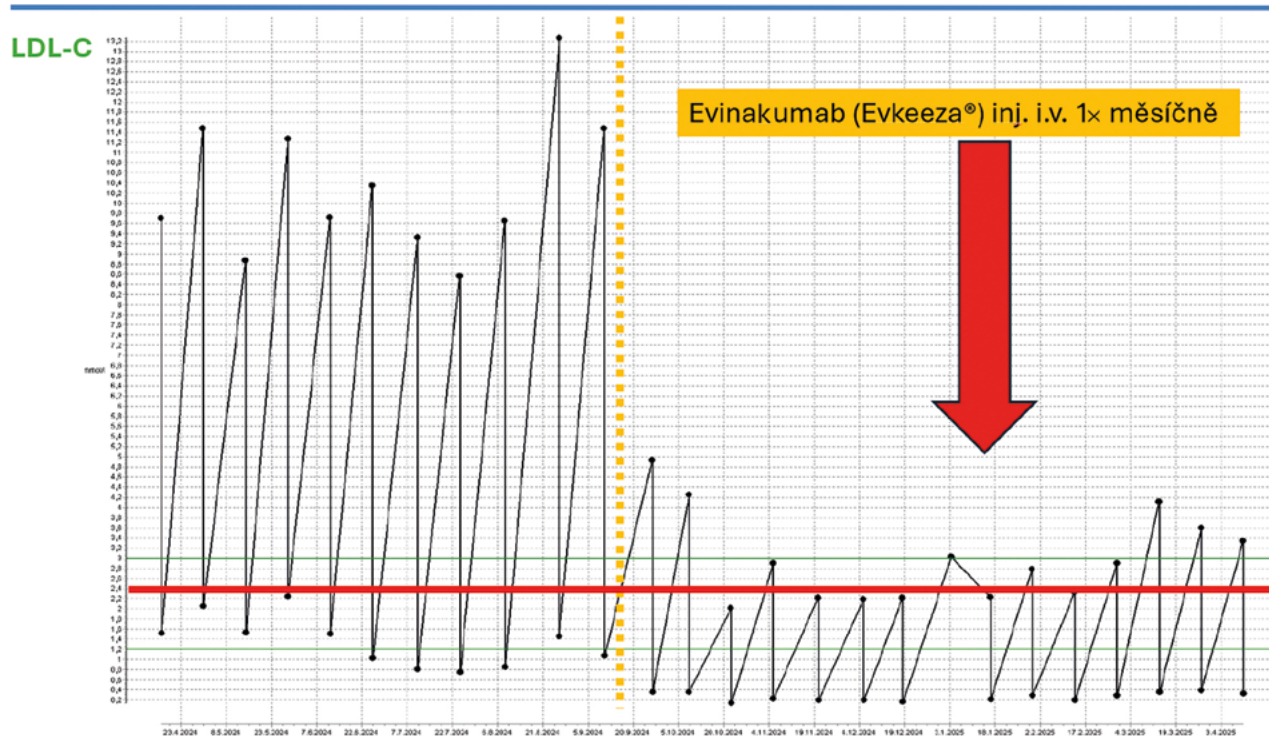
Pro reálnou klinickou praxi je zásadní, zda terapie evinakumabem snižuje nejen krevní lipidy, ale především zda snižuje i klinické endopointy – výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Jsou k dispozici údaje ze třech francouzských center, kde probíhala studie OLE ELIPSE HoFH (Open-Label Extension to Evinacumab Lipid Studies in Patients With HoFH), zahrnující nově diagnostikované pacienty

a pacienty, kteří dokončili klinickou studii ELIPSE HoFH, na stabilní hypolipidemické terapii včetně lipoproteinové aferézy, bez lomitapidu. Všichni pacienti dostávali evinakumab (15 mg/kg intravenózně) každé 4 týdny (13). Primárními účinnými ukazateli byly průměrné absolutní a procentuální změny v hladině LDL-C od výchozího stavu do 6 měsíců. Klíčovým sekundárním ukazatelem byl výskyt kardiovaskulárních příhod, který bylo srovnáván s kontrolním souborem pacientů s HoFH, kteří nebyli léčeni evinakumabem nebo lomitapidem a byli srovnatelní podle věku, pohlaví a léčby lipoproteinovou aferézou podle údajů vycházejících z Francouzského registru familiární hypercholesterolemie. Od šestého měsíce terapie evinakumabem byla průměrná redukce LDL-C 3,7 mmol/l, což představuje 56 % (ze 6,5 mmol/l na 2,8 mmol/l; $P < 0,0001$) a byla stabilní během 3,5letého mediánu sledování. Žádní pacienti léčení evinakumabem neměli během 4 let kardiovaskulární příhody oproti 13 případům u 5/21 (24 %) v kontrolní kohortě pacientů ($P = 0,0267$). V reálném životě vedlo tak dlouhodobé užívání evinakumabu u pacientů s HoFH jako doplňkové terapie k léčbě hypolipidemiky včetně lipoproteinové aferézy nejen ke snížení, ale také k udržení nízkých hodnot LDL-C a také ke zlepšení přežití bez kardiovaskulárních příhod.

Bezpečnost a tolerance

V klinických studiích i reálné praxi byl evinakumab hodnocen jako bezpečný lék s příznivým profilem tolerance. Vedlejší účinky byly mírné až středně těžké. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nazofaryngitida (13,7 %), onemocnění podobné chřipce (7,7 %), závrať (6 %), bolest zad (5,1 %) a nevolnost (5,1 %). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaxe (0,9 %). Reakce na infuzi (např. pruritus v místě infuze) byly hlášeny u 9 (7,7 %) pacientů léčených evinakumabem a u 2 (3,7 %) pacientů s placebem. Výskyt závažných nežádoucích účinků

Obr. 4. Vliv léčby evinakumabem inj. i. v. 1× měsíčně na koncentraci LDL-cholesterolu



byl nízký a jejich výskyt nebyl vyšší než v placebové skupině (6) (12). Výskyt anafylaktických reakcí je vzácný. V dlouhodobých observačních studiích nebyly zaznamenány významné hepatotoxické či renální účinky. Monitorace laboratorních parametrů je však i nadále doporučena, zejména jaterních enzymů, CK a hladin lipidů.

Praktické aspekty podávání

Léčba evinakumabem se v praxi řídí následujícími základními postupy:

- Dávkování: 15 mg/kg i. v. infuze každé 4 týdny
- Indikace: léčba HoFH u dospělých a dětí od 12 let
- Úhrada v ČR: v individuálním režimu, podléhá schválení revizního lékaře
- Sledování: LDL-C, jaterní testy, příznaky intolerance

Kazuistika: pacientka s HoFH léčená evinakumabem

Pacientka, žena, 56 let, s geneticky potvrzenou HoFH (homozygotní mutace v genu LDLR). Navzdory maximální terapii (rosuvastatin 40 mg a ezetimibe 10 mg denně, evolokumab 140 mg 1x za 14 dní, LDL-aféza 1x za 14 dní) setrvaly hladiny LDL-C >11 mmol/l. Léčbu lomitapidem pacientka pro významnou hepatopatii netolerovala.

Po zahájení léčby evinakumabem došlo během 3 měsíců k poklesu LDL-C na 2,23 mmol/l (Obr. 4). Subjektivně došlo ke zlepšení kvality života, frekvence aferéz byla zachována. Tolerance léčby byla dobrá, bez nežádoucích účinků.

Závěr

Evinakumab jako inovativní léčivo snižuje koncentrace LDL-C u pacientů s HoFH i v případech, kde standardní terapie selhává. Jeho schopnost působit nezávisle na LDL receptoru ho předurčuje k léčbě těch nejzávažnějších forem dyslipidemií. Přínosy evinakumabu se projevují nejen na laboratorních parametrech, ale také ve zlepšení kvality života a oddálení klinických projevů aterosklerózy, u některých pacientů dojde ke snížení potřeby aferéz. Jeho další rozšíření v léčbě je podmíněno dostupností a schválením úhrady v jednotlivých zdravotních systémech. Další výzkum se zaměřuje na jeho využití i u heterozygotní FH, smíšených dyslipidemií a u pacientů s reziduálním kardiovaskulárním rizikem navzdory kombinované léčbě. Evinakumab reprezentuje významný přínos v léčbě homozygotní FH díky svému unikátnímu mechanismu účinku nezávislému na LDL receptoru. V kombinaci s ostatními hypolipidemiky může zásadně snížit LDL-C a zlepšit dlouhodobou prognózu vysoce rizikových pacientů s HoFH.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena projekty Cooperatio vědní oblast METD LF UK Hradec Králové, AZV MZ ČR NU22-01-00151. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl.* 2014;15(2):2632.
2. Raal FJ et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383(8):711720.
3. Rosenson RS. Existing and emerging therapies for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2021;62:100060.
4. Hegele RA, Tsimikas S. LipidLowering Agents. *Circ Res.* 2019;124(3):386404.
5. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018;277:483492.
6. Stefanutti C et al. Realworld experience of longterm efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated and untreated with lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol.* 2024;18(5):e817e824.
7. Cuchel M 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):22772291.
8. Goldberg AC et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3):133140.
9. Raal FJ et al. The LongTerm Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Adv.* 2023;2(9):100648.
10. Wilkinson MJ et al. RealWorld Effectiveness and Safety of Evinacumab in Children and Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: A Multisite US Perspective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025;19(9):538.
11. Rosenson R et al. The Efficacy and Safety of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients with Little to No LowDensity Lipoprotein Receptor Activity. *J Clin Lipidol.* 2020;14(4):552.
12. Gaudet D et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: longterm safety and efficacy. *Eur Heart J.* 2024;45(27):24222434.
13. Béliard S et al. Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(6):14471454.