

# Evinakumab v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie: data z reálné klinické praxe a kazuistika

## Evinacumab in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia – data from real-world clinical practice and case report

Vladimír Blaha

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

✉ prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc. | blaha@lfhk.cuni.cz | www.lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 24. 6. 2025

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 15. 7. 2025

### Abstrakt

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění charakterizované bi-alelickými mutacemi v genech regulujících aktivitu receptoru pro lipoproteiny s nízkou hustotou. Pacienti s HoFH mají výrazně zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) a jsou ve vysokém riziku předčasného rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění navzdory kombinované hypolipidemické terapii. Evinakumab, plně humanizovaná monoklonální protilátka proti angiopoetin-like protein 3 (ANGPTL3), představuje novou terapeutickou možnost. Tento článek shrnuje mechanismus účinku, klinické důkazy a praktické aspekty podávání evinakumabu u pacientů s HoFH na základě dat z reálné klinické praxe.

**Klíčová slova:** cholesterol – data z reálné klinické praxe – evinakumab – homozygotní familiární hypercholesterolemie

### Abstract

Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare genetic disorder characterized by biallelic mutations in genes regulating the activity of the low-density lipoprotein receptor. Patients with HoFH have significantly elevated LDL-cholesterol (LDL-C) concentrations and are at high risk of premature development of atherosclerotic cardiovascular disease despite combined lipid-lowering therapy. Evinacumab, a fully humanized monoclonal antibody against angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), represents a new therapeutic option. This article summarizes the mechanism of action, clinical evidence, and practical aspects of administering evinacumab in patients with HoFH based on data from real world evidence (RWE).

**Key words:** cholesterol – data from real world evidence (RWE) – evinacumab – homozygous familial hypercholesterolemia

### Homozygotní familiární hypercholesterolemie – stručná charakteristika

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění charakterizované bi-alelickými mutacemi v genech regulujících aktivitu receptoru pro lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL) [1].

Pacienti s HoFH mají výrazně zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) a jsou ve vysokém riziku předčasného rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO) [2,3].

Pro dosažení cílových hodnot LDL-C, a tedy účinného snížení rizika ASKVO je ovšem **současná hypolipidemická léčba** (Lipid-Lowering Therapy – LLT) zahrnující statiny, ezetimib a inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9i) u těchto pacientů málo účinná, nebo zcela neúčinná. To je především důsledkem výrazně snížené, nebo zcela chybějící exprese LDL-receptoru, typické pro pravý bi-alelický „null-null“ genotyp defektu LDLR u HoFH [1,4].

Potenciálně účinný lék, nezávislý na funkci LDL-receptoru, představuje účinná látka **lomitapid**, která je inhibitorem mikrosomálního triglyceridového transportního proteinu (MTP)

[4,5]. Jeho použití je však často limitováno výskytem nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních potíží a hepatální steatózy, což mnohdy vede k nutnosti podávání suboptimálních dávek.

Snížení hladiny LDL-C u pacientů s HoFH farmakoterapeuticky tak zůstává nadále obtížně dosažitelné a významná část těchto pacientů zůstává ve vysokém kardiovaskulárním riziku [6].

**Lipoproteinová aferéza (LA)** je indikována u pacientů s HoFH a může vést k výraznému snížení hladin LDL-C o 50–60 %. Kombinace aferézy s LLT je doporučována k dosažení další redukce hodnot LDL-C a minimalizace „rebound efektu“ po aferéze. Nevýhodou LA je však nutnost pravidelného opakování (obvykle týdenních nebo 14denních, což je jednak časově náročné, a nadto je to léčba invazivní [7].

Je tedy žádoucí vývoj nových léčebných přístupů, které umožní další snížení hodnoty LDL-C nezávisle na LDL-receptorové dráze, a to jak u pacientů léčených pouze LLT, tak i u pacientů léčených kombinací LLT a aferézy [8].

## Evinakumab – farmakologická charakteristika

Evinakumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se specificky váže na angiopeetin-like protein 3 a inhibuje jej extracelulárně.

**Angiopeetin-like protein 3 (ANGPTL3)** je cirkulující protein produkovaný výhradně v játrech, který reguluje hladinu plazmatických lipidů inhibicí lipoproteinové lipázy (LPL) a endotelové lipázy (EL), a tím zpomaluje hydrolyzu triglyceridů a fosfolipidů [9]. Ztrátové mutace (LOF – Loss of Function) v genu pro ANGPTL3 jsou spojeny s nižšími hladinami LDL-C [10]. ANGPTL3 tak představuje atraktivní terapeutický cíl pro snižování LDL-C u pacientů s HoFH.

Evinakumab účinně snižuje plazmatickou koncentraci LDL-C u pacientů s HoFH a má příznivý bezpečnostní profil [11], což opakovaně prokázalo několik klinických studií. Mechanismus účinku evinakumabu spočívá v inhibici lipoproteinové lipázy (LPL) a endotelové lipázy (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 [12].

Mechanismus účinku evinakumabu se proto liší od běžných hypolipidemik, a jeho přidání k terapii přináší významné přínosy právě v těchto vysoce rezistentních případech [13], schéma 1.

Evinakumab byl schválen jako doplňková léčba k jiným hypolipidemickým terapiím u dospělých a dospívajících pacientů ve věku  $\geq 12$  let s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH) americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (US FDA) v únoru 2021 a Evropskou lékovou agenturou (EMA) v červnu 2021. Tato schválení byla podložena výsledky klíčové dvojité zaslepené placebo kontro-

lované studie fáze 3 (NCT03399786), ve které evinakumab podávaný spolu s maximálně tolerovanou LLT vedl u pacientů s HoFH ve věku  $\geq 12$  let k přibližnému snížení hladiny LDL-C o 50 % po 24 týdnech léčby bez ohledu na léčbu lipoproteinovou aferézou [11].

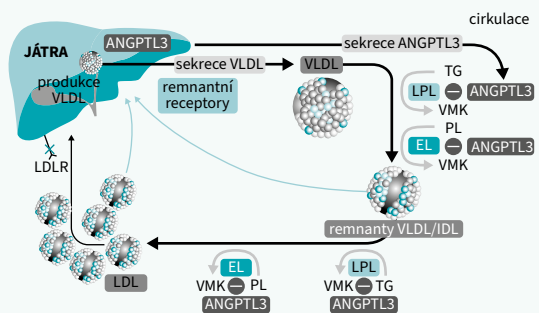
Na základě těchto výsledků bylo původní schválení evinakumabu k léčbě HoFH rozšířeno FDA v březnu 2023 a EMA v prosinci 2023 i na pacienty s HoFH ve věku 5–11 let. Evinakumab je od ledna 2025 schválen EMA i pro děti s HoFH od 6 měsíců věku, což odráží příznivý bezpečnostní profil léčiva i v nejmladší věkové skupině.

## Evinakumab v reálné klinické praxi

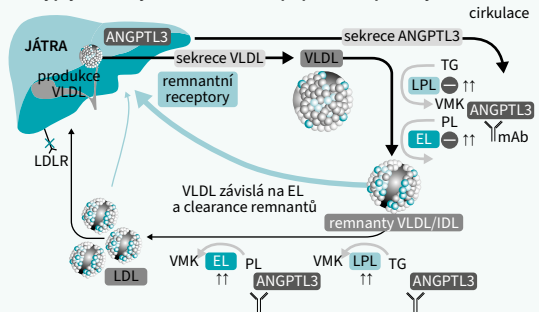
Prof. Claudia Steffanutti publikovala se svým výzkumným týmem v roce 2022 data potvrzující, že 24měsíční léčba evinakumabem na podkladě dosavadní LLT a LA vedla u 7 pacientů s HoFH ke snížení hladiny LDL-C o 47 % [14]. Otázkou však zůstalo, zda je obdobného a trvalého efektu možné dosáhnout i bez použití lipoproteinové aferézy.

### Schéma 1 | Mechanismus účinku evinakumabu. Upraveno podle [13]

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



#### 2 Inhibice ANGPTL3 snižila hladinu LDL-C u HoFH, což částečně vyplývá ze zvýšené clearance lipoproteinů před vytvořením LDL



ANGPTL3 – angiopeetin-like 3 EL – Endothelial Lipase/endotelová lipáza FFA – Free Fatty Acid/volné mastné kyseliny HoFH – Homozygous Familial Hypercholesterolemia/homozygotní familiární hypercholesterolemie IDL – Intermediate-Density Lipoprotein/lipoprotein o střední hustotě LDL – Low-Density Lipoprotein/lipoprotein o nízké hustotě LDL-C – Low-Density Lipoprotein Cholesterol/LDL-cholesterol LDLR – Low-Density Lipoprotein Receptor/LDL-receptor LPL – LipoProtein Lipase/lipoproteinová lipáza mAb – monoclonal Antibody/monoklonální protilátka PL – PhosphoLipase/fosfolipáza TG – triglyceridy VLDL – Very Low-Density Lipoprotein/lipoprotein o velmi nízké hustotě

Proto její výzkumný tým připravil další studii na italské populaci, v níž bylo hlavním cílem zhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčby evinakumabem u pacientů s HoFH, a to jak při kombinaci s léčbou aferézou, tak bez ní v podmínkách reálné klinické praxe (Real World Evidence – RWE).

Primárním sledovaným parametrem byla procentuální změna vypočtené koncentrace LDL-C od výchozí hodnoty po 36 měsících léčby evinakumabem.

Sekundárním a zároveň klíčovým cílem bylo zhodnotit zkušenosti pacientů a jejich kvalitu života ve vztahu k intravenóznímu podávání evinakumabu v režimu bez aferézy [15].

Vyhodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti evinakumabu bylo provedeno u pacientů s HoFH ve věkovém rozmezí 14 až 63 let, a to jak při léčbě s lipoproteinovou aferézou, tak bez ní v podmínkách reálné klinické praxe.

Evinakumab byl podáván intravenózně (15 mg/kg každé 4 týdny) po dobu prvních 24 měsíců 7 pacientům s geneticky potvrzenou HoFH, kteří dostávali nejlepší dostupnou léčbu snižující hladinu lipidů a LA. Následovalo období léčby trvající přibližně 12 měsíců, při níž byli pacienti léčeni evinakumabem bez LA. Následně byla hodnocena osobní zkušenost pacientů s léčbou evinakumabem a kvalita jejich života prostřednictvím dotazníku EuroQoL (EQ-5D-3L).

Ve srovnání s výchozím stavem vedl evinakumab k trvalým poklesům fyzické koncentrace LDL-C o 43,4 % a 54,2 % ve 30. a 36. měsíci, resp. všichni pacienti s HoFH dosáhli snížení hodnot LDL-C > 30 %, přičemž u 3 pacientů byla hladina LDL-C během léčby < 2,5 mmol/l. Evinakumab byl dobře snášen, žádné závažné nežádoucí účinky nebyly hlášeny a nedošlo k významným změnám v koncentracích jaterních enzymů. Všichni pacienti s HoFH konstatovali, že evinakumab je pro ně akceptovatelný a méně je fyzicky zatěžuje než LA. Průměrné skóre užitku EQ a vizuální analogová škála byly 0,966 a 78,6, což jsou hodnoty srovnatelné s italskou běžnou populací.

Také další studie potvrdily účinnost evinakumabu.

**Studie Wilkinsona et al [16]** ukázala, že pacienti s HoFH, kteří neodpovídali na léčbu PCSK9i, dosáhli při léčbě evinakumabem poklesu hodnot LDL-C o 53 %.

Ve studii **Rosenzona et al [17]**, placebem kontrolované, rozdělili výzkumníci pacienty s HoFH dle genotypu a dle odpovídající funkčnosti LDL-receptoru. Popsali 10 pacientů: evinakumab [n = 8]; placebo [n = 2], kteří měli mutace s < 2% aktivitou LDL-receptoru. U těchto pacientů byla průměrná výchozí hladina LDL-C 6,74 mmol/l ve skupině užívající evinakumab a 6,32 mmol/l ve skupině užívající placebo. 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**. Do ní bylo zařazeno celkem 64 pacientů. Ti, kteří dokončili dvojitě zaslepenou fázi studie, pokračovali v otevřené fázi léčbou evinakumabem. Od výchozí hodnoty do 48. týdne (konec otevřené fáze) snížil evinakumab průměrnou hodnotu 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 [13]. Jsou publikována i data, která zahrnují francouzské pacienty otevřené fáze studie ELIPSE HoFH [18]: 12 pacientů – 5 žen a 7 mužů (ve věku 12–57 let) – bylo zařazeno do 3 center ve Francii. Po 6 měsících došlo k průměrnému poklesu LDL-C o 3,7 mmol/l, což představuje 56% snížení (z 6,5 mmol/l na 2,8 mmol/l;  $p < 0,0001$ ), a toto snížení bylo udrženo po medián 3,5letého sledování. Žádný pacient užívající evinakumab nezaznamenal kardiovaskulární příhody na rozdíl od 13 příhod u 5/21 (24 %) pacientů v kontrolní skupině během 4 let ( $p = 0,0267$ ).

Do otevřené jednoramenné studie fáze 3 (NCT03409744) byli zařazeni pacienti ve věku  $\geq 12$  let s HoFH, kteří dosud nebyli léčeni evinakumabem (evinakumab-naivní), nebo jej již užívali v předchozích studiích [19]. Všem pacientů byl podáván 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 bylo 57 (49,1 %) 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 2 úmrtí (1,7 %), přičemž žádné z nich nebylo považováno za související s léčbou evinakumabem. Ze zařazených pacientů 3 (2,6 %) přerušili léčbu pro nežádoucí vedlejší účinky, ovšem žádné z těchto přerušování nebylo přičítáno léčbě evinakumabem. 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 % [19].

**Wilkinson et al [16]** recentně uskutečnili retrospektivní studii zaměřenou na hodnocení účinnosti a bezpečnosti evinakumabu u pacientů s HoFH v reálné klinické praxi na 6 akademických lékařských centrech v USA. Primárním cílem bylo stanovení procentuální změny hladiny LDL-C od výchozí hodnoty po první kontrolu a po poslední kontrole po zahájení léčby evinakumabem. Sekundárními cíli byly procentuální změny v hladinách nonHDL-cholesterolu (nonHDL-C), triglyceridů, celkového cholesterolu (T-C), HDL-C a dosažení hladiny LDL-C < 70 mg/dl. Ve studii byly zaznamenány nežádoucí účinky. Studie zahrnuje 24 pacientů průměrného věku 40 let (rozsah 5–84 let) s diagnostikovanou HoFH bylo sledováno po medián 48 týdnů, 50 % pacientů bylo ženského pohlaví, 66,7 % mělo ASKVO, 87,5 % užívalo statiny, 83,3 % užívalo ezetimib, 66,7 % užívalo PCSK9i, 24 % užívalo lomitapid a 33,3 % podstupovalo lipoproteinovou aferézu. Byly pozorovány významné poklesy hladin LDL-C, nonHDL-C, T-C, triglyceridů a HDL-C jak při první kontrole (4 týdny), tak při poslední kontrole (48 týdnů); průměrné  $\pm$  SEM (Standard Error of the Mean) procentuální změny od výchozí hodnoty po poslední kontrolu byly následující: LDL-C -53,2 % ( $\pm 4,1$ ); nonHDL-C -52,7 % ( $\pm 3,9$ ); triglyceridy -47,4 % ( $\pm 5,1$ ); celkový cholesterol -48,9 % ( $\pm 4,0$ ); HDL-C

-30,2 % ( $\pm 4,1$ );  $p < 0,001$  pro všechny parametry. Významně více pacientů dosáhlo LDL-C  $< 1,8$  mmol/l po přidání evinakumabu. Nežádoucí účinky během nebo po infuzích evinakumabu hlásilo 9 (37,5 %) pacientů. Léčba byla u 1 pacienta přerušena kvůli bolesti zad. Autoři konstatují, že v 6 akademických lékařských centrech v USA byl evinakumab u pacientů s HoFH obecně dobře snášen a vedl k poklesu LDL-C o přibližně 50 %, což je v souladu s výsledky klinických studií.

### Kazuistika vlastní pacientky s HoFH léčené evinakumabem

Pacientka, žena ve věku 56 let má geneticky potvrzenou HoFH (homozygotní mutace v genu LDLR) byla léčena maximální hypolipidemickou terapií (rosuvastatin 40 mg a ezetimib 10 mg denně, evolokumab 140 mg 1krát za 14 dní, lipoproteinová aferéza 1krát za 14 dní). Navzdory tomu přetrvávaly hladiny LDL-C na hodnotě  $> 11$  mmol/l. Léčbu lomitapidem pacientka pro významnou hepatopatii netolerovala. Po zahájení léčby evinakumabem došlo během 3 měsíců k poklesu LDL-C na hodnotu 2,23 mmol/l (graf). Subjektivně došlo ke zlepšení kvality života, frekvence aferéz byla zachována. Tolerance léčby byla dobrá, bez nežádoucích účinků.

### Závěr

Ačkoliv jsou randomizované klinické studie zlatým standardem pro určení účinnosti a bezpečnosti léčby, přísné použití inkluzních a exkluzních kritérií a monitorování účastníků znamená, že populace v těchto studiích a pozorované účinky léčby často nejsou reprezentativní pro patientské populace v reálném klinickém prostředí. Proto jsou potřeba reálných dat, která by potvrdila, zda dochází ke snižování LDL-C při léčbě evinakumabem také u pacientů s HoFH v reálné praxi a zda dlouhodobá terapie evinakumabem u pacientů s HoFH povede ke snížení kardiovaskulárních příhod a prodloužení jejich života.

Data z reálné klinické praxe dokládají, že snížení hladin lipidů, včetně poklesu LDL-C přibližně o 50 % je v souladu s výsledky klinických studií s evinakumabem. Evinakumab byl obecně dobře snášen.

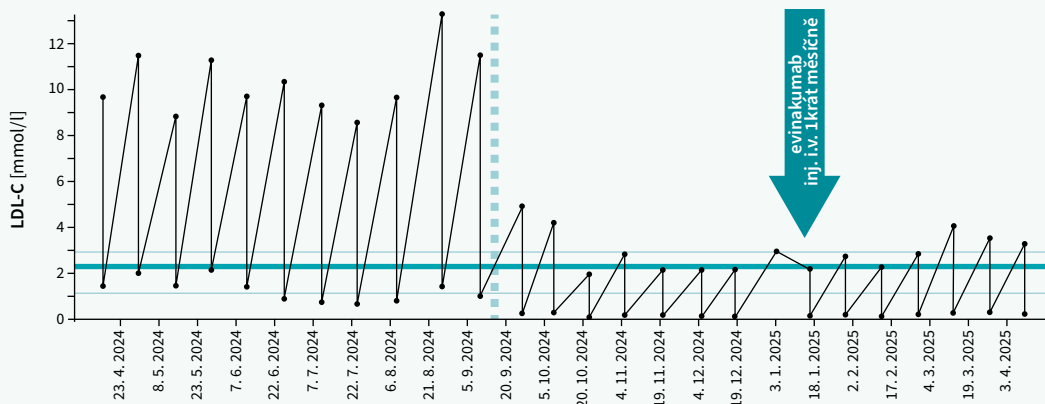
Evinakumab se proto stává důležitým nástrojem v léčbě pacientů s HoFH, kteří jsou často refrakterní na standardní léčbu snižující LDL-C a jsou vystaveni extrémně vysokému riziku kardiovaskulárních příhod. Jsou však ještě nezbytné další studie z reálné praxe, které povedou k detailnějšímu objasnění dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti evinakumabu v péči o pacienty s HoFH.

Práce byla podpořena projekty Cooperatio vědní oblast METD LF UK Hradec Králové, AZV MZ ČR NU22-01-00151.

### Literatura

- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>>.
- Kramer AI, Akiyamen LE, Lee S et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(5): 817–828. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab224>>.
- Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet* 2022; 399(10326): 719–728. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8)>.
- Ito MK, Watts GF. Challenges in the Diagnosis and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Drugs* 2015; 75(15): 1715–1724. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0466-y>>.
- Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2020; 22(8): 38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-020-00858-4>>.
- Watts GF, Gidding SS, Hegele RA et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20(12): 845–869. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41569-023-00892-0>>.

Graf | Vliv léčby evinakumabem inj. i.v. 1krát měsíčně na koncentraci LDL-cholesterolu



7. Thompson GR. The scientific basis and future of lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2022; 26(1): 32–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.13716>>.
8. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *J AtherosclerThromb* 2022; 29(8): 1125–1135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV17065>>.
9. Burks KH, Basu D, Goldberg IJ et al. Angiotensin-like 3: an important protein in regulating lipoprotein levels. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023; 37(3): 101688. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2022.101688>>.
10. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *New Engl J Med* 2017; 377(3): 211–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612790>>.
11. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 711–720. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>>.
12. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP 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): 133–140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.03.001>>.
13. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Adv* 2023; 2(9): 100648. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100648>>.
14. Stefanutti C, Chan DC, Di Giacomo S et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Real-World Clinical Experience. *Pharmaceuticals* 2022; 15(11): 1389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ph15111389>>.
15. Stefanutti C, Chan DC, Zeppa G et al. Real-world experience of long-term efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated and untreated with lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol* 2024; 18(5): e817–e824. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2024.05.006>>.
16. Wilkinson MJ, Bijlani P, Davidson MH et al. Real-World Effectiveness and Safety of Evinacumab in Children and Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: A Multisite US Perspective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2025;45(7): 1310–1315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.322364>>.
17. Rosenson RS, Reeskamp LF, Kastelein JJP. The Efficacy and Safety of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients with Little to No Low-Density Lipoprotein Receptor Activity. *J Clin Lipidol* 2020; 14(4): 552. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.019>>.
18. Béliard S, Saheb S, Litzler-Renault S et al. Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024; 44(6): 1447–1454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320609>>.
19. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024; 45(27): 2422–2434. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325>>.