

Schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB

Datum	6.12.2019
Stellungnahme zu	Volanesorsen
Gemeinsame Stellungnahme von	D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkung 1:</p> <p>Bedeutung der Triglyzeridspiegel für die Entstehung der Pankreatitis</p> <p>Die klinische Relevanz erhöhter Triglyzeride im Plasma wird durch deren Ausmaß und Ursachen bestimmt. Als Hypertriglyzeridämie sind Nüchtern-Triglyzeride über 150 mg/dl (1,7 mmol/L) oder postprandial über 180 mg/dl (2,0 mmol/l) definiert. Eine schwere Hypertriglyzeridämie liegt definitionsgemäß bei Konzentrationen >885 mg/dl (10 mmol/l) vor. Ihr Vorliegen in der Bevölkerung wird auf 0,1% bis 0,2% eingeschätzt (1) und sollte in jedem Falle genetisch abgeklärt werden.</p> <p>Den schweren Hypertriglyzeridämien liegt eine Erhöhung von VLDL (Very Low Density Lipoproteine) und/oder Chylomikronen zugrunde. Manifestationen mit Chylomikronen im Nüchternzustand kennzeichnen ein Chylomikronämie-Syndrom, das entweder familiär, meist durch eine beeinträchtigte Funktion der Lipoproteinlipase (LPL) (familiäres Chylomikronämie-Syndrom, FCS) oder multifaktoriell (multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom, MCS) als Ergebnis einer Interaktion verschiedener genetischer Ursachen mit Umgebungsfaktoren entsteht (2,3). Einem FCS liegen in den allermeisten Fällen Mutationen in fünf Genen (LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 und LMF1) zugrunde. Dies betrifft ca. 5% der von einem Chylomikronämie-Syndrom Betroffenen (1,2); in einzelnen Fällen kann keine Mutation, aber eine erniedrigte LPL-Aktivität nachgewiesen werden (4).</p> <p>Die wesentliche klinische Relevanz der Stoffwechselstörung FCS ergibt sich aus einem besonders hohen Risiko für Pankreatitiden. Deren Prä-</p>	

Stellungnehmer:

D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>valenz ist mit mindestens 6 % doppelt so hoch wie beim MCS mit 3 % (5). Ursache ist das Ausmaß der Hypertriglyzeridämie, die besondere Qualität (Größe) der Lipoproteinpartikel (6) und die lebenslange Betroffenheit bei FCS-Patienten. Epidemiologische Daten zur hypertriglyzeridämischen Pankreatitis bestätigen eine Assoziation der Schwere von Hypertriglyzeridämien mit deren Inzidenz und Verlauf (7,8).</p> <p>Bis zu 9% der Pankreatitiden werden durch eine Hypertriglyzeridämie verursacht (9), hierbei verlaufen Pankreatitiden schwerer bei höheren Triglyzeridkonzentrationen (10,11). Interventionell konnte durch Gentherapie bei LPL-defizienten Patienten mit Alipogene tiparvovec (12) sowohl die Qualität der postprandialen Chylomikronämie (6) als auch die Rate an Pankreatitiden verbessert werden (13). Eine Umfrage zu Auswirkungen akuter Pankreatitiden bei FCS im Vergleich zum MCS zeigte ein Hospitalisierung wegen einer akuten Pankreatitis bei 67 % der Patienten, Rezidive der akuten Pankreatitis bei 50 % der Patienten und eine Mortalitätsrate infolge akuten Pankreatitis bei FCS-Patienten von 6,0 % (15/251), die hiermit über 10x höher als bei MCS-Patienten lag (14). Anzumerken ist, dass der Schwellwert der Triglyzeridspiegel, der zur Entwicklung einer Pankreatitis führt, patientenspezifisch unterschiedlich, aber individuell relativ konstant ist (13).</p> <p>Die kausale Rolle stark erhöhter Triglyzeride bei der Entstehung der Pankreatitis insbesondere bei Chylomikronämie und FCS ist klinisch und wissenschaftlich zweifelsfrei belegt. Insbesondere die Korrelation zwischen Triglyceriden und dem Risiko für das Auftreten akuter Pankreatitiden ist epidemiologisch hinreichend gesichert.</p>	

Stellungnehmer:**D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkung 2:</p> <p>Senkung der Triglyzeridspiegel durch Volanesorsen</p> <p>Die Hemmung des die LPL-Aktivität regulierenden Apoprotein C3 (ApoC3) ermöglicht starke Triglyzerid-Senkungen auch bei Formen schwerer Hypertriglyzeridämie (15). Phase-3-Studien zeigten mit einem ApoC3-Antisense Oligonukleotid (2. Generation, IONIS) eine über 70%ige Triglyzeridsenkung bei Patienten mit diversen Formen ausgeprägter Hypertriglyzeridämien (16). Sicherheit und Wirksamkeit dieser Intervention bei FCS wurde in der APPROACH-Studie über 52 Wochen mit 66 Patienten gezeigt (17). Die Hemmung der Apoprotein C3-Bildung durch Volanesorsen führte in der APPROACH Studie zu einer signifikanten Reduktion der Triglyzerid-Werte um 76,5% verglichen zu Baseline. Dies entspricht einer absoluten Reduktion der Triglyzeride von durchschnittlich 1712 mg/dl wodurch nach dem Erreichen des primären Endpunktes die mit Volanesorsen-behandelten Patienten im Durchschnitt ein Plasma-Triglyzeride unterhalb der oben genannten Schwellenwerte für schwere Hypertriglyzeridämie aufwiesen.</p> <p>Bezogen auf die Sicherheit von Volanesorsen sind die in der APPROACH-Studie festgestellten Nebenwirkungen verminderte Thrombozytenzahl, Thrombozytopenie und unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle zu erwähnen. Ein mit Volanesorsen-behandelter Patient verließ aufgrund unerwünschter Reaktionen an der Injektionsstelle die Studie. Allgemein wurden die Reaktionen als mild bis moderat in der Studie beschrieben. Aufgrund der derzeit ausschließlich als subkutane Verabreichung mögli-</p>	

Stellungnehmer:**D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>che Applikationsmethode wird diese Nebenwirkung auch mit intensiver Schulung nicht komplett zu vermeiden sein. Während der APPROACH Studie sank die Thrombozytenzahl bei 25 der mit Volanesorsen behandelten Patienten und bei 8 der Placebo-behandelten Patienten unter 140.000/μl. Während der Studie wurde kein schweres Blutungsereignis dokumentiert und die mit Volanesorsen behandelten Patienten normalisierten ihre Thrombozytenwerte nach Absetzen der Therapie und nach der Gabe von Kortikosteroiden, sofern diese medizinisch indiziert waren. Das später in der Studie implementierte als auch in der Fachinformation empfohlene Überwachungsschema zur Thrombozytenzahl erscheint als ein verlässliches und implementierbares Instrument, um kritische Thrombozytenzahlen bei der Therapie mit Volanesorsen zu vermeiden (17).</p> <p>Die Nutzenbewertung durch den G-BA wertet die Patientenrelevanz der Triglyzeridsenkung als „unklar“. Dies ist inkorrekt, eine Triglyzeridsenkung ist ein nachgewiesener Surrogatendpunkt für Reduktion der Wahrscheinlichkeit von Pankreatitiden und anderer Folgen der Hypertriglyzeridämie (s. Anmerkung 1).</p> <p>Zur schweren gesundheitlichen Belastung durch FCS gehört die bislang stark eingeschränkte Behandelbarkeit. In deren Mittelpunkt steht eine praktisch dauerhaft kaum umsetzbare diätetische Fettrestriktion und -modifikation. Auch unter Einhaltung der Diät wurde von mehr als der Hälfte der Betroffenen Beschwerden angegeben (18).</p> <p>Die Nutzenbewertung durch den G-BA stellt dar, dass für Volanesorsen kein Unterschied gezeigt werden konnte (\leftrightarrow) bei: Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden, Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS, Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36, Responderanalysen des SF-36, und dass mehrere Kriterien zur Si-</p>	

Stellungnehmer:

D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cherheit nicht bestimmt wurden. Hierzu ist anzumerken, dass infolge der begrenzten Studienzeit und bei einem infolge der Seltenheit der FCS kleinen Kollektiv ein solcher Unterschied nicht zu erwarteten war. Ein entsprechender Nachweis ist nur im längeren Verlauf, beispielsweise durch Register-Studien, führbar.</p> <p>Die Senkung der Triglyzeride durch Volanesorsen ist als patientenrelevanter Surrogatendpunkt beim Schutz vor Pankreatitis und der Besserung der anderen Parameter anzusehen.</p>	
<p>Allgemeine Anmerkung 3: Anwendung von Volanesorsen</p> <p>Volanesorsen ist gemäß Fachinformation zugelassen für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war.</p> <p>Angesichts der hohen Kosten der Therapie sollte</p> <ol style="list-style-type: none">(1) der Kreis der anwendungsberechtigten Ärzte auf Ärzte mit Erfahrungen bei der Therapie schwerer Fettstoffwechselstörungen einschließlich FCS eingeschränkt werden.(2) definiert werden, was als ein hohes Pankreatitis-Risiko angesehen wird. Dies könnte anhand der Kriterien auf S. 30 der Nutzenbe-	

Stellungnehmer:

D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wertung (Tab.6) erfolgen. Ein hohes Pankreatitis-Risiko bestünde demnach, wenn mindestens einmal eine mögliche, wahrscheinliche oder dokumentierte Pankreatitis bestanden hätte.</p> <p>(3) insbesondere bei Patienten, bei denen keine homozygote oder compound heterozygote Mutation in den Genen von LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 und LMF1 genetisch nachgewiesen werden kann, eine stationäre Phase mit kontrollierter diätetischer Therapie ohne den Erfolg einer ausreichenden Triglyzeridsenkung vor Therapiebeginn durchgeführt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung 1</p> <p>Wie oben aufgeführt, ist die Kausalität einer Hypertriglyzeridämie bei der Entstehung der akuten Pankreatitis und ihrer Komplikationen assoziativ und interventionell zweifelsfrei belegt; insbesondere bei so starker Reduktion, wie in der APPROACH-Studie gezeigt (17). Die Triglyzeridsenkung erfüllt damit eindeutig die IQWiG-Kriterien eines Surrogatendpunktes.</p>	
S. 25 Tab. 5	<p>2. Zeile, Spalte 4: „Unklar“ ist durch „Ja“ zu ersetzen</p>	
S. 28	<p>Der Absatz Patientenrelevanz auf S. 28 der Nutzenbewertung ist wie folgt zu ändern: <i>Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, der die Kriterien eines Surrogatendpunktes erfüllt. Ein eindeutiger Zusammenhang als patientenrelevanter Endpunkt bzw. Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt gilt als belegt. Die prozentuale Veränderung des Triglyzeridspiegel (nüchtern) bis Monat 3, 6 sowie Monat 12 werden als patientenrelevant bewertet.</i></p>	
S. 68	<p>Auf Seite 68 unter 4.4 Morbidität ist folgender Satz einzufügen: <i>Der Wertung einer schweren Hypertriglyzeridämie kommt bei FCS als patientenrelevantem Endpunkt eine zentrale Bedeutung zu.</i></p>	

Stellungnehmer:

D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
S. 75	<p><i>Durch die starke Triglyzeridsenkung durch Volanesorsen kann von einer reduzierten Rate an Pankreatitiden und anderer Folgen ausgegangen werden.</i></p> <p>In Tabelle 26 sind weitere Zeilen einzufügen:</p> <table border="1" data-bbox="282 667 1160 1129"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Volanesorsen (N = 33)</th> <th>Placebo (N = 33)</th> <th>Ef- fekt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Morbidität: Senkung der Nüchtern-Triglyzeride (3-6-12 Monate)</td> </tr> <tr> <td>Baseline (mg/dl)</td> <td>2012 (1130, 3026)</td> <td>1891 (1328, 3098)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Änderung nach 3 Monaten vs, Baseline (%)</td> <td>-77,8 (-87,6, -68,4)¹⁾</td> <td>11,2 (-14,6, 23,4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Änderung nach 6 Monaten vs, Baseline (%)</td> <td>-68,4 (-84,8, -42,3)¹⁾</td> <td>17,1 (-10,8, 35,2)</td> <td>↑↑</td> </tr> <tr> <td>Änderung nach 12 Monaten vs, Baseline (%)</td> <td>-59,6 (-72,4, -30,8)¹⁾</td> <td>-2,7 (-28,3, 36,1)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Angaben: Median (P25, P75); ¹⁾p-Wert <0,0001</p>	Endpunkt	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Ef- fekt	Morbidität: Senkung der Nüchtern-Triglyzeride (3-6-12 Monate)				Baseline (mg/dl)	2012 (1130, 3026)	1891 (1328, 3098)		Änderung nach 3 Monaten vs, Baseline (%)	-77,8 (-87,6, -68,4) ¹⁾	11,2 (-14,6, 23,4)		Änderung nach 6 Monaten vs, Baseline (%)	-68,4 (-84,8, -42,3) ¹⁾	17,1 (-10,8, 35,2)	↑↑	Änderung nach 12 Monaten vs, Baseline (%)	-59,6 (-72,4, -30,8) ¹⁾	-2,7 (-28,3, 36,1)		
Endpunkt	Volanesorsen (N = 33)	Placebo (N = 33)	Ef- fekt																							
Morbidität: Senkung der Nüchtern-Triglyzeride (3-6-12 Monate)																										
Baseline (mg/dl)	2012 (1130, 3026)	1891 (1328, 3098)																								
Änderung nach 3 Monaten vs, Baseline (%)	-77,8 (-87,6, -68,4) ¹⁾	11,2 (-14,6, 23,4)																								
Änderung nach 6 Monaten vs, Baseline (%)	-68,4 (-84,8, -42,3) ¹⁾	17,1 (-10,8, 35,2)	↑↑																							
Änderung nach 12 Monaten vs, Baseline (%)	-59,6 (-72,4, -30,8) ¹⁾	-2,7 (-28,3, 36,1)																								

Hamburg, 6. Dezember 2019

Für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Prof. Dr. M. Blüher

Prof. Dr. M. Laudes

Prof. Dr. M. Merkel

Für die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG)

Prof. Dr. B. Gallwitz

Prof. Dr. D. Müller-Wieland

Prof. Dr. K. Parhofer

Für die D.A.C.H. Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention,

Prof. Dr. I. Gouni-Berthold

Prof. Dr. G. Klose

Prof. Dr. W. März

Prof. Dr. E. Steinhagen-Thiessen

Literaturverzeichnis

1. Hegele, R. A., Boren, J., Ginsberg, H. N., Arca, M., Averna, M., Binder, C. J., Calabresi, L., Chapman, M. J., Cuchel, M., von Eckardstein, A., Frikke-Schmidt, R., Gaudet, D., Hovingh, G. K., Kronenberg, F., Lutjohann, D., Parhofer, K. G., Raal, F. J., Ray, K. K., Remaley, A. T., Stock, J. K., Stroes, E. S., Tokgozoglu, L., and Catapano, A. L. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. (2019) *Lancet Diabetes Endocrinol* doi: **10.1016/S2213-8587(19)30264-5**.
2. Brahm, A. J., and Hegele, R. A. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. (2015) *Nat Rev Endocrinol* **11**, 352-362
3. Moulin, P., Dufour, R., Averna, M., Arca, M., Cefalu, A. B., Noto, D., D'Erasmus, L., Di Costanzo, A., Marçais, C., Walther, L. A. A., Banach, M., Boren, J., Cramb, R., Gouni-Berthold, I., Hughes, E., Johnson, C., Pinto, X., Reiner, Z., van Lennepe, J. R., Soran, H., Stefanutti, C., Stroes, E., and Bruckert, E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". (2018) *Atherosclerosis* **275**, 265-272
4. Blom, D. J., O'Dea, L., Digenio, A., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E., Williams, K. R., Hemphill, L., Muniz-Grijalvo, O., Santos, R. D., Baum, S., and Witztum, J. L. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. (2018) *J Clin Lipidol* **12**, 1234-1243 e1235
5. Paquette, M., Bernard, S., Hegele, R. A., and Baass, A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. (2019) *Atherosclerosis* **283**, 137-142
6. Carpentier, A. C., Frisch, F., Labbe, S. M., Gagnon, R., de Wal, J., Greentree, S., Petry, H., Twisk, J., Brisson, D., and Gaudet, D. Effect of alipogene tiparvovec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. (2012) *J Clin Endocrinol Metab* **97**, 1635-1644
7. Tremblay, K., Methot, J., Brisson, D., and Gaudet, D. Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. (2011) *J Clin Lipidol* **5**, 37-44
8. Kassner, U., Dippel, M., and Steinhagen-Thiessen, E. [Severe hypertriglyceridemia : Diagnostics and new treatment principles]. (2017) *Internist (Berl)* **58**, 866-876
9. Carr, R. A., Rejowski, B. J., Cote, G. A., Pitt, H. A., and Zyromski, N. J. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? (2016) *Pancreatology* **16**, 469-476
10. Kiss, L., Fur, G., Matrai, P., Hegyi, P., Ivany, E., Cazacu, I. M., Szabo, I., Habon, T., Alizadeh, H., Gyongyi, Z., Vigh, E., Eross, B., Eros, A., Ottoffy, M., Czako, L., and Rakonczay, Z., Jr. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. (2018) *Sci Rep* **8**, 14096

11. Zhang, R., Deng, L., Jin, T., Zhu, P., Shi, N., Jiang, K., Li, L., Yang, X., Guo, J., Liu, T., Mukherjee, R., Singh, V. K., Windsor, J. A., Sutton, R., Huang, W., and Xia, Q. Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity. (2019) *HPB (Oxford)* **21**, 1240-1249
12. Kassner, U., Hollstein, T., Grenkowitz, T., Wuhle-Demuth, M., Salewsky, B., Demuth, I., Dippel, M., and Steinhagen-Thiessen, E. Gene Therapy in Lipoprotein Lipase Deficiency: Case Report on the First Patient Treated with Alipogene Tiparvovec Under Daily Practice Conditions. (2018) *Hum Gene Ther* **29**, 520-527
13. Gaudet, D., Stroes, E. S., Methot, J., Brisson, D., Tremblay, K., Bernelot Moens, S. J., Iotti, G., Rastelletti, I., Ardigo, D., Corzo, D., Meyer, C., Andersen, M., Ruszniewski, P., Deakin, M., and Bruno, M. J. Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis. (2016) *Hum Gene Ther* **27**, 916-925
14. Gaudet, D., Blom, D., Bruckert, E., Stroes, E., Kastelein, J., Kane, J., Malloy, M., Moulin, P., Retterstoll, K., Hughes, S., Tsimikas, S., and Witztum, J. Acute pancreatitis is highly prevalent and complications can be fatal in patients with familial chylomicronemia: Results from a survey of lipidologist (conference abstract). (2016) *J Clin Lipidol* **10**, 680-681
15. Graham, M. J., Lee, R. G., Bell, T. A., 3rd, Fu, W., Mullick, A. E., Alexander, V. J., Singleton, W., Viney, N., Geary, R., Su, J., Baker, B. F., Burkey, J., Crooke, S. T., and Crooke, R. M. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. (2013) *Circ Res* **112**, 1479-1490
16. Gaudet, D., Alexander, V. J., Baker, B. F., Brisson, D., Tremblay, K., Singleton, W., Geary, R. S., Hughes, S. G., Viney, N. J., Graham, M. J., Crooke, R. M., Witztum, J. L., Brunzell, J. D., and Kastelein, J. J. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. (2015) *N Engl J Med* **373**, 438-447
17. Witztum, J. L., Gaudet, D., Freedman, S. D., Alexander, V. J., Digenio, A., Williams, K. R., Yang, Q., Hughes, S. G., Geary, R. S., Arca, M., Stroes, E. S. G., Bergeron, J., Soran, H., Civeira, F., Hemphill, L., Tsimikas, S., Blom, D. J., O'Dea, L., and Bruckert, E. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. (2019) *N Engl J Med* **381**, 531-542
18. Davidson, M., Stevenson, M., Hsieh, A., Ahmad, Z., Roeters van Lennep, J., Crowson, C., and Witztum, J. L. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. (2018) *J Clin Lipidol* **12**, 898-907 e892