

Verso la politerapia della ipercolesterolemia familiare omozigote

Marcello Arca

Dipartimento di Medicina Traslazione e di Precisione - Sapienza Università di Roma

■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara del metabolismo lipidico caratterizzata da grave ipercolesterolemia dalla nascita, malattia cardiovascolare aterosclerotica accelerata (atherosclerotic cardiovascular disease o ASCVD), stenosi aortica o sopra-aortica e morte prematura (1). La prevalenza globale stimata di HoFH varia da 1 su 250.000 a 1 su 360.000 individui; tuttavia, la prevalenza è più elevata nei paesi in cui è presente un effetto fondatore e in alcune popolazioni con alti tassi di consanguineità (1).

HoFH è causata da mutazioni autosomiche che interessano entrambi gli alleli di diversi geni tra i quali quello che codifica per il recettore delle lipoproteine a bassa densità (*LDLR*; 85-90% dei casi), l'apolipoproteina B (*APOB*; 5-10%) o la proproteina convertasi subtilisina kexin tipo 9 (*PCSK9*; 1-3%) (1, 2). Tali mutazioni si trasmettono secondo una modalità semi-dominante. La HoFH può essere dovuta anche a mutazioni bi-alleliche che causano la perdita di funzione nel gene che codifica la proteina adattatrice *LDLRAP1* (*LDLRAP1*) (3). Questa forma che si trasmet-

te con modalità recessiva viene denominata ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH), ed è estremamente rara rappresentando <1% dei casi di HoFH.

Indipendentemente dal gene implicato, il meccanismo patogenetico della HoFH è rappresentato da una funzione residua del recettore per le LDL (*LDLR*) marcatamente ridotta (<30% rispetto alla norma) a cui consegue una ridotta clearance delle lipoproteine a bassa densità (LDL) dal plasma, che a sua volta porta ad una concentrazione della colesterolemia LDL (*LDL-C*) marcatamente elevata fin dalla nascita, con valori solitamente >400 mg/dL (e fino a 1.200 mg/dL) (1). Accanto all'aterosclerosi diffusa e grave, i pazienti affetti da HoFH sviluppano patologie della valvola aortica o sopra-aortica (1).

In assenza di trattamenti efficaci, la malattia coronarica nei pazienti con HoFH si manifesta già intorno ai 12 anni mentre l'età media del decesso per complicanze ischemiche è di 18 anni (4). La diagnosi nella prima infanzia e l'intervento con una terapia ipolipemizzante efficace il prima possibile sono quindi fondamentali per ridurre l'alto tasso di morbilità e mortalità cardiovascolari (CV) associate alla HoFH.

Il documento di Consenso 2023 della European Atherosclerosis Society (EAS) sull'HoFH raccomanda obiettivi di LDL-C <115 mg/dL per i pazienti pediatrici senza

Autore corrispondente

Marcello Arca

E-mail: marcello.arca@uniroma1.it

ASCVD, <70 mg/dL negli adulti con HoFH non complicata e <55 mg/dL negli adulti con ASCVD accertata o importanti fattori di rischio per ASCVD (1). Tuttavia, il raggiungimento di questi obiettivi può essere molto difficile a causa del grave aumento dell'LDL-C e della scarsa efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti convenzionali (5). Da qui la necessità di disporre di nuovi farmaci che da un lato esercitino la loro azione in modo da consentire di superare il limite rappresentato dalla ridottissima funzionalità del *LDLR* presente nei pazienti HoFH e dall'altro di poter essere integrati in protocolli di trattamento combinati, basati cioè sulla associazione di più farmaci.

■ LE TERAPIE CONVENZIONALI DELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Le statine e l'ezetimibe rappresentano i farmaci di prima linea per i pazienti con HoFH (*Tabella 1*).

Le statine inibiscono l'enzima β -idrossi- β -metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, riducendo la produzione cellulare di co-

lesterolo e causando un aumento nella concentrazione di *LDLR* sulla superficie delle cellule. Studi a lungo termine che hanno valutato la sopravvivenza dei pazienti con HoFH nell'era post-statinica hanno dimostrato che la loro prognosi è significativamente migliore rispetto all'era pre-statinica (6). Inoltre, si raccomanda di iniziare le statine nei bambini dopo una diagnosi di HoFH a causa della prevenzione della progressione della placca aterosclerotica osservata in molteplici studi condotti in età pediatrica (7). La risposta alle statine, che potrebbe essere maggiore del previsto nei pazienti con doppia eterozigoti, è stata stimata essere nell'ordine di una riduzione dell'LDL-C nell'ordine del 14-30%.

L'ezetimibe, è un farmaco che inibisce l'attività della proteina Niemann-Pick C-1Like 1 (NPC1L1). Questa proteina è espressa sull'orletto a spazzola degli enterociti (ma anche sull'epitelio dei dotti biliari) e regola il riassorbimento del colesterolo contenuto nell'intestino. Tale inibizione, riduce l'assorbimento del colesterolo a livello dell'intestino e della bile negli epatociti. Queste riduzioni nella disponibilità di colesterolo

TABELLA 1 • Farmaci disponibili in Italia per il trattamento dei pazienti con HoFH con raccomandazioni.

Farmaco	Meccanismo di azione	Dosaggi e via di somministrazione	Riduzione % attesa del LDL-C	Raccomandazioni
Statine (rosuvastatina, atorvastatina)	Inibizione HMG-CoA reduttasi	40 mg/die (eventualmente atorvastatina 80 mg) per os	14-31%	Farmaci di prima linea, da iniziare il prima possibile anche in età pediatrica
Ezetimibe	Inibizione NPC1L1	10 mg/die per os	5-14%	Da associare alle statine come farmaci di prima linea
iPCSK9 (evolucumab)	Anticorpo monoclonale che lega la proteina PCSK9 circolante	140 mg in due dosi mensili (oppure 420 mg in unica dose al mese) Iniezione sottocutanea	15-32%	Da usare preferibilmente in pazienti con attività <i>LDLR</i> residua. Da interrompere se la riduzione del LDL-C è inferiore al 15%
Lomitapide	Inibizione del trasportatore MTP	5-60 mg/die per os	50-60%	Indipendente dalla attività <i>LDLR</i> residua
Evinacumab	Anticorpo monoclonale che lega la proteina ANGPTL3 circolante	15 mg per kg di peso corporeo ogni 4 settimane per infusione endovenosa (durata 1 ora in ambiente ospedaliero)	50%	Indipendente dalla attività <i>LDLR</i> residua

HMG-CoA reduttasi, enzima β idrossi β metil glutaril coenzima A reduttasi; NPC1L1, proteina Niemann-Pick C-1Like 1; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type; 9 ANGPTL3, angiopoietina-like-3.

portano a un aumento compensatorio dell'*LDLR* epatico e a una maggiore clearance delle particelle LDL. La riduzione della LDL-C nei pazienti con HoFH osservata in corso di terapia con ezetimibe varia tra il 5%-14% (8).

Tenendo conto delle riduzioni dei livelli di LDL-C, degli effetti favorevoli sul rischio di eventi ASCVD e di mortalità osservati con questi farmaci nonché di un loro vantaggioso rapporto costo-efficacia, le statine, in particolare modo quelle ad elevata efficacia (rosuvastatina ed atorvastatina ai massimi dosaggi tollerati) in associazione con l'ezetimibe rimangono lo schema terapeutico di prima linea nella HoFH (1).

Tuttavia, da quanto detto in precedenza, appare evidente che il meccanismo d'azione dei farmaci sopra citati è fortemente condizionato dall'attività residua del *LDLR* che purtroppo, è fortemente ridotta nella stragrande maggioranza dei pazienti con HoFH. Pertanto l'impiego di questa terapia di associazione raramente determina un calo della concentrazione plasmatica del LDL-C superiore al 40%, che evidentemente non è sufficiente per ottenere il raggiungimento dei target terapeutici nei pazienti con HoFH (5).

Un altro approccio terapeutico che si può aggiungere alle terapie farmacologiche sopra descritte è rappresentato dalla aferesi delle LDL (LDL apheresis o LA). La LA è una procedura fisica che rimuove selettivamente le lipoproteine contenenti apolipoproteina B (come le LDL) e riduce notevolmente l'LDL-C in modo acuto (9). Poiché l'LDL-C riuumenta nel tempo, le sedute di LA devono essere eseguite ogni due settimane o, in alcuni casi, ogni settimana. Questa procedura è inoltre limitata dall'accesso vascolare, dal tempo della procedura, dall'accessibilità per il paziente (potrebbe richiedere uno spostamento in un sito geografico remoto) e dai costi.

La LA è una procedura generalmente ben tollerata e per quanto riguarda possibili effetti indesiderati (quali anemia, ipotensione, sanguinamenti, ecc.) rimane un importante coadiuvante della farmacoterapia nei pazienti che non raggiungono i target di LDL-C. Tut-

tavia essa costituisce una procedura molto impegnativa con un impatto sfavorevole sulla qualità della vita dei pazienti. Dati di registro confermano l'efficacia di questa strategia, dimostrando notevoli riduzioni nei livelli di LDL-C e lipoproteine Lp(a), insieme a miglioramenti clinici, come la risoluzione degli xantomi ed anche, in una qualche misura, un miglioramento della prognosi cardiovascolare dei pazienti con HoFH (10). Tuttavia, un'analisi recente ha mostrato che oltre il 90% dei pazienti non raggiunge i target di trattamento raccomandati dalle linee guida e i pazienti si presentano con ASCVD prima che LA venga iniziata, dimostrando l'urgenza di una diagnosi tempestiva di HoFH e dell'inizio del trattamento.

■ I NUOVI FARMACI PER LA TERAPIA DELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Diversi nuovi farmaci diretti contro proteine coinvolte nel metabolismo delle LDL sono stati messi a punto per il trattamento di questa grave forma di ipercolesterolemia genetica. Tra questi vanno menzionati gli inibitori della proteina *PCSK9* (*PCSK9i*), alirocumab ed evolocumab, la lomitapide e l'inibitore della proteina *ANGPTL3*, evinacumab, che sono entrati nella prescrivibilità per i pazienti affetti da HoFH (5, 10) (Tabella 1).

Data la capacità degli anticorpi monoclonali anti-*PCSK9* (mAb *PCSK9i*) di aumentare l'attività *LDLR* negli epatociti, gli inibitori *PCSK9* sono stati un'importante innovazione per i pazienti HoFH che hanno almeno una quota di *LDLR* funzionante. Il trial clinico TESLA Parte B (11) ha esaminato l'efficacia della dose di evolocumab 420 mg per iniezione sottocutanea ogni 4 settimane in 49 pazienti con HoFH (16 a placebo e 33 a trattamento attivo) e ha riportato una riduzione media netta (corretta per placebo) di LDL-C del 30,9% alla 12^a settimana di trattamento; tuttavia, l'effetto variava in base allo stato di mutazione *LDLR*. Nel trial clinico TAUSSIG (12), studio condotto in aperto, non rando-

mizzato e non controllato, 106 pazienti con HoFH, dei quali 34 in trattamento con LA, sono stati sottoposti a terapia con iniezioni sottocutanee di evolocumab alla dose di 420 mg ogni 4 settimane. Alla 12^a settimana di terapia, si osservava una riduzione del 20,6% dei livelli di LDL-C e tale effetto non era influenzato dalla concomitante presenza del trattamento con la LA. Infine lo studio ODYSSEY HoFH (13) ha randomizzato pazienti con HoFH geneticamente confermata a ricevere alirocumab 150 mg ogni due settimane oppure al placebo. In questi pazienti è stata osservata una riduzione media del 35,6% di LDL-C con alirocumab. Tuttavia anche in questo caso, le riduzioni di LDL-C erano altamente condizionate dalla severità delle mutazioni causative della malattia con un effetto praticamente assente tra i pazienti con mutazioni *LDLR null/null* (cioè con funzione *LDLR* residua pari quasi a zero). In ogni caso, in tutti gli studi condotti la terapia con evolocumab o alirocumab risultava molto ben tollerata senza la comparsa di eventi avversi di qualche significato clinico. In Italia solo l'evolocumab è autorizzato per il trattamento dei pazienti con HoFH.

Inclisiran offre un'alternativa ai mAb *PCSK9* per inibire l'attività della proteina *PCSK9*. L'inclisiran è un piccolo RNA interferente (siRNA) mirato all'RNA messaggero (mRNA) codificante il *PCSK9* negli epatociti e viene iniettato per via sottocutanea ogni 6 mesi dopo la dose a 90 giorni. Nello studio ORION-5 (14), disegnato proprio per valutare l'efficacia di questo farmaco nella HoFH, sono stati arruolati un totale di 56 pazienti, 37 randomizzati a ricevere 300 mg/die sottocute (secondo lo schema descritto) di inclisiran e 19 placebo. Al giorno 150 dall'inizio della terapia la riduzione della concentrazione del LDL-C era praticamente nulla (-1,68% corretta per placebo) nell'intero gruppo di pazienti, anche se raggiungeva il 26% nel sottogruppo dei pazienti portatori di mutazioni meno gravi (eterozigoti composti). Questa osservazione dimostra ancora una volta che la risposta dei pazienti HoFH alle strategie terapeutiche dirette ad inibire la funzione o la

sintesi della proteina *PCSK9* è altamente condizionata dalla gravità del difetto genetico. L'inclisiran non è autorizzato in Italia per il trattamento dei pazienti con HoFH.

Quindi, nonostante i progressi nel trattamento della ipercolesterolemia familiare (FH) in generale, una parte significativa dei pazienti con FH, in particolare i pazienti con HoFH con mutazioni *null/null* nel *LDLR*, continuano a non raggiungere i livelli di LDL-C raccomandati dalle linee guida. Allo scopo di superare queste limitazioni, le terapie che riducono il LDL-C tramite meccanismi indipendenti dall'attività di *LDLR* offrono interessanti opportunità. I farmaci lomitapide e evinacumab appartengono a questa categoria. La lomitapide è una piccola molecola in grado di inibire l'attività della proteina di trasferimento dei trigliceridi microsomiale (MTP) presente nel reticolo endoplasmatico degli epatociti e degli enterociti, inibendo così l'assemblaggio delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e dei chilomicroni. Lomitapide, somministrata *per os* a dosaggi variabili tra 5 mg e 60 mg/die, riduce in modo dose-dipendente i livelli di LDL-C del 50-60% nei pazienti con HoFH (15). L'azione ipocolesterolemizzante della lomitapide è legata alla sua capacità di inibire la sintesi e la secrezione delle VLDL (oltre che dei chilomicroni a livello intestinale) che rappresentano i precursori fisiologici delle LDL. Pertanto la sua efficacia risulta indipendente dalla severità del difetto genetico responsabile della HoFH tanto da essere efficace anche in pazienti con assente (o molto ridotta) attività recettoriale. Tra gli effetti indesiderati della lomitapide devono essere annoverati i disturbi gastrointestinali (come la diarrea ed il vomito) e soprattutto la steatosi epatica, causata dalla ritenzione dei trigliceridi negli epatociti.

La lomitapide è stata approvata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel 2013 ed ha ricevuto l'autorizzazione in commercio in Italia nel 2015. In più di un decennio dall'approvazione della lomitapide, è stata pubblicata una consistente mole di prove provenienti da studi clinici, studi del mondo reale e serie

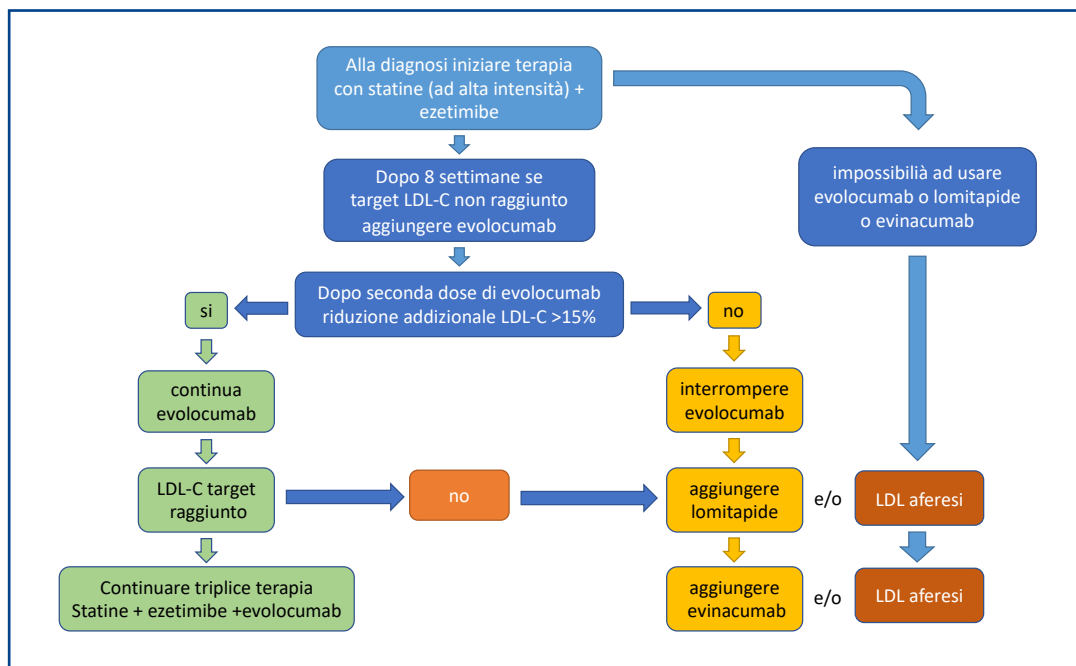


FIGURA 1 • Algoritmo diagnostico della HoFH proposto dal documento di Consenso della Società Europea della Aterosclerosi (EAS) sulla gestione dei pazienti con HoFH. Modificato da Ref (1).

di casi che hanno dimostrato l'efficacia/efficienza e la soddisfacente sicurezza (soprattutto epatica) della lomitapide (16, 17).

L'evinacumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato in grado di inibire l'attività della proteina ANGPTL3 circolante. Nel trial clinico di fase 3 ELIPSE (18), uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco che ha arruolato 65 pazienti affetti da HoFH, evinacumab alla dose di 15 mg/kg una volta al mese somministrato per via endovenosa, ha ridotto la concentrazione del LDL-C di circa il 50% se aggiunto alla terapia farmacologica convenzionale, con o senza LA. Questi risultati si sono mantenuti anche durante il trattamento a più lungo termine, in aperto. Si ritiene che l'azione ipocolesterolemizzante dell'evinacumab sia legata, almeno per la maggior parte, ad una accelerata rimozione e/o ad una ridotta sintesi delle lipoproteine VLDL (very-low density lipoprotein) o dei loro remnants che nell'uomo rappresentano i precursori da cui derivano le LDL. Ciò spiegherebbe l'osservazione che la risposta all'evinacumab è indipendente dal genotipo *LDLR* e simile nei pazienti con va-

rianti nulle bi-alleleliche o con funzione residua del *LDLR* quasi assente. Quindi l'evinacumab rappresenta il secondo farmaco disponibile che può essere annoverato nella categoria dei farmaci ipocolesterolemizzanti ad azione "*LDLR*-indipendente". L'evinacumab è stato approvato per la prescrizione in Italia ai pazienti affetti da HoFH con la Determina AIFA nel 2023.

■ VERSO LA POLITERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Il documento di Consenso 2023 della European Atherosclerosis Society (EAS) sull'HoFH compie uno sforzo per collocare in un algoritmo terapeutico tutte le strategie di trattamento fin qui descritte (Figura 1). Tuttavia questo approccio, che seppur pragmatico, in quanto cerca di tenere insieme le evidenze dei trial clinici, con la accessibilità e la sostenibilità economica delle terapie, soffre di alcune limitazioni. La prima è rappresentata dal fatto che propone una strategia *stepwise*

o a gradini per la quale le diverse terapie devono essere utilizzate in un ordine sequenziale. Tale approccio può generare delle difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Infatti come più volte sottolineato in questo articolo, le diverse terapie disponibili, anche quelle più recenti, se impiegate da sole o anche se in schemi terapeutici multipli (ad esempio terapie statine + ezetimibe + PCSK9i) non offrono una reale possibilità di raggiungere gli obiettivi di LDL-C raccomandati in tutti i pazienti con HoFH. Inoltre la terapia a gradini offre meno possibilità di raggiungere rapidamente una marcata riduzione della LDL-C che rappresenta l'unica reale garanzia per poter evitare la formazione degli ateromi o la loro regressione così come la prevenzione dello sviluppo del danno valvolare nei pazienti con HoFH. La seconda limitazione che a mio avviso può essere ravvisata nell'algoritmo terapeutico proposto dalla EAS è costituita dal fatto che esso sembra non dare particolare rilievo alla necessità di impiegare molto precocemente le nuove terapie ad azione ipocolesterolemizzante "LDLR indipendente" che consentirebbero di trattare i pazienti senza alcuna necessità di conoscere la natura e severità della mutazione o verificare preliminarmente

la risposta alle terapie ad azione LDLR-dipendente.

Ciò induce a ritenere che combinare fin dalla prima diagnosi di HoFH tutte le strategie terapeutiche disponibili (eventualmente con un ordine sequenziale diverso, LDLR indipendente first) sia la via per raggiungere questo importante risultato di cura. Purtroppo non abbiamo delle solide evidenze scientifiche che confermano l'utilità e la sostenibilità di questa strategia che potremo definire "della politerapia". Tuttavia qualche evidenza è disponibile in letteratura. Khoury *et al.* (19) hanno riportato il follow-up a lungo termine (>10 anni) di una donna di 52 anni affetta da grave HoFH, che è stata trattata con farmaci ipolipemizzanti convenzionali (statine ed ezetimibe) per diversi anni prima di iniziare ad assumere lomitapide ed evinacumab. L'aggiunta di questi farmaci ha determinato una riduzione del LDL-C fino a livelli di circa 31 mg/dl. Come conseguenza di tale marcata riduzione della colesterolemia, gli Autori hanno potuto documentare (nell'arco di circa 4 anni di terapia) non solo una chiara regressione degli xantomi tendinei e xantelasmi in entrambi gli occhi, ma anche una significativa regressione della malattia ateromasica carotidea stimata in

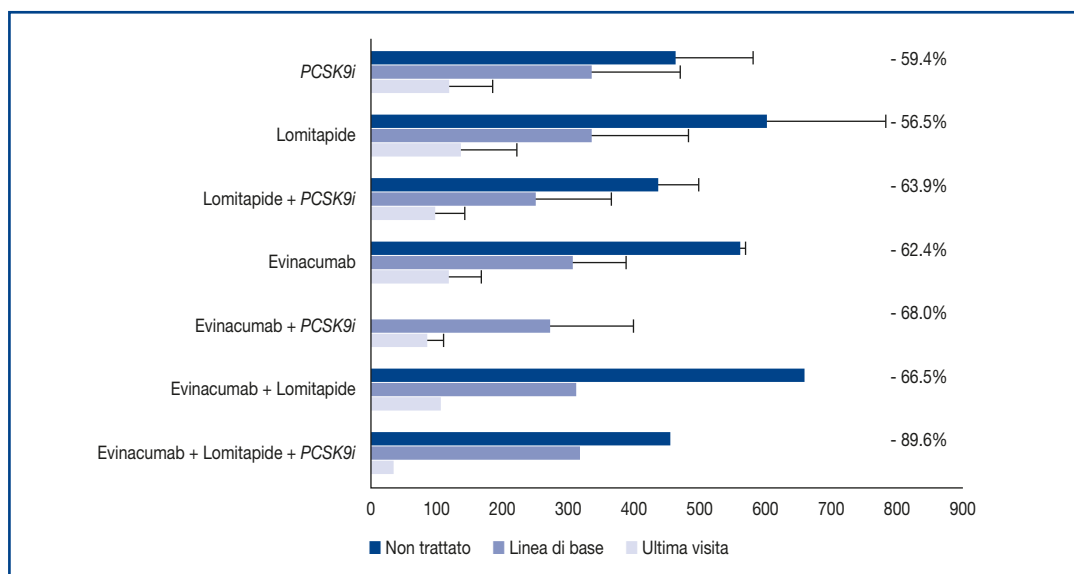


FIGURA 2 • Riduzione del LDL-C in relazione alla aggiunta alle terapie convenzionali (statine ed ezetimibe) dei nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti approvati per il trattamento dei pazienti con HoFH. Modificato da Ref. 20.

circa il 36% di riduzione della estensione delle placche. Inoltre in uno studio più recente che ha raccolto i dati del follow-up di una ampia coorte di pazienti Italiani affetti da HoFH D'Erasmus *et al.* (20) hanno potuto documentare che la combinazione delle terapie convenzionali con i nuovi farmaci era in grado di terminare una riduzione della LDL-C che sfiorava il 90% (Figura 2).

■ CONCLUSIONI

L'armamentario terapeutico per curare i pazienti affetti da HoFH si è molto arricchito in questi ultimi anni consentendo di poter immaginare risultati prima inimmaginabili. Le sfide per il futuro saranno quelle di riuscire a favorire sempre di più la possibilità di affrontare la cura in questa grave forma di ipercolesterolemia genetica attraverso algoritmi che prevedono la politerapia come scelta di prima linea da iniziare il più precocemente possibile con lo scopo di impedire lo sviluppo delle complicanze ischemiche su base ateromasiche e di quelle valvolari indotte dalla HoFH. Studi volti ad offrire ulteriori evidenze circa il beneficio clinico e la sostenibilità di tale approccio saranno fondamentali per modificare in modo definitivo il paradigma di trattamento della HoFH.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023; 44: 2277-2291.
2. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 9-20.
3. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr Opin Lipidol.* 2020; 31: 56-61.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3478-3490.
5. Santos RD, Cuchel M. LDL-C-Lowering Therapies for Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Challenges and Successes. *Circulation.* 2024; 149: 363-366.
6. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011; 124: 2202-2207.
7. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 2425-2437.
8. Kayikcioglu M, Tokgozoglu L. Current Treatment Options in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pharmaceuticals.* 2023; 16: 64.
9. Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, et al. Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 31-39.
10. Gu J, Gupta RN, Cheng H, Xu Y, Raal FJ. Current treatments for the management of homozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and commentary. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; 18: zwae144.
11. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 341-350.
12. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 280-290.
13. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 131-142.
14. Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, Kastelein JJP; ORION-5 Study Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2024; 149: 354-362
15. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with

- homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
16. D'Erasmus L, Steward K, Cefalu AB, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29: 832-841.
 17. Larrey D, D'Erasmus L, O'Brien S, Arca M. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver Int*. 2023; 43: 413-423.
 18. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 711-720.
 19. Khoury E, Lauzière A, Raal FJ, Mancini J, Gaudet D. Atherosclerotic plaque regression in homozygous familial hypercholesterolaemia: a case report of a long-term lipid-lowering therapy involving LDL-receptor-independent mechanisms. *Eur Heart J Case Rep*. 2023; 7: ytad029.
 20. D'Erasmus L, Bini S, Casula M, et al. Contemporary lipid-lowering management and risk of cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from the Italian LIPIGEN Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31: 1038-1047.