

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evinacumab (Evkeeza[®])

Ultragenyx Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Neue Nomenklatur für die HoFH basierend auf Genotypisierung	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Übersicht über Genmutationen, die bei der HoFH zu einer Beeinträchtigung der LDL-R-Aktivität führen können.....	9
Abbildung 2-2: Darstellung des Wirkmechanismus von Evinacumab (Evkeeza®).....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANGPTL3	<i>Angiopoietin-Like Protein 3</i>
APOB	Apolipoprotein-B
ARH	Autosomal rezessive Hypercholesterinämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
dl	Deziliter
EAS	European Atherosclerosis Society
EL	endotheliale Lipase
GOF	<i>Gain-of-Function</i>
HDL	<i>High-Density-Lipoprotein</i>
HDL-C	<i>High-Density-Lipoprotein-Cholesterin</i>
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA-Reduktase
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IDL	<i>Intermediate-Density-Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low-Density-Lipoprotein</i>
LDL-C	<i>Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin</i>
LDL-R	<i>Low-Density-Lipoproteinrezeptor</i>
LDLRAP1	low density lipoprotein receptor adapter protein 1
LPL	Lipoproteinlipase
mg	Milligramm
NPC1L1	<i>Niemann-Pick-C1-Like-1</i>
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9
PZN	Pharmazentralnummer
TG	Triglyceride
VLDL	<i>Very low-Density-Lipoprotein</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 0)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Evinacumab
Handelsname:	Evkeeza®
ATC-Code:	C10AX17

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18113590	EU/1/21/1551/001	Eine Durchstechflasche mit 2,3 ml enthält 345 mg Evinacumab.	Packungsgröße mit einer Durchstechflasche.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Evinacumab (Evkeeza®) ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der zur Therapie der Lipidstoffwechselerkrankung homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) entwickelt wurde.

Die HoFH ist eine sehr seltene, schwere, autosomal rezessiv vererbte genetische Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die zu einem stark erhöhten *Low-Density-Lipoprotein*-Cholesterin (LDL-C) -Plasmaspiegel und damit einhergehend zu einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Für HoFH sind hauptsächlich Mutationen im *Low-Density-Lipoproteinrezeptor*-Gen (*LDLR*) ursächlich, sowie seltener Mutationen in weiteren Genen, die mit der Funktionalität des *Low-Density-Lipoproteinrezeptors* (LDL-R) assoziiert sind. Diese Mutationen führen zu einer reduzierten zellulären Aufnahme von LDL-C über den LDL-R und damit zu drastisch erhöhten LDL-C-Plasmaspiegeln von über 400 mg/dl (1-3). Derart erhöhte LDL-C-Plasmaspiegel resultieren bereits früh im Leben der Patienten in erheblichen LDL-C-Ablagerungen in Haut und Sehnen (Xanthome) sowie in den Gefäßen (Atherosklerose) (4). In der Konsequenz kann es bei betroffenen Patienten schon im Kindes- und Jugendalter zu kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall kommen. Unbehandelt versterben HoFH-Patienten mit stark erhöhten LDL-C-Werten deshalb häufig vor ihrem 30. Lebensjahr (5-12).

Evinacumab wirkt als Inhibitor des Lipidstoffwechsel-regulierenden Proteins *Angiopoietin-Like Protein 3* (ANGPTL3) und führt dadurch zu einer vom LDL-R-unabhängigen Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels. Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird im Folgenden zunächst der Lipidstoffwechsel bei gesunden Menschen und im nächsten Schritt der Pathomechanismus im Anwendungsgebiet homozygote familiäre Hypercholesterinämie beschrieben. Vor diesem Hintergrund wird anschließend der Wirkmechanismus von Evinacumab erläutert.

Physiologie des Cholesterin- und Lipoproteinstoffwechsels

Cholesterin und Triglyceride (TG) sind die Bausteine aller Lipidstrukturen im menschlichen Organismus. Cholesterin ist in Zellmembranen enthalten und ist ein Vorläufer von Gallensäuren und Steroidhormonen. TG sind die primäre Transport- und Speicherform von Lipiden im Körper. Die aus den Triglyceriden freigesetzten Fettsäuren werden zur

Energiegewinnung genutzt. Lipoproteine sind vesikuläre, makromolekulare Komplexe mit Cholesterin und Triglyceriden im Kern und strukturgebenden Apolipoproteinen auf der Außenseite. Sie spielen eine Schlüsselrolle bei der Aufnahme und dem Transport von Nahrungsfetten und Cholesterin durch den Dünndarm in die Leber und zu peripheren Geweben. Lipoproteine unterscheiden sich in ihrer Lipidzusammensetzung, Größe und Dichte und werden in Chylomikronen, *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL), *Low-Density-Lipoprotein* (LDL), *Intermediate-Density-Lipoprotein* (IDL) und *High-Density-Lipoprotein* (HDL) unterteilt. Im nüchternen Zustand macht LDL den größten Teil der zirkulierenden Lipoproteine aus (13, 14).

Lipoproteine unterscheiden sich nicht nur durch ihre Gestalt und Zusammensetzung, sondern sie übernehmen auch spezifische Transportfunktionen innerhalb des Lipidstoffwechsels. So ist LDL vor allem mit einem Transport von Lipiden in peripheres Muskel- und Fettgewebe und HDL mit einem Transport von Lipiden aus den peripheren Geweben in die Leber assoziiert. Einzelne Lipoproteine können auf ihrem Weg durch den Organismus durch vielfältige metabolische Prozesse ineinander umgewandelt werden. Dabei kommt es über verschiedene Mechanismen zu einer Übertragung der von ihnen transportierten Lipide an Zellen oder andere Lipoproteine (13). So transportieren Chylomikronen Cholesterin und Fettsäuren vom Dünndarm über die Lymphe in den Blutkreislauf. In den Gefäßen des peripheren Fett- und Muskelgewebes werden dann durch das Enzym Lipoproteinlipase (LPL) die Triglyceride aus den Chylomikronen hydrolysiert. Die so freigewordenen Triglyceride werden von Muskelzellen zur Energiegewinnung aufgenommen oder in Fettzellen gespeichert. Aus diesem Transfer von Lipiden gehen Chylomikronen-*Remnants* hervor, die von der Leber aus dem Blut aufgenommen werden. Anschließend werden in der Leber intrahepatische Lipide neu zusammengelagert und als VLDL sezerniert. Analog zur Prozessierung der Chylomikronen werden Triglyceride im Plasma durch die Enzyme endotheliale Lipase (EL) und Lipoproteinlipase (LPL) aus VLDL hydrolysiert. Die Aktivität dieser beiden Enzyme wird dabei entscheidend vom Protein ANGPTL3 gehemmt. ANGPTL3 gehört zur Familie der *Angiopoetin-Like Proteins* die vor allem in der Leber exprimiert werden und eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Lipidstoffwechsels spielen, indem sie LPL und EL inhibieren und damit die Freisetzung von Lipiden aus den spezifischen Lipoproteinen entsprechend des Lipidbedarfs im peripheren Gewebe gewährleisten (15). Die nach der Hydrolyse von Lipiden aus VLDL entstehenden VLDL-*Remnants* werden entweder von der Leber über VLDL-*Remnant*-Rezeptoren aufgenommen oder im Plasma durch die hepatische Lipase zu LDL umgebaut. LDL wird anschließend über den LDL-R ebenfalls von der Leber aus dem Blutkreislauf aufgenommen (16).

Bei der zellulären Aufnahme von LDL bindet das in LDL enthaltene Apolipoprotein-B an den membranständigen LDL-R und der entstandene Ligand-Rezeptor-Komplex wird über eine Clathrin-vermittelte Endozytose in die Zelle aufgenommen (Internalisierung). Für den reibungslosen Ablauf dieser Internalisierung des Ligand-Rezeptor-Komplexes sind Proteine wie das *Low Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1* (LDLRAP1) von entscheidender Bedeutung (17). Nach der Endozytose des Ligand-Rezeptor-Komplexes wird das aufgenommene LDL in Lysosomen abgebaut und das in ihm enthaltene Cholesterin wird freigesetzt. Neben dieser Fähigkeit zur Aufnahme von exogenem Cholesterin verfügen

somatische Zellen auch über die Möglichkeit, Cholesterin eigenständig zu synthetisieren. Für die intrazelluläre Synthese von Cholesterin ist das Enzym 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) von entscheidender Bedeutung. Wird exogenes Cholesterin von der Zelle aufgenommen, sinkt die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase und die zelleigene Cholesterinsynthese wird reduziert. Zusätzlich wird bei steigender Konzentration von Cholesterin in der Zelle die Expression von LDL-R vermindert, woraufhin die Anzahl der LDL-R in der Zellmembran sinkt. Nach der Spaltung des Ligand-Rezeptor-Komplexes in der Zelle kann ein LDL-R recycelt werden, d.h., er wird erneut in die Zellmembran integriert. Dieser Prozess wird durch die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) unterbunden. PCSK9 lagert sich an den internalisierten Ligand-Rezeptor-Komplex an und sorgt dafür, dass im Lysosom auch der LDL-R abgebaut wird und damit nicht erneut an die Zelloberfläche gelangt (16, 18, 19). Durch diese Prozesse wird in einem gesunden Individuum die zelluläre Aktivität des LDL-R entsprechend der Verfügbarkeit und dem Bedarf von exogenem Cholesterin reguliert.

Pathomechanismus der homozygoten familiären Hypercholesterinämie

Bei der HoFH ist die Aufnahme von LDL über den LDL-Rezeptor in die Leber stark beeinträchtigt. Die Ursache hierfür ist bei etwa 90 % aller HoFH-Patienten eine Mutation im *LDLR*-Gen (20). Seltener liegt eine Mutation in einem von drei mit der LDL-R-Funktionalität assoziierten Genen vor: dem Apolipoprotein-B (*APOB*)-Gen, dem *LDLRAP1*-Gen oder dem *PCSK9*-Gen (5).

Ist das *LDLR*-Gen von einer Mutation betroffen, kann je nach Art der Mutation die LDL-R-Funktionalität in verschiedenen Weisen beeinträchtigt sein. So kann es beispielsweise zu einer Fehlfaltung des Rezeptorproteins kommen, wodurch er nicht adäquat in die Zellmembran integriert werden, oder LDL aus dem Blut nicht an den Rezeptor binden kann. Weitere Mutationen im *LDLR*-Gen, wie z.B. Punktmutationen, die ein vorzeitiges Stopcodon in das Gen einbringen oder Insertionen und Deletionen, führen dazu, dass der Rezeptor nach der Synthese nicht an die Zelloberfläche transportiert wird, er nach der Integration in die Zellmembran nicht wieder internalisiert werden kann, ein vorzeitiger intrazellulärer Abbau des Proteins erfolgt oder in besonders schweren Fällen die Synthese des LDL-R vollständig ausbleibt (5, 21). Mutationen im *APOB*-Gen führen zu einer verringerten Affinität der LDL-Partikel zum LDL-R. Auch hier kann kein Ligand-Rezeptor-Komplex gebildet werden, über den LDL aus dem Blut in die Zelle aufgenommen werden könnte. Mutationen im *LDLRAP1*-Gen sorgen dafür, dass es nach der Bindung von LDL an den LDL-R nicht zu einer Internalisierung des gebildeten Ligand-Rezeptor-Komplexes kommt. Eine *Gain-of-Function*-(GOF)-Mutation im *PCSK9*-Gen sorgt hingegen für einen gesteigerten Abbau von LDL-R im Zellinneren, was dazu führt, dass kaum LDL-R für die Aufnahme weiterer LDL-Partikel recycelt werden. Alle der HoFH zugrunde liegenden Mutationen führen somit zu einem erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel durch eine reduzierte Aufnahme von LDL über den LDL-R (1, 22).

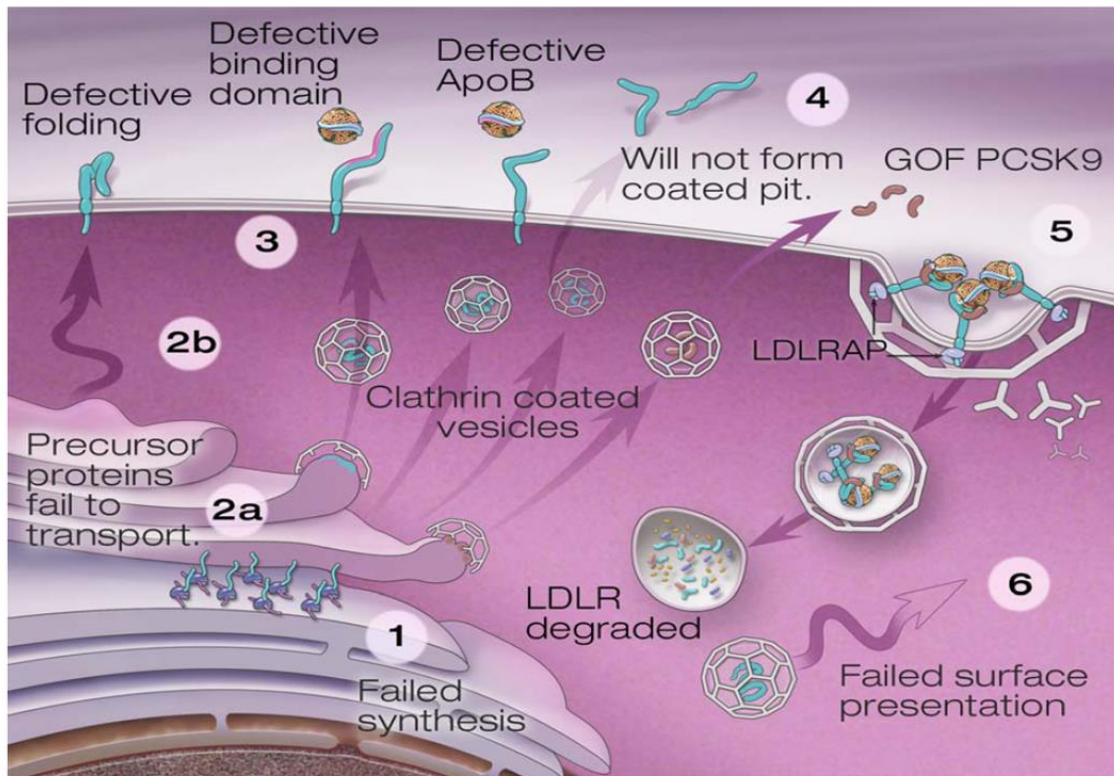


Abbildung 2-1: Übersicht über Genmutationen, die bei der HoFH zu einer Beeinträchtigung der LDL-R-Aktivität führen können (21): 1) Schwerwiegende Mutationen im *LDLR*-Gen verhindern die Synthese eines funktionalen LDL-R. 2) Mutationen im *LDLR*-Gen können den Transport des Proteins in die Zellmembran verlangsamen (2b) oder vollständig verhindern (2a). 3) Mutationen in der LDL-Bindungsdomäne des LDL-R oder im *APOB*-Gen verhindern das Entstehen eines Ligand-Rezeptor-Komplexes. 4) Mutationen in der im Zellinneren liegenden Domäne des LDL-R- oder im *LDLRAP1*-Gen verhindern die Clathrin-vermittelte Endozytose des Ligand-Rezeptor-Komplexes. 5) GOF-Mutationen im *PCSK9*-Gen verhindern das Recycling von LDL-R durch erhöhten zellulären Abbau des Rezeptors. 6) Mutationen in der im Zellinneren liegenden Domäne des LDL-R verhindern den korrekten Einbau des Rezeptors in die Zellmembran.

Die verschiedenen möglichen HoFH-Genotypen lassen sich zunächst nach der genetischen Konstellation der vorliegenden Mutationen einteilen (23, 24):

- Echte Homozygote: Dieselbe Mutation liegt auf beiden Allelen des betroffenen Gens vor.
- Compound Heterozygote: Es liegen zwei unterschiedliche Mutationen auf beiden Allelen des betroffenen Gens vor.
- Doppelt Heterozygote: Es liegt eine Mutation auf zwei unterschiedlichen Genen vor.

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, schlägt das EAS-Gremium in dem 2023 aktualisierten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Konsensstatement vor, den operativen Begriff „phänotypische HoFH“ als nützliche klinische Bezeichnung beizubehalten, wenn keine genetische Diagnose vorliegt, und gleichzeitig die zugrunde liegende genetische Komplexität anzuerkennen (5). Eine präzisere genetische Terminologie ersetzt jetzt traditionelle Begriffe wie „einfache“ oder „echte Homozygote“, „compound Heterozygote“ und „doppelt Heterozygote“ (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Neue Nomenklatur für die HoFH basierend auf Genotypisierung

Traditionelle klinische Terminologie	Präzisierte Nomenklatur basierend auf Genotypisierung
Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH): ein Oberbegriff, der ein Spektrum von genetischen Diagnosen umfasst	1. Bi-allelische semi-dominante Hypercholesterinämie: <i>Monogenetische Ursache</i>
	Durch ursächliche Gene definiert:
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>LDLR</i> 85 % - 90 % aller Varianten • <i>APOB</i> 5 % - 90 % aller Varianten • <i>PCSK9</i> 1 % - 3 % aller Varianten
	Durch die Art der Varianten definiert:
	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Kopien der identischen Variante Vormals echte/einfache HoFH • Je 1 Kopie von 2 verschiedenen Varianten Vormals compound heterozygote FH
	2. Bi-allelische semi-dominante Hypercholesterinämie: <i>Digenetische Ursache</i>
	Durch ursächliche Gene definiert:
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>LDLR</i> plus <i>APOB</i> 90 % - 95 % aller digenetischen Varianten • <i>LDLR</i> plus <i>PCSK9</i> 2 % - 5 % aller digenetischen Varianten • <i>APOB</i> plus <i>PCSK9</i> < 2 % aller digenetischen Varianten
	Durch die Art der Varianten definiert:
	<ul style="list-style-type: none"> • Je 1 Kopie von 2 verschiedenen Varianten Vormals doppelt heterozygote FH
	3. Bi-allelische rezessive Hypercholesterinämie: <i>Monogenetische Ursache</i>
	Durch ursächliche Gene definiert:
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>LDLRAP1</i> < 1 % aller HoFH-Fälle
	Durch die Art der Varianten definiert:
	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Kopien der identischen Variante Vormals echte/einfache ARH^a • Je 1 Kopie von 2 verschiedenen Varianten Vormals compound heterozygote ARH^b
a: Die kürzlich identifizierte autosomale rezessive Hypercholesterinämie (ARH) macht < 1 % der Fälle aus	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Traditionelle klinische Terminologie	Präzisierte Nomenklatur basierend auf Genotypisierung
und wird durch bi-allelische <i>Loss-of-Function</i> -Varianten im <i>LDLRAP1</i> -Gen verursacht. b: Compound heterozygote ARH sind echte „Träger“ mit normalen LDL-C-Werten. Quelle: (5)	

Aufgrund der oben beschriebenen Mutationen ist die Aktivität des LDL-R bei allen HoFH-Patienten erheblich herabgesetzt. Da der HoFH jedoch Mutationen in vier verschiedenen Genen zugrunde liegen können, kommt es auch zu Unterschieden bei der Ausprägung des Phänotyps der Erkrankung. Je nach Genotyp liegt eine LDL-R-Restaktivität von 2 %-25 % (Rezeptordefizient) oder von unter 2 % (Rezeptornegativ) vor. Je niedriger die LDL-R-Aktivität bei einem HoFH-Patienten ist, desto höhere LDL-C-Plasmakonzentrationen liegen vor (20). Aufgrund dieser individuellen phänotypischen Unterschiede ist auch eine Einteilung der HoFH-Genotypen nach der LDL-R-Aktivität, die aus der vorliegenden Mutation resultiert, üblich (25-28):

- „null/null“: Ein null/null-Genotyp liegt vor, wenn kaum oder gar keine LDL-Bindungs- und -Aufnahmeaktivität mehr vorhanden ist. Historisch ist sie definiert als < 2 % LDL-R-Aktivität (4). Ursprünglich wurden dabei Fibroblasten der Haut zur Bestimmung der residualen LDL-R-Funktion verwendet. Bei einer LDL-R-Restfunktion von < 2 % wurde bei diesem Testverfahren die vorliegende Mutation als Null-Mutation definiert. Heute werden üblicherweise LDL-R-Funktionstests mit Lymphozyten aus einer venösen Blutprobe durchgeführt. Bei dieser Technik wird eine LDL-R-Aktivität von < 15 % als schwerwiegend (null/null) und > 15 % als weniger schwerwiegend (nicht-null/null) angesehen.
- „negativ/negativ“: Ein negativ/negativ-Genotyp liegt vor, wenn Mutationen in Stopcodons, *Frame Shifts*, Veränderungen in *Splice Sites*, große oder kleine Insertionen bzw. Deletionen oder *Copy Number Variations* zu einer *Loss-of-Function*-Mutation beider *LDLR*-Allele führen.
- „defective“: Ein *defective*-Genotyp liegt vor, wenn *Missense*-Mutationen zu einer *Loss-of-Function*-Mutation des betroffenen Gens führen, aber noch eine gewisse LDL-R-Restaktivität besteht.

Dadurch, dass bei Patienten mit null/null- bzw. negativ/negativ-Mutationen kaum noch eine residuale LDL-R-Aktivität vorhanden ist, liegt der LDL-C-Plasmaspiegel bei diesen Patienten auf einem besonders hohen Niveau. Somit kommt es bei ihnen zumeist zu einem deutlich schwereren Krankheitsverlauf als bei LDL-R-*defective* Homozygoten (29). Betroffene entwickeln deutlich früher Xanthome und unbehandelt überleben sie selten das zweite Lebensjahrzehnt (30, 31). Dass erhöhte LDL-C-Plasmakonzentrationen, wie sie bei HoFH auftreten, mit einem stark erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert sind, gilt laut der aktuellen europäischen Leitlinie für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen als unstrittig (32). Umfangreiche Evidenz belegt diesen Zusammenhang (14, 33-36). Aus

diesem Grund ist das Ziel einer Behandlung von HoFH-Patienten stets die nachhaltige Reduktion der LDL-C-Plasmakonzentration (37).

Wirkmechanismus von Evinacumab

Evinacumab ist ein rekombinanter, humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Protein ANGPTL3 bindet und dieses hemmt (38) und somit die Blockade der EL und LPL aufhebt. Dadurch werden die Plasmaspiegel von LDL-C, HDL-C, TG sowie anderer Lipoproteine effektiv gesenkt (39). Wie oben beschrieben, ist LPL ein essenzielles Enzym für die Hydrolyse von TG im Kern von VLDL und Chylomikronen. EL ist ein Enzym, welches vor allem für die Hydrolyse von Phospholipiden aus HDL verantwortlich ist. Es spielt jedoch auch eine Rolle bei der Verstoffwechslung von VLDL (40).

ANGPTL3 geriet als mögliches Ziel für die Behandlung von Hypercholesterinämien in den Fokus, nachdem bekannt wurde, dass Patienten, bei denen eine *Loss-of-Function*-Mutation in beiden Allelen des ANGPTL3-Gens vorliegt, im Vergleich zu Familienmitgliedern ohne *Loss-of-Function*-Mutation deutlich niedrigere Plasmaspiegel von LDL-C, HDL-C und TG aufweisen (41). In größeren populationsbasierten Studien konnte daraufhin ebenfalls gezeigt werden, dass Patienten mit *Loss-of-Function*-Mutation im ANGPTL3-Gen ein um 41 % niedrigeres Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung besaßen als Nicht-Träger der Mutation (42). Ein klinisches Korrelat für eine reduzierte ANGPTL3-Aktivität und damit für ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko sind demnach niedrige Spiegel in LDL-C, HDL-C und TG. Es ist dabei hervorzuheben, dass die Reduktion von HDL-C der Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht entgegengewirkt. Eine erniedrigte HDL-C-Plasmakonzentration ist deshalb in diesem Kontext nicht als kardiovaskulärer Risikofaktor zu erachten (43, 44).

Nach der Bindung von Evinacumab an ANGPTL3 steht ANGPTL3 nicht mehr für die Hemmung von LPL und EL zur Verfügung, wodurch die Aktivität der beiden Enzyme steigt. Dadurch wird von der Leber sezerniertes VLDL über die zwei Enzyme vermehrt zu VLDL-*Remnants* umgebaut. Aufgrund der in der Folge dieses Prozesses erhöhten VLDL-*Remnant*-Konzentration im Blut werden die LDL-*Remnants* auch gesteigert über VLDL-*Remnant*-Rezeptoren von der Leber aufgenommen. Dadurch stehen für einen Umbau von VLDL-*Remnants* zu LDL deutlich weniger Lipoprotein-Partikel zur Verfügung. Die LDL-C-Plasmakonzentration sinkt in der Folge (siehe Abbildung 2-2) (40). Dieser innovative Wirkmechanismus erlaubt es Evinacumab, die LDL-C-Plasmakonzentration unabhängig von der Funktion des LDL-Rezeptors zu senken. Damit ist Evinacumab bei allen HoFH-Patienten unabhängig vom individuellen Genotyp wirksam.

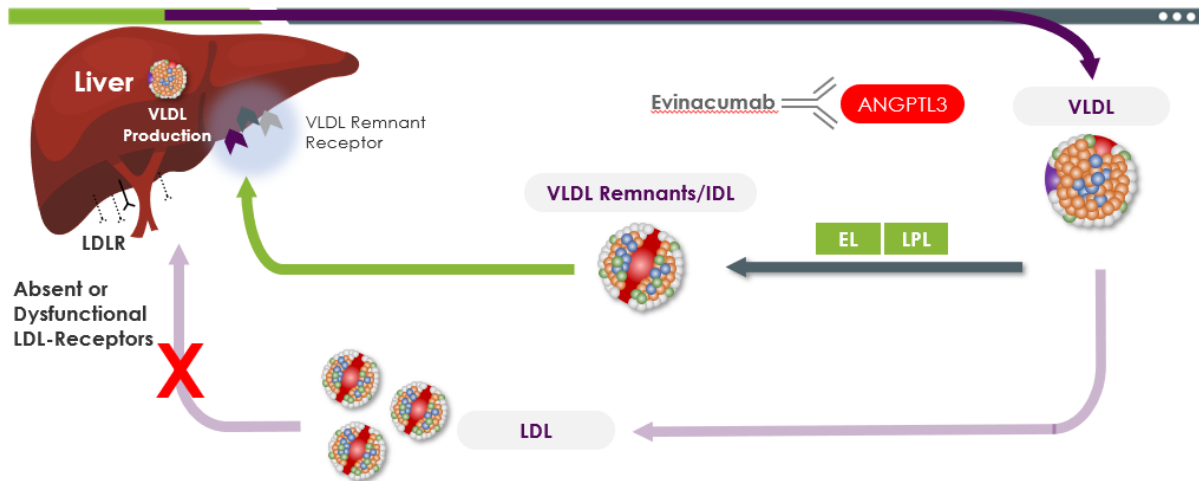


Abbildung 2-2: Darstellung des Wirkmechanismus von Evinacumab (Evkeeza®): Durch die Bindung von Evinacumab an ANGPTL3 erhöhen sich die Aktivitäten von LPL und EL, da ANGPTL3 nicht mehr für die Hemmung der Enzyme zur Verfügung steht. Dadurch kommt es verstärkt zur Bildung von VLDL-Remnants aus VLDL. Aufgrund dieses gesteigert auftretenden Umbaus von VLDL zu VLDL-Remnants werden auch mehr VLDL-Remnants von der Leber aufgenommen, wodurch weniger VLDL-Remnants zu LDL umgewandelt werden können. Die LDL-Plasmakonzentration sinkt infolgedessen (13, 40, 45-47).

Wirkmechanismus anderer Wirkstoffe zur Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels

Die Prognose von Patienten mit HoFH wird stark durch das Ausmaß der LDL-C-Senkung beeinflusst, die durch eine Kombination aus gesundem Lebensstil, pharmakologischer Behandlung und nicht-pharmakologischer Behandlung (einschließlich Lipoprotein-Apherese) erreicht wird (5, 48, 49). Für eine pharmakologische Therapie der HoFH stehen in Deutschland bislang Statine, Ezetimib sowie der PCSK9-Inhibitor Evolocumab zur Verfügung (5, 50, 51). Im Folgenden wird der Wirkmechanismus dieser Therapeutika dargestellt, um im Anschluss die Unterschiede zum Wirkmechanismus von Evinacumab zu erläutern.

Statine

Statine (Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin und Rosuvastatin) verhindern als selektive, kompetitive HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren die Synthese von Cholesterin in Hepatozyten. Die hierdurch verursachte Reduktion der intrazellulären Cholesterin-Konzentration induziert eine verstärkte LDL-R-Expression auf der Zelloberfläche der Hepatozyten. Dies resultiert wiederum in einer erhöhten Aufnahme von LDL über den LDL-R aus dem Blutkreislauf und somit in einer verringerten LDL-C-Plasmakonzentration (52).

Ezetimib

Ezetimib ist ein Cholesterinabsorptionshemmer und verhindert die Aufnahme von Cholesterin im Darm, indem es mit dem Steroltransporter *Niemann-Pick-C1-Like-1* (NPC1L1)-Protein interagiert, der für die intestinale Cholesterinaufnahme verantwortlich ist. Hieraus ergibt sich

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ein verringerter Cholesterin-Transport zur Leber, welche auf diesen Zustand mit verstärkter LDL-R-Expression und somit LDL-Aufnahme reagiert. Die Folge ist eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (53).

PCSK9-Inhibitoren

PCSK9-Inhibitoren (Evolocumab und Alirocumab) sind monoklonale Antikörper, die gezielt die Funktion von PCSK9 hemmen. Da PCSK9, wie oben beschrieben, eine entscheidende Rolle bei der intrazellulären Degradation von LDL-R spielt, führt eine Hemmung von PCSK9 zu einem verminderten Abbau von LDL-R und einem verstärkten Recycling von LDL-R zurück an die Zelloberfläche. Über die dadurch erhöhte LDL-Rezeptordichte wird vermehrt LDL aus dem Blut aufgenommen und die LDL-C-Plasmakonzentration sinkt (22). Für die Therapie der HoFH ist der PCSK9-Inhibitor Evolocumab in der EU zugelassen (50).

Limitationen verfügbarer Pharmakotherapien zur Behandlung der HoFH

Alle pharmakotherapeutischen Optionen, die bisher zur Behandlung der HoFH zur Verfügung stehen, führen entweder direkt (im Falle von Statinen und PCSK9-Inhibitoren) oder indirekt (im Falle von Ezetimib) zu einer erhöhten LDL-Entfernung aus dem Blut über den LDL-R. Da der HoFH ein mutationsbedingter Funktionsverlust des LDL-R zugrunde liegt, sind diese therapeutischen Maßnahmen bei HoFH-Patienten nur begrenzt wirksam. Wie stark die lipidsenkende Wirkung der bislang in Deutschland verfügbaren Medikamente ist, hängt maßgeblich davon ab, wie groß die residuale LDL-R-Aktivität des einzelnen Patienten ist. Bei HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp, bei denen der LDL-R nahezu funktionslos ist, sind Therapien, die über eine Erhöhung der LDL-Aufnahme über den LDL-R wirken, sogar in der Regel gänzlich ohne Effekt auf den LDL-C-Plasmaspiegel. Für diese Patienten stellt die Lipoprotein-Apherese, ein Blutreinigungsverfahren, bei dem LDL extrakorporal aus dem Plasma filtriert oder absorbiert wird, die einzige therapeutische Option in Deutschland dar, die zu einer effektiven Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels führt (54, 55).

Evinacumab führt über die Inhibition von ANGPTL3 unabhängig vom LDL-R zu einer Reduktion der LDL-C-Plasmakonzentration. Durch die Hemmung von ANGPTL3 erhöht sich die Aktivität der Enzyme LPL und EL, wodurch vermehrt die LDL-Vorläufer VLDL-Remnants gebildet und zugleich aus dem Blutkreislauf entfernt werden, sodass weniger VLDL-Remnants zur Bildung von LDL zur Verfügung stehen (40). Für diejenigen HoFH-Patienten, bei denen die bislang zur Verfügung stehenden Pharmakotherapien nicht zu einer adäquaten Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels führen, stellt Evinacumab damit eine hocheffektive zusätzliche Therapieoption dar. Aus diesem Grund gilt es bereits als „Dritte Revolution“ in der Behandlung der HoFH (56).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterin, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). ^b	nein	17.06.2021	A
Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterin, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). ^b	nein	11.12.2023	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Evinacumab (Evkeeza) ist als Ergänzung zu einer Diät und anderen Therapien zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. Die Zulassung vom 17. Juni 2021 erfolgte jedoch zunächst als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterin, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH, welche das Anwendungsgebiet A darstellt.</p> <p>Am 11. Dezember 2023 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem Anwendungsgebiet B.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation für Evinacumab (Evkeeza[®]) entnommen (57, 58).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt erfolgte sowohl durch eine gezielte Freihandsuche in spezifischen Literaturdatenbanken, als auch durch die der EMA-Zulassung vom 17.06.2021 und vom 11.12.2023 zugrunde liegenden Dokumente der Regeneron Ireland DAC. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.

Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Evinacumab in Deutschland wurde der deutschen Produktinformation für Evinacumab (Evkeeza®) entnommen (57, 58).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial Hypercholesterolemia. Deutsches Ärzteblatt international. 2014.
2. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
3. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10326):719-28.
4. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Human mutation*. 1992;1(6):445-66.
5. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023.
6. Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiology in the Young*. 2002;12(2):105-12.
7. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(1):167.
8. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Current opinion in lipidology*. 2004;15(4):413-22.
9. Widhalm K, Benke IM, Fritz M, Geiger H, Helk O, Fritsch M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: summarized case reports. *Atherosclerosis*. 2017;257:86-9.
10. Zhu C-G, Li S, Wang Z-F, Yin K-L, Wu N-Q, Guo Y-L, et al. Homozygous familiar hypercholesterolemia in China: Case series from the national lipid clinics and literature review. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2017;14:75-80.
11. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483-92.
12. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2013;5:189.
13. Feingold KR, Grunfeld C. *Introduction to lipids and lipoproteins*. 2015.
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic,

- epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
15. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014;1841(7):919-33.
 16. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014;52(12):1695-727.
 17. Lackner K, Peetz D. Low density lipoprotein receptor adapter protein 1. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*: Springer; 2019. p. 1431-.
 18. Safarova MS, Kullo IJ, editors. My approach to the patient with familial hypercholesterolemia. *Mayo Clinic Proceedings*; 2016: Elsevier.
 19. Schöb M, Müller P, Gerth Y, Korte W, Rickli H, Brändle M, et al. Familiäre Hypercholesterinämie–Diagnose und Therapie. *Praxis*. 2018;107(24):1345-53.
 20. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016;255:128-39.
 21. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
 22. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013;34(13):962-71.
 23. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
 24. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, 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. *European heart journal*. 2014;35(32):2146-57.
 25. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):711-20.
 26. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genetics in Medicine*. 2018;20(6):591-8.
 27. Banerjee P, Chan K-C, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional analysis of LDLR (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019;39(11):2248-60.
 28. Gaudet D, Gipe DA, Porody R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(3):296-7.
 29. Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Saenz P, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: insights from SAFEHEART registry. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(4):953-61.
 30. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2008;102(11):1438-43.

31. Moorjani S, Torres A, Gagn C, Brun D, Lupien P, Roy M, et al. Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *The Lancet*. 1993;341(8856):1303-6.
32. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guidelines: Editor's choice: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315.
33. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.
34. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132(13):1224-33.
35. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(6):565-74.
36. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-lowering agents: targets beyond PCSK9. *Circulation research*. 2019;124(3):386-404.
37. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015;75(15):1715-24.
38. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Report R1500-CL-1629_CSR-DBTP-Report-Body. 2019.
39. von Ballmoos MCW, Haring B, Sacks FM. The risk of cardiovascular events with increased apolipoprotein CIII: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(4):498-510.
40. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *Journal of lipid research*. 2020;61(9):1271-86.
41. Minicocci I, Santini S, Cantisani V, Stitzel N, Kathiresan S, Arroyo JA, et al. Clinical characteristics and plasma lipids in subjects with familial combined hypolipidemia: a pooled analysis [S]. *Journal of lipid research*. 2013;54(12):3481-90.
42. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(3):211-21.
43. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466(7307):714-9.
44. März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(9):663-75.
45. Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, Okazaki M, Fujimoto K, Kono K, et al. Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):366-72.

46. Reeskamp LF, Millar JS, Wu L, Jansen H, van Harskamp D, Schierbeek H, et al. ANGPTL3 Inhibition With Evinacumab Results in Faster Clearance of IDL and LDL apoB in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(5):1753-9.
47. Gusarova V, Alexa CA, Wang Y, Rafique A, Kim JH, Buckler D, et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys. *J Lipid Res.* 2015;56(7):1308-17.
48. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal.* 2018;39(14):1162-8.
49. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;124(20):2202-7.
50. Vogt A. Hypercholesterinämie-Wie erreiche ich ein LDL < 55 mg/dl? *MMW-Fortschritte der Medizin.* 2020;162(3):36-42.
51. Vogt A, Weingärtner O. Therapieempfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen: Die neue Leitlinie von 2019. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2021;146(02):75-84.
52. Sultan S, D'Souza A, Zabetakis I, Lordan R, Tsoupras A, Kavanagh EP, et al. Statins: rationale, mode of action, and side effects. *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases: Elsevier;* 2019. p. 171-200.
53. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vascular health and risk management.* 2012;8:415.
54. Nohara A, Tada, H., Ogura, M., Okazaki, S., Ono, K., Shimano, H., Daida, H., Dobashi, K., Hayashi, T., Hori, M., Matsuki, K., Minamino, T., Yokoyama, S., Harada-Shiba, M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2021;28(7):665-778.
55. Hovingh GK, Goldberg AC, Moriarty PM. Managing the challenging homozygous familial hypercholesterolemia patient: Academic insights and practical approaches for a severe dyslipidemia, a National Lipid Association Masters Summit. Elsevier; 2017. p. 602-16.
56. Stoekenbroek RM, Kees Hovingh G, Kastelein JJP. Homozygous familial hypercholesterolaemia: light at the end of the tunnel. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1169-71.
57. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.06.2021.
58. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.