

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Volanesorsen (Waylivra®)*

Akcea Therapeutics Germany GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Antisense-Oligonukleotiden (ASO).....	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Volanesorsen.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ApoC-III	Apolipoprotein C-III
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FCS	Familiäres Chylomikronämiesyndrom
LPL	Lipoproteinlipase
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure ( <i>messenger RNA</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
TRL	Triglyzeridreiches Lipoprotein ( <i>Triglyceride-Rich Lipoprotein</i> )
UTR	Untranslatierter Bereich ( <i>Untranslated Region</i> )

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- 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.

### 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Volanesorsen</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Waylivra®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<i>Noch nicht zugewiesen</i>

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
14327526	EU/1/19/1360/001	285 mg Volanesorsen (300 mg Volanesorsen-Natrium)	1 Fertigspritze

### 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.

Volanesorsen (Waylivra®) ist ein synthetisches, innovatives Antisense-Oligonukleotid (ASO), das von Akcea Therapeutics und IONIS Pharmaceuticals für die Behandlung des familiären Chylomikronämiesyndroms (FCS) entwickelt wurde. Bei FCS handelt es sich um eine schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die durch extrem hohe Triglyzeridwerte im Blutserum charakterisiert ist. Die selektive Bindung von Volanesorsen an die Boten-Ribonukleinsäure (*messenger* RNA, mRNA) des Apolipoproteins C-III (ApoC-III) führt zum Abbau dieser mRNA und damit zu einer Hemmung der ApoC-III-Proteinbiosynthese [1-4]. Bei ApoC-III handelt es sich um einen zentralen körpereigenen Inhibitor des Abbaus triglyzeridhaltiger Lipoproteine. Dadurch senkt Volanesorsen die für FCS ursächlichen stark erhöhten Triglyzeridwerte und reduziert die damit einhergehenden Symptome wie abdominale Schmerzen und Folgeerkrankungen wie potentiell tödlich verlaufende akute Pankreatitiden [2-5].

#### Ätiologie des familiären Chylomikronämiesyndroms (FCS)

Volanesorsen ist zugelassen für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [2-4]. Diese schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung des Lipidstoffwechsels zeichnet sich durch extrem hohe Triglyzeridwerte im Blutserum (> 880 mg/dL bzw. > 10 mmol/L) aus [6, 7], wobei die Triglyzeride primär in Chylomikronen vorliegen [8]. Chylomikronen sind mit einem Durchmesser von ungefähr 1 µm die größten Lipoproteinpartikel mit der gleichzeitig geringsten Dichte, deren Lipidkern hauptsächlich Triglyzeride enthält. Sie bilden den wesentlichen Transportweg für aus der Nahrung gewonnene Fette vom Darm in den Rest des Körpers. Die Entstehung von FCS beruht auf einer Funktionsstörung des Lipoproteinlipase (LPL)-abhängigen Abbaus von Triglyzeriden [9].

Ursächlich für diese Funktionsstörung können verschiedene Mutationen sein, darunter Veränderungen in den Genen für die LPL, das Apolipoprotein C2, das Apolipoprotein A5, den *Lipase Maturation Factor 1* oder das *Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1* [10]. Dabei ist davon auszugehen, dass noch nicht alle

dem FCS zugrundeliegenden Mutationen identifiziert wurden [8]. Den bisher bekannten Mutationen ist gemeinsam, dass sie die Funktionalität der LPL direkt oder indirekt einschränken und so zu den stark erhöhten Konzentrationen von Triglyzeriden im Blutserum führen [5, 11]. Diese stark erhöhten Triglyzerid- und damit Chylomikronwerte führen zu einer Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen, die sich sowohl auf körperlicher und kognitiver, als auch auf psychischer Ebene bemerkbar machen [12, 13]. Dabei ist die schwerwiegendste Folge von FCS das Auftreten von potentiell tödlich verlaufenden akuten Pankreatitiden [8, 14-20].

### Chemische Struktur von Volanesorsen

Volanesorsen ist ein chimäres ASO, welches aus 20 Basen (20-mer) besteht, die über Phosphorthioatdiester miteinander verbunden sind. Als chimäres ASO wird der Wirkstoff deshalb bezeichnet, weil die fünf Zuckerreste an dem 3'- und dem 5'-Ende Riboseeinheiten (2'-O-(2-Methoxyethyl)-D-ribose), die 10 Zuckerreste in der Mitte des Oligonukleotids hingegen Desoxyriboseeinheiten (2-Desoxy-D-ribose) sind. Alle Cytosin-Basen sind an der 5'-Position methyliert [21]. Volanesorsen ist auch bekannt unter den Bezeichnungen Waylivra<sup>®</sup>, Volanesorsen-Natrium, *volanesorsen sodium*, ISIS 304801, IONIS 304801, apoC-III ASO oder APOCIIIrx ASO. Volanesorsen gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe „Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen“ [22].

### Wirkmechanismus von Volanesorsen

FCS ist primär eine Folge eines eingeschränkten Abbaus von triglyzeridreichen Lipoproteinen (TRL) und zeichnet sich durch stark erhöhte Plasmakonzentrationen von Triglyzeriden und Chylomikronen aus. Herkömmliche Lipidsenker sind in ihrer Wirkweise auf eine funktionale LPL-vermittelte Verstoffwechslung angewiesen, die aber bei FCS-Patienten entweder eingeschränkt ist oder gänzlich fehlt. Im Gegensatz dazu beruht der therapeutische Ansatz von Volanesorsen auf einem neuen Wirkmechanismus. Als ASO bindet Volanesorsen hochselektiv an die Basen 489–508 in dem 3'-untranslatierten Bereich (*Untranslated Region*, UTR) der mRNA des Zielmoleküls ApoC-III, führt so zum RNase H1-vermittelten Abbau dieser mRNA und hemmt folglich die Proteinbiosynthese spezifisch von ApoC-III (Abbildung 2-1) [1-4].

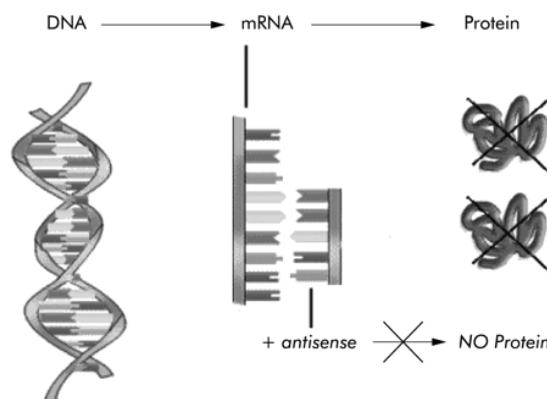


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Antisense-Oligonukleotiden (ASO).

ApoC-III ist ein 79 Aminosäuren großes Glykoprotein, das primär in der Leber, zu einem geringeren Maß aber auch im Darm synthetisiert wird [23]. In hypertriglyzeridämischen Patienten ist dieses Protein überwiegend mit TRL assoziiert [24] und liegt bei FCS-Patienten in erhöhten Konzentrationen vor [25]. ApoC-III moduliert die Plasmakonzentration von Triglyzeriden, indem es den Abbau von TRL hemmt [5]. Diese regulatorische Funktion beruht auf der Inhibition der LPL [26]. Darüber hinaus geben neuere Forschungsergebnisse deutliche Hinweise darauf, dass ApoC-III den Abbau von TRL zusätzlich durch einen LPL-unabhängigen Weg reguliert [2-5, 11]. Dieser alternative Stoffwechselweg ist zwar noch nicht abschließend verstanden, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der durch ApoC-III gehemmte LPL-unabhängige Abbau von TRLs primär in der Leber stattfindet [11]. Die LPL-abhängigen und LPL-unabhängigen Interaktionspunkte machen ApoC-III zu einem Schlüsselregulator des TRL-Metabolismus (Abbildung 2-2).

Durch die gezielte Hemmung der Proteinbiosynthese von ApoC-III eliminiert Volanesorsen einen zentralen Inhibitor im Triglyzerid-Metabolismus und ermöglicht so den Abbau von Triglyzeriden, selbst in Abwesenheit von LPL [2-5, 27]. Dieser komplexe Wirkmechanismus erklärt, warum eine deutliche Senkung der Triglyzeridwerte auch bei FCS-Patienten mit nicht-funktionaler LPL beobachtet wird [5]. So erlaubt Volanesorsen die Behandlung aller FCS-Patienten, unabhängig von der der Krankheit zugrundeliegenden, spezifischen genetischen Mutation.

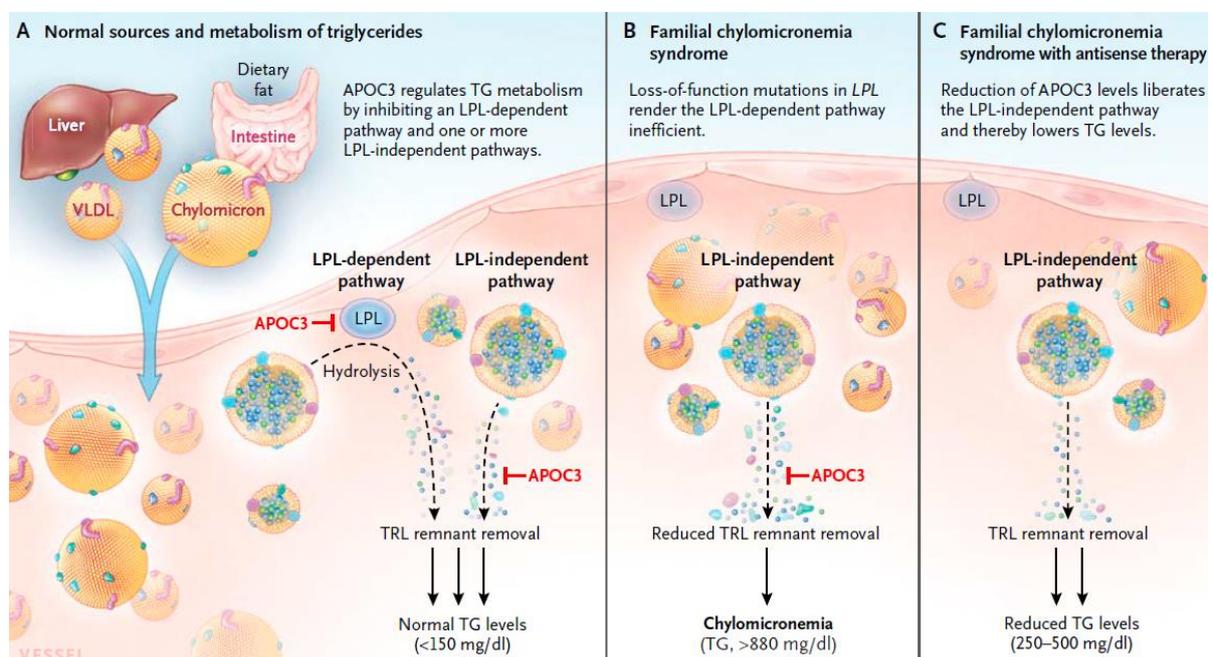


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Volanesorsen.

Dargestellt ist der Wirkmechanismus einer Antisense-Therapie gegen den Schlüsselregulator ApoC-III. Quelle: Gaudet et al., 2014 [5]; Abkürzungen: APOC3 – Apolipoprotein C-III, LPL – Lipoproteinlipase, TG – Triglyzerid, TRL – triglyzeridreiches Lipoprotein, VLDL – Very Low Density-Lipoprotein

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Volanesorsen ist der weltweit einzig zugelassene Wirkstoff für die Behandlung von Patienten mit FCS.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Behandlung von FCS sind in Deutschland keine anderen Arzneimittel zugelassen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 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 Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: 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 <sup>a</sup>
Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war. <sup>b</sup>	Ja	03.05.2019	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Redaktionelle Anpassung. Der genaue Wortlaut der deutschen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) lautet: „Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter Familiäres Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war.“ [2-4]</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sowie zum Datum der Zulassungserteilung stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) bzw. der Fachinformation von Volanesorsen (Waylivra®) mit Stand vom Mai 2019 [2-4] sowie aus der entsprechenden Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden [28].

### 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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.*

Angaben zum Arzneimittel und die Benennung des Anwendungsgebietes wurden der SmPC bzw. der Fachinformation von Volanesorsen (Waylivra®) mit Stand vom Mai 2019 sowie der Genehmigung für das Inverkehrbringen entnommen [2-4, 22, 28]. Ergänzend hierzu wurden verschiedene Fachartikel hinzugezogen [1, 5-21, 23-27].

## 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. Gryn SE, Hegele RA (2015): Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Current Opinion in Lipidology*; 26(6):484-91.
2. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx\\_144371\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf).
3. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Summary of Product Characteristics - Waylivra 285 mg solution for injection in pre-filled syringe. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx\\_144371\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_en.pdf).
4. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. (2014): Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*; 371(23):2200-6.
6. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. (2018): Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*; 275:265-72.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*; 37(39):2999-3058.
8. Brahm AJ, Hegele RA (2015): Chylomicronaemia - current diagnosis and future therapies. *Nature Reviews Endocrinology*; 11(6):352-62.
9. Brunzell JD, Deeb SS (2001): Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2789-816.
10. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA (2017): GeneReviews® - Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Gordts PLSM, Nock R, Son N-H, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. (2016): ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *The Journal of clinical investigation*; 126(8):2855-66.
12. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson C, Witztum JL (2017): The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 15(5):415-23.
13. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennepe J, Crowson C, et al. (2018): The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(4):898-907.e2.
14. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N (2014): Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *European Journal of Internal Medicine*; 25(8):689-94.
15. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. (2012): Diagnosis and Management of Type I and Type V Hyperlipoproteinemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*; 19(1):1-12.
16. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA (2006): The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas*; 7(4):447-53.
17. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. (2015): Elevated Serum Triglycerides are Independently Associated With Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*; 110(10):1497-503.
18. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, Déry S, van Deventer S, Freidig A, et al. (2010): Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis Supplements*; 11(1):55-60.
19. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, Stroes E, Kastelein J, John K, et al. (2016): Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *Journal of Clinical Lipidology*; 10(3):680-1.
20. Zhang R, Deng L, Jin T, Zhu P, Shi N, Jiang K, et al. (2019): Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity. *HPB*; Epub ahead of print.
21. Graham MJ, Lee RG, Bell TA, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, et al. (2013): Antisense Oligonucleotide Inhibition of Apolipoprotein C-III Reduces Plasma Triglycerides in Rodents, Nonhuman Primates, and Humans. *Circulation Research*; 112(11):1479-90.
22. European Medicines Agency (EMA) (2019): Waylivra - volanesorsen. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>.
23. Ooi EMM, Barrett PHR, Chan DC, Watts GF (2008): Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clinical Science*; 114(10):611-24.
24. Chan DC, Chen MM, Ooi EMM, Watts GF (2008): An ABC of apolipoprotein C-III: a clinically useful new cardiovascular risk factor? *International Journal of Clinical Practice*; 62(5):799-809.
25. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. (2018): Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(5):1234-43.e5.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Norata GD, Tsimikas S, Pirillo A, Catapano AL (2015): Apolipoprotein C-III: From Pathophysiology to Pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*; 36(10):675-87.
27. Khetarpal SA, Qamar A, Millar JS, Rader DJ (2016): Targeting ApoC-III to Reduce Coronary Disease Risk. *Current Atherosclerosis Reports*; 18(9):54.
28. European Commission (2019): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 3.5.2019 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Waylivra - volanesorsen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/dec\\_144371\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/dec_144371_en.pdf).