

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand 15.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Evolocumab (Repatha®).....	10
Abbildung 2: Effekt von Ezetimib (Ezetrol®) auf die Internalisierung von Cholesterin im luminalen Membrananteil der Enterozyten	14
Abbildung 3: Wirkmechanismus der Fibrate	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AP2	adapter protein 2
Apo-	Apolipoprotein
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HMG-CoA	Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HMG-CoA-I	Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Inhibitoren
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IDL-C	intermediate density lipoprotein cholesterin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low-density lipoprotein Cholesterin
LDL-R	LDL-Rezeptor
LDLRAP1	LDL-R-Adaptor-Protein 1
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NPC1L1	Cholesterintransporter Niemann-Pick C1-Like Protein 1
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PPAR α	Peroxisom-Proliferator-Aktivator-Rezeptor alpha
PPRE	PPAR- α -responsive elements
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RXR	Retinoid-X-Rezeptor
s.c.	subkutan
SI	Statinintoleranz
SREBP-2	sterol regulatory element-binding protein 2
TC	Gesamtcholesterin
TG	Triglyceride
VLDL-C	very low-density lipoprotein cholesterin

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 0); 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 0 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

Wirkstoff:	Evolocumab
Handelsname:	Repatha®
ATC-Code:	C10AX13

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
11158307	111115830745	140 mg	2 x 1 ml
11158313	111115831311	140 mg	3 x 2 x 1 ml

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.

Cholesterin ist als Sterin ein lebenswichtiger Bestandteil von Zellmembranen und Grundbaustein zahlreicher Hormone im menschlichen Organismus. Es wird in der Leber synthetisiert und enteral resorbiert und als lipophile Substanz im Blut nach Freisetzung aus der Zelle an Lipoproteine gebunden transportiert. Cholesterin spielt eine entscheidende Rolle für die Pathogenese der Atherosklerose. Die Atherosklerose ist damit die wichtigste Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder vaskuläre Demenz (Goldstein et al. 1985).

Aufgrund ihrer Dichte werden Lipoproteine wie folgt in verschiedene Gruppen eingeteilt: das high-density lipoprotein (HDL-C) mit dem wichtigsten Eiweißanteil Apolipoprotein (Apo-A1, -2), das low-density lipoprotein (LDL-C), das very low-density lipoprotein (VLDL-C), das intermediate density lipoprotein (IDL-C), sowie das Lipoprotein(a) (Lp(a)) mit ApoB-100 als wichtigstem Eiweißanteil, sowie die Triglyceride (TG). Mit Ausnahme des HDL-C, dessen Wirkung umstritten ist, weisen die genannten Lipoproteine eine atherogene Wirkung auf.

Im Stoffwechsel der Lipoproteine kann zwischen dem endogenen und exogenen Abbauweg sowie dem sog. reversen Cholesterintransport unterschieden werden.

- **Exogener Fettstoffwechsel:** Für die Verwertung und die Aufnahme von Cholesterin im Körper werden zunächst im Dünndarm zusammen mit TG sog. Chylomikronen gebildet, welche eine anschließende Resorption ermöglichen. Über die Lymphgefäße und den Ductus thoracicus erfolgt der Transport in die periphere Blutbahn bzw. zur Leber (Wang et al. 2009). Die Lipoproteinlipase (LPL) im Gefäßendothel sorgt dabei für den Abbau der TG, sodass cholesterinreiche Chylomikronen-Remnants in die Leber aufgenommen und verstoffwechselt werden.
- **Endogener Fettstoffwechsel:** Im Rahmen des endogenen Fettstoffwechsels werden körpereigene Lipoproteine hepatischen Ursprungs ab- sowie umgebaut. Die Leber sezerniert VLDL-C Partikel, welche vor allem Cholesterin und ähnlich zu den Chylomykronen einen hohen Gehalt an TG enthalten. Erneut führt die Aktivität der LPL zum Abbau von VLDL-C, wodurch das cholesterinreiche, TG-arme IDL-C entsteht. Dieses kann von der Leber wieder aufgenommen werden, wird aber zum Großteil in

LDL-C umgewandelt. LDL-C wird zu dann zur Versorgung der Gewebezellen in die Peripherie verteilt. Der verbleibende Anteil gelangt zum Abbau zurück in die Leber. Beide Vorgänge werden durch LDL-C-Rezeptoren (LDL-R) vermittelt. Man findet diesen Rezeptor auf jeder Körperzelle und in besonders hoher Rezeptordichte auf der Oberfläche der Leberzelle.

- **Reverser Cholesterintransport:** Der reverse Cholesterintransport resultiert daraus, dass überschüssiges Cholesterin in den peripheren Geweben vorhanden ist und somit der Cholesterinausscheidung aus den Zellen dient. Dabei spielen sowohl Apo-B-haltige (LDL-C) als auch Apo-A-haltige (HDL-C) Lipoproteine eine wichtige Rolle. Die in der Leber neu synthetisierten naszenten HDL Partikel verlieren durch die Aufnahme von freiem Cholesterin ihre scheibchenförmige Struktur und werden zu kugelförmigem HDL2 und HDL3. Zunächst erfolgt eine Veresterung durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) und im zweiten Schritt die Abgabe an VLDL und LDL im Austausch gegen TG. Das Cholesterin wird über LDL-C zur Leber transportiert und dort über rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen.

Zentral für die Betrachtungen der dargestellten Stoffwechselwege sind dabei folgende zwei Aspekte:

- Im Unterschied zu den konsistent bewiesenen pro-atherosklerotischen Wirkungen von LDL-C ist die Wirkung von HDL-C auf die Atherogenese und für das Risiko klinischer Ereignisse unsicher. In epidemiologischen Studien bei gesunden Menschen korrelieren HDL-Serumkonzentrationen invers mit dem kardiovaskulären Risiko. HDL-C Partikel zeigen jedoch eine molekulare und funktionelle Heterogenität. Neue genetische, molekulare und klinische Beobachtungen weisen darauf hin, dass HDL in spezifischen Situationen nicht gefäßprotektiv wirken oder sogar negativ wirken kann. Daher richtet sich die Therapie nach dem LDL-C.
- Der hepatische Abbauweg des LDL-C und somit auch der LDL-R spielen in diesem Prozess eine zentrale Rolle, da ca. 80 % des atherogenen LDL-C eliminiert werden (Jeon und Blacklow 2005).

Ein zentrales Molekül, welches eine fundamentale Rolle bei der Regulation der LDL-R und damit für die Cholesterinhomöostase spielt, ist das Enzym Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). Das Protein PCSK9 ist der quantitativ entscheidende Inhibitor der Expression des LDL-R und somit ein Protein, dessen Blockade wiederum zu einer vermehrten Elimination des LDL-C und damit zur Reduktion des LDL-C-Serumspiegels führt. PCSK9 gehört zur Familie der Proprotein-Konvertasen. Diese aktivieren inaktive Vorläuferformen von Proteinen (Proproteine) autokatalytisch, indem sie ein Prosegment entfernen und so das aktive Protein (Hormon oder Rezeptor) freigeben (Seidah et al. 2013).

PCSK9 bindet zusammen mit LDL-C an den LDL-R der Hepatozyten. Dieser Komplex aus LDL-R, LDL-C und PCSK9 wird in die Hepatozyten internalisiert, wo sowohl LDL-C als auch der LDL-R durch endosomale und lysosomale Enzyme abgebaut werden. Durch die Anwesenheit von PCSK9 wird somit das Recycling des LDL-R reduziert und damit die Aufnahmekapazität der Leberzelle von LDL-C aus dem Serum limitiert. Bei Abwesenheit von

PCSK9 hingegen findet zwar der intrazelluläre Abbau des LDL-C statt, der LDL-R gelangt aber erneut an die Zelloberfläche, wo eine weitere Aufnahme von LDL-C stattfinden kann. Dadurch wird quantitativ mehr LDL-C in die Zelle aufgenommen und der LDL-C-Serumspiegel gesenkt. Der LDL-R kann bis zu 150-mal an die Zelloberfläche recycelt werden, bevor intrazellulär ein terminaler Abbau des Rezeptors eingeleitet wird (Urban et al. 2013).

PCSK9 wird durch einen Genlokus am Chromosomarm 1p32.3 exprimiert. Die Genregulation wird durch eine Vielzahl an Faktoren reguliert, so z. B. über das zelluläre sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP-2), welches auch die LDL-R-Expression moduliert. Sinkt die intrazelluläre LDL-C-Konzentration kommt es über SREBP-2 zu verstärkter Transkription des LDL-R, sodass vermehrt LDL-C in die Zelle aufgenommen wird (Tremblay et al. 2011). Zudem ist als Regulationsebene anzuführen, dass SREBP-2 die Transkription von PCSK9 steigert und damit indirekt zu einer Drosselung des LDL-C-Abbaus führt. Anhand dieser Regelkreise zeigt sich, dass die Regulationssteuerung der peripheren LDL-C-Konzentration dual, d. h. sowohl über den LDL-R-Expressionsstatus als auch über den LDL-C-Pool in der Zelle angreift. Der wesentliche Abbau von PCSK9 erfolgt über die Bindung an den LDL-R und nachfolgende Internalisierung des Proteins in den Hepatozyten. Im Hepatozyten erfolgt ein proteolytischer Abbau (Cameron et al. 2012; Wang et al. 2012). Des Weiteren werden LDL-R unabhängige Mechanismen, wie z. B. Proteolyse im peripheren Blut, diskutiert (Essalmani et al. 2011).

Neben der Leber wird PCSK9 im Ileum, Kolon und in der Niere exprimiert, wo es nach derzeitiger Datenlage eine untergeordnete Rolle spielt. In präklinischen Studien wird diskutiert, dass PCSK9 zudem eine Funktion bei der Absorption von Lipiden im Darm besitzen könnte (Le May et al. 2009). PCSK9 beeinflusst hierbei in experimentellen Systemen die Aktivität der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase sowie der Cholesterintransporter Niemann-Pick C1-Like Protein 1 (NPC1L1) und Cluster of Differentiation 36 (Levy et al. 2013). Darüber hinaus wird PCSK9 auch in Endothelzellen der Gefäße exprimiert.

Wirkmechanismus von Evolocumab (Repatha®)

Evolocumab (Repatha®) ist ein neu entwickelter, subkutan (s.c.) zu verabreichender, vollhumaner monoklonaler IgG2-Antikörper gegen PCSK9 (Amgen Inc 2012; Reichert 2014). Die Interaktion des PCSK9 Antikörpers mit dem Zielprotein verhindert den durch PCSK9 bedingten, intrazellulären Abbau des LDL-R und erlaubt somit dessen Rückführung an die Zelloberfläche. Als Folge stehen quantitativ mehr LDL-R an der Oberfläche der Hepatozyten für die Aufnahme von LDL-C in die Hepatozyten zur Verfügung. Dies führt zu einer vermehrten Internalisierung und Degradierung und damit zu einer Senkung der LDL-C Plasmakonzentration (Abbildung 1). Zugleich führt Evolocumab zu einer Senkung des unabhängigen kardiovaskulären Risikomarkers Lp(a), zu dessen Reduktion aktuell keine ausreichend wirksamen und gut verträglichen Arzneimittel zur Verfügung stehen (Nordestgaard et al. 2010). Der zugrunde liegende Wirkmechanismus einer PCSK9-Inhibition

auf Lp(a) ist dabei noch nicht geklärt. Gegenwärtig werden sowohl eine mögliche Internalisierung des Lp(a) über den LDL-R als auch eine Reduktion von Präkursor-Komponenten des Lp(a) Lipoproteins, was infolgedessen die Syntheserate des Lp(a) mindern würde, vermutet.

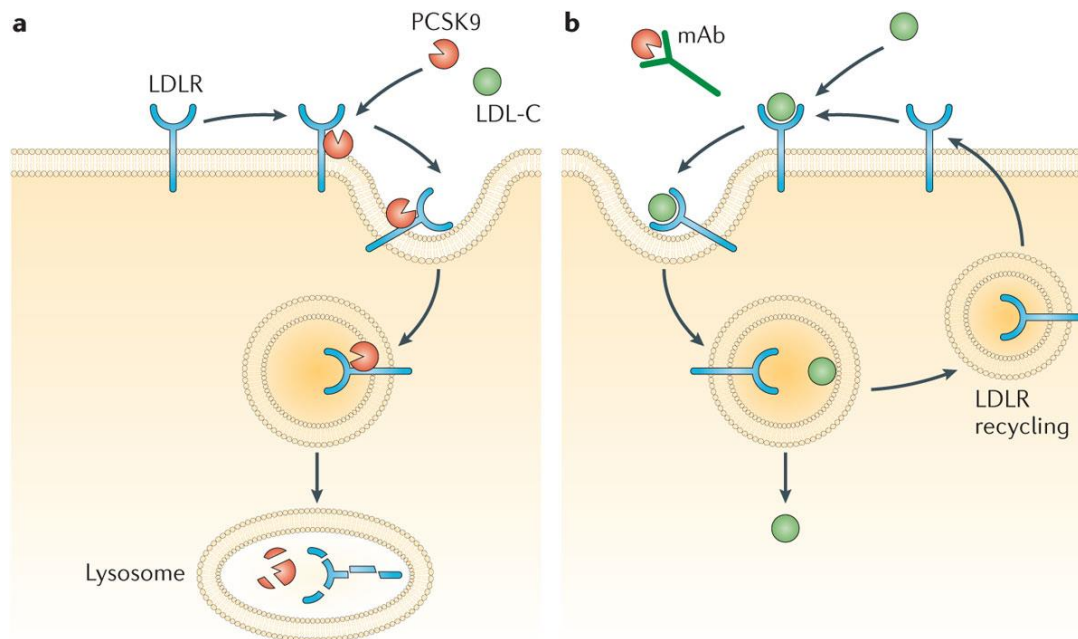


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Evolocumab (Repatha®)

Quelle: (Mullard 2012)

In Abbildung 1a ist dargestellt, wie PCSK9 (rot) an den LDL-R (blau) bindet und somit die Internalisierung und Degradierung des Rezeptors vermittelt. LDL-C (grün) verbleibt somit im Plasma. Abbildung 1b zeigt wie ein monoklonaler Antikörper, wie z. B. Evolocumab (Repatha®), die Interaktion zwischen PCSK9 und dem LDL-R blockiert. Dadurch wird der LDL-R zurückgeführt und steht zur Bindung von LDL-C auf der Zelloberfläche erneut zur Verfügung (Mullard 2012).

Auf Basis der geschilderten zellbiologischen und genetischen Befunde und angesichts der aufgezeigten Forcierung der Rückführung des LDL-R an die Zelloberfläche in Absenz des PCSK9-Proteins oder dessen Reduktion, liegt somit die Vermutung nahe, dass ein geringerer Serumspiegel des PCSK9 auch phänotypisch mit einem geringeren Atheroskleroserisiko einhergeht. Dazu existieren epidemiologische Befunde aus Observationsstudien. Es gibt Individuen mit mutationsbedingten Strukturvarianten des PCSK9-Proteins, deren PCSK9-Protein entweder an Bindungsaktivität bzw. lysosomaler LDL-R-Degradierungsinduktion und damit LDL-R abbau-fördernder Aktivität zu- oder abnehmen. Man bezeichnet Genvarianten als gain-of-function Mutationen von PCSK9, die zu erhöhten LDL-C-Spiegeln mit einhergehendem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führen (Abifadel et al. 2003). Reduzierte LDL-C-Plasmaspiegel hingegen wurden bei sog. loss-of-function Mutationen von PCSK9 beobachtet. Letztere korrelieren mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Durch diese Zusammenhänge wurde ein wichtiger Hinweis erbracht, dass der

zellulär abgeleitete und postulierte Zusammenhang sich im Phänotyp niederschlägt. Zudem konnte gezeigt werden, dass verschiedene Ausmaße der PCSK9-Inhibierung bzw. -Inaktivierung positiv mit dem Reduktionsgrad des atherosklerotisch bedingten Ereignisrisikos in Zusammenhang stehen (Cohen et al. 2006).

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evolocumab (Repatha®)

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha® wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen,
oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha® auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Auf Basis der erteilten europäischen Zulassung fokussiert sich Amgen GmbH im vorliegenden Nutzendossier auf die folgenden Subindikationen, für die jeweils separate Module 3 und 4 erstellt werden.

- (A) Hypercholesterinämie-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko
- (B) Kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit Statinunverträglichkeit
- (C) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie-Patienten

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.

Der Wirkmechanismus von Evolocumab (Repatha®) ist in den betrachteten Anwendungsgebieten identisch, weshalb der Vergleich des Wirkmechanismus von

Evolocumab (Repatha®) zu denen bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel generell unabhängig des Anwendungsgebietes beschrieben wird.

Wirkmechanismus der Statine

Die Bildung von Mevalonsäure aus HMG-CoA durch die HMG-CoA-Reduktase ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der endogenen Cholesterinsynthese in den Hepatozyten. Statine hemmen kompetitiv die Aktivität dieses Enzyms und führen so zu einer Senkung des LDL-C um ca. 18–55 %. Zudem wird die Blutplasmakonzentration von TG um 7–30 % reduziert, bei einem gleichzeitigen Anstieg des HDL-C um ca. 5–15 % (Zoungas et al. 2014). Die Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese löst aus, dass die Zelle bedingt durch den intrazellulären Cholesterinmangel, das nukleare Regulatorprotein SREBP-2 aktiviert. Dies führt zu einer vermehrten Expression des LDL-R an der Zelloberfläche, wodurch wiederum die Aufnahme extrazellulären Cholesterins in die Hepatozyten gesteigert wird. Somit wird die LDL-C senkende Wirkung der Statine über die vermehrte hepatische Expression von LDL-R vermittelt (Chin et al. 1982).

Die Reduktion der hepatischen Cholesterinsynthese durch Statine geht mit einer Induktion der enteralen Resorption einher. Da Statine über SREBP-2 zu einem Dosis-abhängigem Anstieg der PCSK9 Konzentration führen, ist ihre LDL-C senkende Wirkung limitiert. Gleichzeitig ergibt sich eine mögliche Synergie mit der Hemmung von PCSK9 (Careskey et al. 2008; Dubuc et al. 2004; Konrad et al. 2011). Dies schlägt sich in einer nicht linearen Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Statintherapie nieder. Dabei besagt die rule of 6 %, dass für jede Dosisverdopplung eines Statins lediglich eine zusätzliche weitere Absenkung der LDL-C-Plasmaspiegel um ca. 6 % zu erwarten ist. Daher ist einerseits die Wirkung von Statinen zur Behandlung von Dyslipidämie-Patienten begrenzt; andererseits ergibt sich, dass eine Dosissteigerung der Statine nur zu einer geringen zusätzlichen LDL-C-Reduktionen ermöglicht (Welder et al. 2010).

Um die Überlappung der Anwendungsgebiete von Evolocumab (Repatha®) und den Statinen darzustellen, wird im Folgenden exemplarisch auf die Fachinformationen (FI) des am häufigsten eingesetzten Statins Simvastatin eingegangen. Die FI-Texte der einzelnen Statine unterscheiden sich dabei nicht wesentlich.

Entsprechend der im Abschnitt 4.1 der FI zu Simvastatin (Zocor®) enthaltenen Information, liegt eine Indikation zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie vor, wenn Diät und andere nicht-medikamentöse Maßnahmen (z.B. körperliches Training und Gewichtsreduktion) allein nicht ausreichen (MSD SHARP & DOHME 2015b). Zur Behandlung der homozygot familiären Hypercholesterinämie wird Simvastatin begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-C-Apherese) eingesetzt oder wenn solche Maßnahmen als nicht geeignet erachtet werden.

Zugelassenes Anwendungsgebiet der Statine

Alle verfügbaren Präparate werden hinsichtlich ihres LDL-C senkenden Potenzials als austauschbar angesehen, wenn sie, wie aus Tabelle A ersichtlich, in äquipotenter Dosierung verabreicht werden (Rose 2015). Nach der Marktrücknahme von Cerivastatin wegen des Risikos der Rhabdomyolyse (Der Arzneimittelbrief 2001), die etwa 10-fach gegenüber Atorvastatin oder Simvastatin und bis zu 50-fach in Kombination mit Fibraten anstieg (Graham et al. 2004), sind in Deutschland noch folgende HMG-CoA-Reduktasehemmer im Handel: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin.

Tabelle A: Statine, äquivalente Dosierungen (mg/Tag)

% LDL-C Reduktion (ca.)	Atorvastatin (mg/Tag)	Fluvastatin (mg/Tag)	Lovastatin (mg/Tag)	Pravastatin (mg/Tag)	Rosuvastatin (mg/Tag)	Simvastatin (mg/Tag)
> 10 - 20	-	20	10	10	-	5
> 20 - 30	-	40	20	20	-	10
> 30 - 40	10	80	40	40	5	20
> 40 - 45	20	-	80	(80) ¹	5 - 10	40
> 45 - 50	40	-	-		10 - 20	(80) ²
> 50 - 55	80	-	-		20	-
> 50 - 60	-	-	-		40	-

1: Präparate mit 80 mg Pravastatin sind in Deutschland nicht zugelassen.
2: Für Simvastatin ist die 80 mg Dosierung wegen erhöhtem Rhabdomyolyserisiko nicht länger empfohlen.

Quelle: modifiziert nach (Rose 2015)

Die Standarddosierungen dieser Medikamente senken LDL-C in der Regel um etwa 30–40 %. Eine Senkung des LDL-C-Spiegels um 1 mmol/l (39 mg/dl) durch Statine verringert das relative Risiko (RR) eines schweren kardiovaskulären Ereignisses um ca. 22 % / Jahr (CTTC 2005). Die erwünschte Senkung um 50 % kann nur mit hochdosierten Statinen erreicht werden, was nicht selten mit einem verstärkten Auftreten von Nebenwirkungen assoziiert ist (Armitage 2007; Davidson und Robinson 2007).

Wirkmechanismus von Ezetimib (Ezetrol®)

Ezetimib (Ezetrol®) hemmt den Cholesterin-Transporter NPC1L1, ein Schlüsselprotein für die Cholesterinresorption auf der apikalen Oberfläche der Enterozyten. Infolgedessen wird nur noch < 50 % des exogen über die Nahrung zugeführten, als auch des über die Galle ausgeschiedenen endogenen Cholesterins aus dem Dünndarm resorbiert.

NPC1L1 hat eine sterolsensitive Domäne zur Bindung des Cholesterins, die mittels des adapter protein 2 (AP2) Komplexes und Clathrin die Internalisierung des freien Cholesterins in den Enterozyten ermöglicht. Clathrin ist ein Protein, das an der Einstülpung von Zellmembranen und der Bildung von Vesikeln vor allem bei der rezeptorabhängigen

Endozytose beteiligt ist (Cocucci et al. 2012). Dieser Vorgang wird durch Ezetimib (Ezetrol®) blockiert und ist in Abbildung 2 veranschaulicht (Phan et al. 2012). Bei niedrigen Cholesterinkonzentrationen in zum Darmlumen gerichteten Anteilen der Enterozyten wird NPC1L1 von dem endocytic recycling compartment freigesetzt und entlang der Mikrofilamente an die Zellmembran zurückgeführt. Die Reduktion der Cholesterinabsorption im Enterozyten führt in Folge dessen zur verminderten Bildung und Sekretion von Chylomikronen sowie zum Rückfluss des Cholesterins in die Galle. Infolgedessen sinkt die intrazelluläre hepatische Cholesterinkonzentration, wodurch wiederum verstärkt LDL-R exprimiert werden.

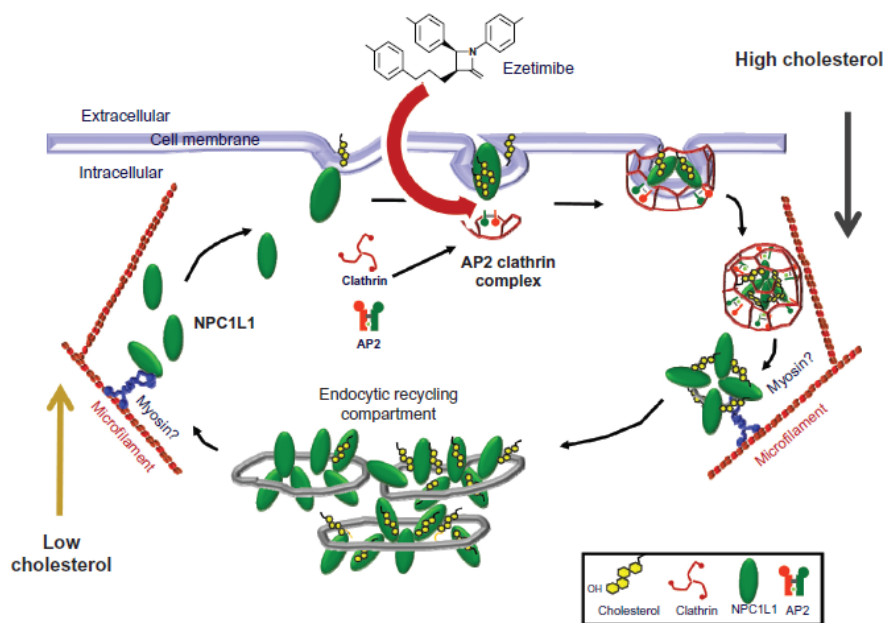


Abbildung 2: Effekt von Ezetimib (Ezetrol®) auf die Internalisierung von Cholesterin im luminalen Membrananteil der Enterozyten

Quelle: (Phan et al. 2012)

Im Sinne einer Gegenregulation wird die endogene Cholesterinproduktion in der Leber etwas erhöht. Der LDL-C reduzierende Effekt von Ezetimib (Ezetrol®) wird auf maximal 20 % geschätzt, jedoch wird in der Praxis häufig nur eine mediane Senkung von ca. 15 % erreicht (Dujovne et al. 2002).

Bei Monotherapie mit Ezetimib (Ezetrol®) ist im Vergleich zu Placebo eine Senkung des LDL-C um ca. 18 % möglich (Bays et al. 2001; Dujovne et al. 2002; Ezzet et al. 2001; Knopp et al. 2003). Eine Kombination aus Ezetimib und Statinen ist indiziert, wenn unter einer maximalen Statindosis keine ausreichende Senkung des LDL-C zu erzielen ist (Knopp et al. 2003). Durch die synergistischen oder zumindest additiven Wirkansätze ergibt sich z. B. bei einer Kombination mit Simvastatin eine LDL-C-Reduktion um bis zu 50 % (Davidson et al. 2002; Goldberg et al. 2004). Eine Dosiserhöhung des Ezetimib (Ezetrol®) (> 10 mg/Tag) aktiviert die hepatische Cholesterinsynthese. Da dieser Prozess durch Statine gehemmt wird, würde sich der synergistische Effekt in diesem Fall abschwächen.

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ezetimib (Ezetrol®)

Gemäß der FI ist Ezetimib (Ezetrol®) in Kombination mit einem Statin begleitend zu einer Diät, bei Patienten mit primärer (heterozygot familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie indiziert, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht (MSD SHARP & DOHME 2015a). Eine Monotherapie mit Ezetimib (Ezetrol®) ist begleitend zu einer Diät angezeigt, bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. Des Weiteren ist Ezetimib (Ezetrol®) in Kombination mit einem Statin begleitend zu einer Diät, bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie indiziert. Diese Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-C-Apherese) erhalten.

Wirkmechanismus der Fibrate

Vor der Verfügbarkeit von Statinen auf dem deutschen Markt galten Fibrate sowie Nikotinsäurepräparate als die wirksamsten TG bzw. Cholesterin senkenden Therapieansätze. Fibrate beeinflussen den Lipidstoffwechsel durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Peroxisom-Proliferator-Aktivator-Rezeptor alpha (PPAR α). Dieser aktiviert als heterodimerer Komplex mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) verschiedene Target-Gene (Kostner und Kostner 2007). Infolgedessen wird u.a. die Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) erhöht und die Bildung von Apolipoprotein CIII sowie die Expression von Entzündungsgenen vermindert. Über diesen Mechanismus steigern Fibrate die Lipolyse und die Eliminierung atherogener, triglyceridreicher Partikel aus dem Blutplasma. Weiterhin wird durch die Aktivierung von PPAR α die Synthese der Apolipoproteine AI und AII gesteigert. Diese Wirkungen führen zu einer marginalen Reduktion des VLDL-C und LDL-C, die ApoB enthalten. Die vermehrte Bildung von Apo AI und Apo AII führt weiterhin, zusätzlich, darüber hinaus zu einem Anstieg des HDL-C (Abbildung 3). Ihrem Wirkmechanismus gemäß haben Fibrate heute einen Stellenwert bei Patienten mit hohen TG- und niedrigen HDL-C-Werten.

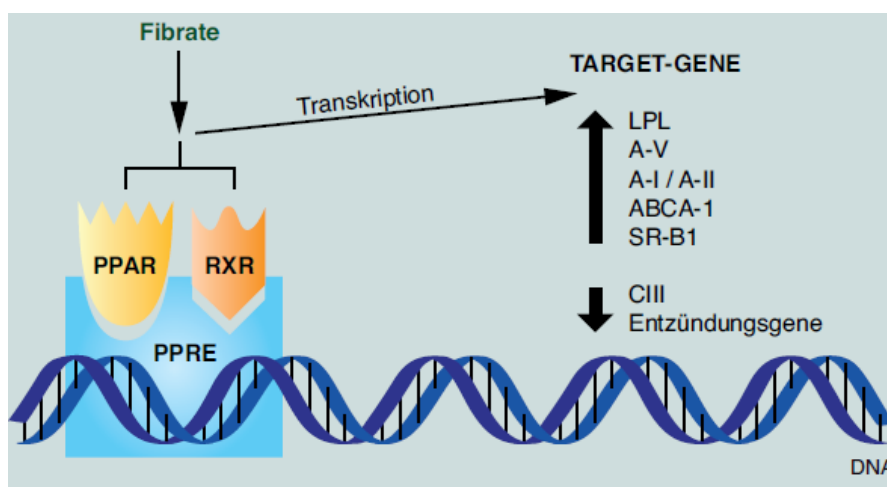


Abbildung 3: Wirkmechanismus der Fibrate

Quelle: (Kostner und Kostner 2007)

Zugelassenes Anwendungsgebiet der Fibrate

Die Definition des Anwendungsgebiets von Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil sind laut der jeweiligen FI sehr ähnlich, weshalb hier nur auf die relevanten Teile des jeweiligen Abschnitts 4.1 eingegangen wird.

Fibrate sind angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) bei:

- schwerer Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrigen HDL-C-Werten
- gemischter Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Fibrate können Leitlinien-gerecht vorwiegend bei erhöhten TG-Werten und kombinierter Dyslipidämie eingesetzt werden (Reiner et al. 2011) und trotz erhöhtem Rhabdomyolyse-Risikos auch mit Statinen kombiniert werden, wenn auf Myopathien geachtet wird. Die Kombination von Statinen mit Gemfibrozil sollte zugunsten von Fenofibrat gemieden werden (Ginsberg et al. 2010). Fibrate vermindern das LDL-C nur um etwa 8 %, die TG deutlich um ca. 36 % und führen zu einer Erhöhung des HDL-C um ca. 10 % (SIGN 2007). Wiederholt wurde gezeigt, dass nicht nur Statine, sondern auch Fibrate die PCSK9 Konzentrationen erhöhen und damit ihre LDL-C senkende Wirkung limitieren (Khera et al. 2015). Obwohl grundsätzlich gut verträglich, zeigten verschiedene Studien eine erhöhte nicht kardiovaskuläre Mortalität bzw. Gesamtmortalität. Als Mechanismus wird hier primär eine erhöhte Lithogenität der Galle vermutet. Als Erklärung ist anzufügen, dass Fibrate über eine PPAR α -vermittelte Herabregulation der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und Sterol-27-Hydroxylase zur vermehrten Sekretion von Cholesterin in die Galle und damit zu einem erhöhten Risiko für cholesterinhaltige Gallensteine führen können (Studer et al. 2005).

Wirkmechanismus der Anionenaustauscher

Für die Substanzgruppe der Anionenaustauscher werden verschiedene Begrifflichkeiten, darunter Gallensäurebinder, Gallensäurekomplexbildner oder Austauschharze verwendet. Gemäß der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)-Terminologie wird für die Vertreter dieser Gruppe in Deutschland (Colestyramin, Colesevelam) der Begriff Anionenaustauscher in den entsprechenden Modulen verwendet (AkdÄ 2012).

Anionenaustauscher sind nicht resorbierbare Polymere, welche die negativ geladenen Gallensäuren und –salze im Dünndarm binden und damit den enterohepatischen Kreislauf von Gallensäuren unterbrechen. Damit erhöhen sie über eine vermehrte enterale Ausscheidung von Gallensäuren indirekt den Cholesterinverbrauch in der Leber und führen infolgedessen zu einer LDL-C-Reduktion (BMS 2014). Colestyramin (Quantalan®) kann bei 8–12 g/Tag das LDL-C um 12-18 % senken, bei Höchstdosis von 24 g/Tag um 26–34 %. Colesevelam

erreicht bei Höchstdosierung von 3,75 g/Tag eine 18 %-ige LDL-C-Senkung (Custodis und Laufs 2014).

Generell ist bei einer Therapie mit Anionenaustauschern mit einer verminderten Compliance aufgrund von häufig auftretenden Nebenwirkungen wie z. B. Meteorismus und Obstipation, schlechter Geschmack oder Völlegefühl zu rechnen. Colesevelam (Cholestagel®) gilt im Vergleich zu Colestyramin (Davidson 2013; genzyme 2012) als besser verträglich. Ein Nachteil dieser Substanzgruppe stellt das Interaktionspotential dar, welches eine zeitlich versetzte Einnahme z. B. von häufig eingesetzten Herz-Kreislaufmedikamenten bedingt (AkdÄ 2012).

Zugelassenes Anwendungsgebiet der Anionenaustauscher

Den obengenannten FI zu den Anionenaustauschern ist zu entnehmen, dass die gleichzeitige Anwendung mit einem Statin als adjuvante Therapie zu einer Diät angezeigt ist, um eine additive Reduktion der LDL-C-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle der Lipidwerte möglich ist. In der Monotherapie werden Anionenaustauscher als adjuvante Therapie zu einer Diät gegeben, um eine Reduktion des erhöhten Gesamtcholesterins (TC) und LDL-C bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird, zu erreichen.

Wirkmechanismus der Nikotinsäure

Nicotinsäure hemmt die Adenylatcyclase in den Lipozyten, was zu einer Verringerung der Freisetzung freier Fettsäuren führt. Als Folge kommt es zur Reduktion der hepatischen TG-Synthese und entsprechender VLDL-C-Produktion, da vermittelt durch geminderte TG Synthese ein Präkursor reduziert wird. Dies limitiert die Produktionsrate des VLDL-C und nachrangig die Rate des daraus metabolisierten LDL-C. Des Weiteren werden die hepatische Diacylglycerol-Acyltransferase und TG-Synthese gehemmt. Dies resultiert in einem verstärkten Abbau des intrazellulären ApoB und demgemäß in einer verringerten Sekretion von VLDL-C und LDL-C. Daneben steigert Nikotinsäure die HDL-C-Konzentration durch einen verringerten Abbau von HDL-ApoA1-Partikeln (Ganji et al. 2003; Zoungas et al. 2014). Des Weiteren wurde eine Reduktion des Lp(a) berichtet, vermutlich über eine Verringerung der Mobilisierung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe und einer dadurch verringerten Apo-B-Synthese in der Leber - somit ist auch diese demzufolge ein Effekt einer Reduktion eines notwendigen Syntheseprekursors (Chapman et al. 2010; Ganji et al. 2003; Jacobson 2013).

Aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen (primär Flush, Hitzewallungen) wurde Nikotinsäure in Deutschland nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Klose 2007; Kostner et al. 2007). Auf Basis positiver Studienergebnisse, welche eine Reduktion verschiedener klinischer und gefäßanatomischer Endpunkte zeigten, galt der Nutzen der Nikotinsäure zunächst als belegt (Brown et al. 2001; Canner et al. 1986; Taylor et al. 2004). Spätere Endpunktstudien wie AIM-HIGH und HPS2-THRIVE wiesen hingegen keinen Nutzen einer Kombination von Nikotinsäure und Statinen in der Sekundärprävention nach (Boden et al. 2011). Daten aus der

HPS2-THRIVE Studie zeigten eine erhöhte Inzidenz von schweren Nebenwirkungen unter der Kombination eines Statins und dem Präparat Tredaptive® (Nikotinsäure/Laropirant), so dass die EU-Zulassung dieses Präparates ausgesetzt wurde (Deutsches Ärzteblatt 2012). Die Strategie, die o.g. systemischen Nebenwirkungen der Nikotinsäure durch Laropirant zu mildernden und gleichzeitig eine Verbesserung des Outcomes in der Kombination mit Statinen zu erzielen, hat sich somit nicht erfüllen lassen. Das Nikotinsäure-Präparat Niaspan retard® wurde 2011 in Österreich und 2013 in Deutschland vom Markt genommen (Klose und Schwabe 2013). Aus diesem Grund wird diese Substanzklasse in den weiteren Modulen nicht weiter berücksichtigt.

Wirkmechanismus von Lomitapid

Lomitapid (Lojuxta®) ist als erste Substanz einer neuen Wirkstoffklasse am 31.07.2013 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen worden und kam im Dezember 2013 auf den deutschen Markt. Es findet daher noch in keiner Leitlinie Erwähnung. Lomitapid hemmt selektiv das mikrosomale TG-Transferprotein (MTP), das sich in Leber- und Darmzellen befindet und für die Bindung und den Transport einzelner Lipidmoleküle zwischen den Membranen verantwortlich ist. Infolge der Blockade gelangen weniger Fette in den Blutkreislauf und der Cholesterinspiegel sinkt. Durch diesen Wirkmechanismus wird jedoch auch das Cholesterin nicht mehr von der Leber zu den Zellen transportiert, akkumuliert infolgedessen in der Leber und kann so bei langfristiger Anwendung zu einer Fettleber führen (Cuchel et al. 2013). Das Anwendungsgebiet ist beschränkt auf erwachsene Patienten mit HoFH, begleitend zu einer fettarmen Diät mit oder ohne LDL-C-Apherese (Aegerion Pharmaceuticals 2013).

Lomitapid ist bereits seit 2014 nicht mehr in der Lauer-Liste gelistet und damit zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments nicht mehr in Deutschland verfügbar.

Wirkmechanismus der Lipidapherese

Bei Patienten, die mit einer maximal tolerierbaren diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie über 12 Monate nachweislich nicht ausreichend kontrolliert werden können, ist die LDL-C-Apherese als ultima ratio der Hypercholesterinämie-Therapie indiziert (G-BA 2015). Bei der LDL-C-Apherese wird in einem extrakorporalen Kreislauf mit Hilfe verschiedener physiko-chemischer Trennprinzipien (Filtration, Präzipitation oder Adsorption) LDL-C und Lp(a) entfernt und das Blut im Anschluss wieder in den Körper zurückgeführt (Schamberger et al. 2000; Thompson 2008). Hierzu sind regelmäßige großvolumige venöse Punktionen und ggf. Shunt-Operationen erforderlich. Es werden unterschiedliche Verfahren angewandt, die sich hinsichtlich ihrer LDL-C bzw. auch Lp(a) reduzierenden Wirksamkeit unterscheiden. Hinsichtlich der LDL-C eliminierenden Potenz sind sich die diversen filtrativen und absorbierenden Verfahren ähnlich. Die Apherese entfernt nicht nur LDL-C und Lp(a) sondern zahlreiche weitere Plasma-Bestandteile, diese sind für die verschiedenen Verfahren nicht charakterisiert.

Bei allen Verfahren der Lipidapherese ist belegt, dass es nach der initialen postprozeduralen Reduktion des LDL-C, die bis zu 70-80 % vom prä-apheretischen Wert ausmachen kann, ein sog. Rebound des LDL-C in den Folgetagen eintritt. Dieser Effekt ist durch schnelle Neubildung des LDL-C und Redistributionseffekte erklärbar. Somit liegt die sog. through concentration des LDL-C, d.h. unmittelbar vor der Durchführung der nächsten Apheresetherapie gemessen, um ca. 20 – 30 % Punkte unter der o.g. initialen Größenordnung der Reduktion. Dies stellt sowohl bei der wöchentlichen und noch ausgeprägter, bei der zweiwöchigen Apherese, eine Limitation dieses Verfahrens dar, da keine konstant niedrigen LDL-C-Werte erreicht werden. Die Pathophysiologie der Atherosklerose allerdings legt nahe, dass es essentiell ist, einen dauerhaft niedrigen LDL-C-Wert zu erreichen (Bambauer et al. 2012).

Entsprechend der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung vom 20.11.2014 ist die Lipidapherese indiziert bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann. Des Weiteren sind Lipidapheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung durchführbar, bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-C im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen) (G-BA 2015) . Es liegen keine randomisierten Studien zur Wirksamkeit der Lipidapherese, zur Sicherheit oder zu klinischen Endpunkten vor. Die Lipid-unabhängigen Effekte der extrakorporalen Therapie sind unbekannt, dies gilt insbesondere in der Indikation der isolierten Lp(a) Erhöhung.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die für Modul 2 relevanten Informationen wurden aus den folgenden Quellen extrahiert:

- Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus von Evolocumab beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers (pU).
- Zur Beschreibung der Pathogenese der verschiedenen Formen der Hypercholesterinämie / gemischten Dyslipidämien sowie des Wirkungsmechanismus von Evolocumab wurden medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken verwendet.
- Die Angaben zu Zulassungsumfang und Wirkmechanismus der anderen Arzneistoffe im Anwendungsgebiet der primäre Hypercholesterinämie / gemischten Dyslipidämie entstammen den jeweiligen Fachinformationen sowie weiterführender Sekundärliteratur.

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. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P. et al. 2003. *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nature genetics 34 (2), S. 154–156.
2. Aegerion Pharmaceuticals 2013. *Fachinformation (Lomitapid) Lojuxta® 5 mg/ 10 mg/ 20 mg Hartkapseln, Stand: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.03.2015.
3. Amgen Europe B.V. 2015. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File*.
4. Amgen Inc 2012. *Investigator's Brochure AMG 145. Data on file*.
5. Armitage J. 2007. *The safety of statins in clinical practice*. Lancet 370 (9601), S. 1781–1790.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen: Therapieempfehlungen. Band 39, 3. Auflage*. Triple MPR Group GmbH, Bonn.
7. Bambauer R., Bambauer C., Lehmann B., Latza R. und Schiel R. 2012. *LDL-apheresis: technical and clinical aspects*. TheScientificWorldJournal 2012, S. 314283.
8. Bays H. E., Moore P. B., Drehobl M. A. et al. 2001. *Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies*. Clinical therapeutics 23 (8), S. 1209–1230.
9. Boden W. E., Probstfield J. L., Anderson T. et al. 2011. *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy*. The New England journal of medicine 365 (24), S. 2255–2267.
10. Bristol-Myers Squibb (BMS) 2014. *Fachinformation Quantalan® zuckerfrei 4mg Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): April 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
11. Brown B. G., Zhao X. Q., Chait A. et al. 2001. *Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease*. The New England journal of medicine 345 (22), S. 1583–1592.
12. Cameron J., Bogsrud M. P., Tveten K. et al. 2012. *Serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in subjects with familial hypercholesterolemia indicate that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is cleared from plasma by low-density lipoprotein receptor-independent pathways*. Translational research 160 (2), S. 125–130.
13. Canner P. L., Berge K. G., Wenger N. K. et al. 1986. *Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin*. Journal of the American College of Cardiology 8 (6), S. 1245–1255.

14. Careskey H. E., Davis R. A., Alborn W. E., Troutt J. S., Cao G. und Konrad R. J. 2008. *Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*. J Lipid Res (Journal of Lipid Research) 49 (2), S. 394–398.
15. Chapman M. J., Redfern J. S., McGovern M. E. und Giral P. 2010. *Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk*. Pharmacology & therapeutics 126 (3), S. 314–345.
16. Chin D. J., Luskey K. L., Anderson R., Faust J. R., Goldstein J. L. und Brown M. S. 1982. *Appearance of crystalloid endoplasmic reticulum in compactin-resistant Chinese hamster cells with a 500-fold increase in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 79 (4), S. 1185–1189.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (CTTC) 2005. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet 366 (9493), S. 1267–1278.
18. Cocucci E., Aguet F., Boulant S. und Kirchhausen T. 2012. *The first five seconds in the life of a clathrin-coated pit*. Cell 150 (3), S. 495–507.
19. Cohen J. C., Boerwinkle E., Mosley T. H. und Hobbs H. H. 2006. *Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease*. N Engl J Med 354 (12), S. 1264–1272.
20. Cuchel M., Meagher E. A., du Toit Theron, Hendrik et al. 2013. *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 381 (9860), S. 40–46.
21. Custodis F. und Laufs U. 2014. *Therapie von Fettstoffwechselstörungen*. Herz 39 (1), S. 119-28; quiz 129-30.
22. Davidson M. 2013. *The efficacy of Colesevelam HCl in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in pediatric and adult patients*. Clinical therapeutics 35 (8), S. 1247–1252.
23. Davidson M. H., McGarry T., Bettis R. et al. 2002. *Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia*. Journal of the American College of Cardiology 40 (12), S. 2125–2134.
24. Davidson M. H. und Robinson J. G. 2007. *Safety of aggressive lipid management*. J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 49 (17), S. 1753–1762.
25. Der Arzneimittelbrief 2001. *Cerivastatin (Lipobay, Zenas)*. Der Arzneimittelbrief 70 (35), S. 741.
26. Deutsches Ärzteblatt 2012. *EMA rät nach Negativstudie von Lipidsenkern Tredaptive ab: Online-Nachricht Freitag, 21. Dezember 2012*. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52834/EMA-raet-nach-Negativstudie-von-Lipidsenkern-Tredaptive-ab>, abgerufen am: 24.06.2015.

27. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H. et al. 2004. *Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24 (8), S. 1454–1459.
28. Dujovne C. A., Ettinger M. P., McNeer J. et al. 2002. *Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia*. *The American Journal of Cardiology* 90 (10), S. 1092–1097.
29. Essalmani R., Susan-Resiga D., Chamberland A. et al. 2011. *In vivo evidence that furin from hepatocytes inactivates PCSK9*. *The Journal of biological chemistry* 286 (6), S. 4257–4263.
30. Ezzet F., Wexler D., Statkevich P. et al. 2001. *The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe*. *Journal of clinical pharmacology* 41 (9), S. 943–949.
31. Ganji S. H., Kamanna V. S. und Kashyap M. L. 2003. *Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review)*. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 14 (6), S. 298–305.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung: (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/>, abgerufen am: 13.07.2015.
33. genzyme 2012. *Fachinformation Cholestagel® 625 mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 24.06.2015.
34. Ginsberg H. N., Elam M. B., Lovato L. C. et al. 2010. *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus*. *The New England journal of medicine* 362 (17), S. 1563–1574.
35. Goldberg A. C., Sapre A., Liu J., Capece R. und Mitchel Y. B. 2004. *Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Simvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Mayo Clinic Proceedings* 79 (5), S. 620–629.
36. Goldstein J. L., Brown M. S., Anderson R., Russell D. W. und Schneider W. J. 1985. *Receptor-Mediated Endocytosis: Concepts Emerging from the LDL Receptor System*. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 1 (November), S. 1–39.
37. Graham D. J., Staffa J. A., Shatin D. et al. 2004. *Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs*. *JAMA* 292 (21), S. 2585–2590.
38. Jacobson T. A. 2013. *Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management*. *Mayo Clinic Proceedings* 88 (11), S. 1294–1311.
39. Jeon H. und Blacklow S. C. 2005. *Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor*. *Annual Review of Biochemistry* 74, S. 535–562.
40. Khera A. V., Qamar A., Reilly M. P., Dunbar R. L. und Rader D. J. 2015. *Effects of niacin, statin, and fenofibrate on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*

- levels in patients with dyslipidemia. The American Journal of Cardiology* 115 (2), S. 178–182.
41. Klose G. 2007. *V Behandlung von Dyslipoproteinämien: 14 Medikamente - 14.4 Nikotinsäure und Derivate*, in: Schwandt P. und Parhofer K. G. (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention*. Schattauer, S. 785–785.
42. Klose G. und Schwabe U. 2013. *Lipidsenkende Mittel*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 687–702.
43. Knopp R. H., Gitter H., Truitt T. et al. 2003. *Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. European heart journal* 24 (8), S. 729–741.
44. Konrad R. J., Troutt J. S. und Cao G. 2011. *Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. Lipids in health and disease* 10 (28.2.2011), S. 38.
45. Kostner G. M., Scharnagl H., Kostner K. und März W. 2007. *I Lipoproteine: 1. Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine*, in: Schwandt P. und Parhofer K. G. (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention*. Schattauer, S. 27–28.
46. Kostner K. M. und Kostner G. M. 2007. *Fibrate bei Lipidstoffwechselstörungen: Klinischer Stellenwert. Pharmazie in unserer Zeit* 36 (2), S. 114–119.
47. Le May C., Kourimate S., Langhi C. et al. 2009. *Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 29 (5), S. 684–690.
48. Levy E., Ben Djoudi Ouadda A., Spahis S. et al. 2013. *PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. Atherosclerosis* 227 (2), S. 297–306.
49. MSD SHARP & DOHME 2015a. *Fachinformation Ezetrol® 10mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
50. MSD SHARP & DOHME 2015b. *Fachinformation ZOCOR®/ZOCOR® FORTE 5mg/10mg/20mg (ZOCOR®) 40mg (ZOCOR® FORTE) 80mg (ZOCOR® FORTE XL) Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
51. Mullard A. 2012. *Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. Nature reviews. Drug discovery* 11 (11), S. 817–819.
52. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Ray K. et al. 2010. *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. European heart journal* 31 (23), S. 2844–2853.
53. Phan B. A. P., Dayspring T. D. und Toth P. P. 2012. *Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. Vascular health and risk management* 8 (3), S. 415–427.

54. Reichert J. M. 2014. *Antibodies to watch in 2014*. mAbs 6 (1), S. 5–14.
55. Reiner Z., Catapano A. L., Backer G. de et al. 2011. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. European heart journal 32 (14), S. 1769–1818.
56. Rose O. 2015. *Dyslipidämie, Hyperlipidämie*, in: Rose O. und Friedland K. (Hrsg.), *Angewandte Pharmakotherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 74–85.
57. Schamberger B. M., Geiss H. C., Ritter M. M., Schwandt P. und Parhofer K. G. 2000. *Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia*. Journal of lipid research 41 (5), S. 727–733.
58. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2007. *Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: SIGN Guideline No 97*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh, S. 76.
59. Seidah N. G., Sadr M., Chrétien M. und Mbikay M. 2013. *The Multifaceted Proprotein Convertases: Their Unique, Redundant, Complementary, and Opposite Functions*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 288 (30), S. 21473–21481.
60. Studer M., Briel M., Leimenstoll B., Glass T. R. und Bucher H. C. 2005. *Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: A systematic review*. Archives of Internal Medicine 165 (7), S. 725–730.
61. Taylor A. J., Sullenberger L. E., Lee H. J., Lee J. K. und Grace K. A. 2004. *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins*. Circulation 110 (23), S. 3512–3517.
62. Thompson G. R. 2008. *Recommendations for the use of LDL apheresis*. Atherosclerosis 198 (2), S. 247–255.
63. Tremblay A. J., Lamarche B., Lemelin V. et al. 2011. *Atorvastatin increases intestinal expression of NPC1L1 in hyperlipidemic men*. Journal of lipid research 52 (3), S. 558–565.
64. Urban D., Pöss J., Böhm M. und Laufs U. 2013. *Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis*. Journal of the American College of Cardiology 62 (16), S. 1401–1408.
65. Wang Y., Ghoshal S., Ward M., Villiers W. de, Woodward J. und Eckhardt E. 2009. *Chylomicrons promote intestinal absorption and systemic dissemination of dietary antigen (ovalbumin) in mice*. PloS one 4 (12), S. e8442.
66. Wang Y., Huang Y., Hobbs H. H. und Cohen J. C. 2012. *Molecular characterization of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-mediated degradation of the LDLR*. Journal of lipid research 53 (9), S. 1932–1943.

67. Welder G., Zineh I., Pacanowski M. A., Troutt J. S., Cao G. und Konrad R. J. 2010. *High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol.* Journal of lipid research 51 (9), S. 2714–2721.
68. Zoungas S., Curtis A. J., McNeil J. J. und Tonkin A. M. 2014. *Treatment of dyslipidemia and cardiovascular outcomes: the journey so far - is this the end for statins?* Clinical Pharmacology and Therapeutics 96 (2), S. 192–205.