

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt. (modifiziert nach [9])	7
Abbildung 2-2: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors. (modifiziert nach [9])	8
Abbildung 2-3: Alirocumab erhöht die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors und senkt die LDL-C-Konzentration im Blut. (modifiziert nach [9])	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACC	American College of Cardiology
ADA	Anti-Drug-Antibody
AHA	American Heart Association
ApoB-100	Apoprotein B-100
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
DLAR	Deutsches Lipoproteinapherese-Register
gof	Gain-of-function
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
heFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
hoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
i.d.R.	In der Regel
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDL-R	LDL-Rezeptor
lof	Loss-of-function
mAb	Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
NAb	Neutralisierende Antikörper (neutralising antibody)
NPC1L1	Niemann-Pick-C1-Like Protein 1
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PPAR α	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha
PZN	Pharmazentralnummer
SREBP-2	Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Alirocumab
Handelsname:	Praluent®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

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
11320311	EU/1/15/1031/001	75 mg	1 Fertipen
11320328	EU/1/15/1031/002	75 mg	2 Fertipens
11320334	EU/1/15/1031/003	75 mg	6 Fertipens
11320280	EU/1/15/1031/007	150 mg	1 Fertipen
11320297	EU/1/15/1031/008	150 mg	2 Fertipens
11320305	EU/1/15/1031/009	150 mg	6 Fertipens

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.

In Deutschland ist Alirocumab, begleitend zu einer Diät, zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie zugelassen. Alirocumab ist angezeigt

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [1].

Das Ziel der Behandlung ist die Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse durch eine Reduktion des in Form von *Low-Density-Lipoprotein* (LDL) vorliegenden Cholesterins (LDL-C).

Dyslipidämie bezeichnet die pathologische Veränderung der Lipoprotein-Konzentrationen im Blutplasma. Hypercholesterinämien sind durch erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-C-Werte gekennzeichnet, während im Falle der gemischten Dyslipidämie neben Cholesterin häufig auch der Anteil der Triglyzeride im Blut erhöht ist.

Der nicht familiären Hypercholesterinämie liegen verschiedene polygene Veränderungen zu Grunde, die kumulativ zu einer Erhöhung der LDL-C-Konzentrationen im Blut führen. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) liegt in der Mehrzahl der Fälle ein erblicher Gendefekt des LDL-Rezeptor-Gens vor, der heterozygot (heFH) oder homozygot (hoFH) ausgeprägt sein kann [2-4]. Des Weiteren können Mutationen in den Genen für Apoprotein B-100 (ApoB-100) oder Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) bei Patienten mit FH vorliegen. Alle diese Mutationen führen direkt oder indirekt durch

Veränderung der Funktion bzw. Expression des LDL-Rezeptors oder der Bindung von LDL-C an den Rezeptor zu unterschiedlich stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen im Blut. Das Auftreten erhöhter LDL-C-Konzentrationen im Blut ist direkt mit dem Risiko für die Entstehung von Atherosklerose assoziiert und stellt einen kausalen Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen dar [5, 6] (siehe Modul 3A-C, Abschnitt 3.2.1, sowie Modul 4A-C, Abschnitt 4.2.5.2).

Alirocumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (mAb), der spezifisch und mit hoher Affinität die Protease PCSK9 bindet. PCSK9 wird vor allem in der Leber exprimiert und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der LDL-C-Konzentration im Blut [7].

Der größte Anteil des LDL-C wird durch Hepatozyten aus der Blutbahn entfernt. LDL-Partikel binden über das Oberflächenprotein ApoB-100 an den LDL-Rezeptor auf der Oberfläche der Hepatozyten und werden dann mittels Endozytose in die Zellen aufgenommen. Im Endosom kommt es zu einer pH-Wert-Absenkung, infolge dessen der Komplex aus LDL-Rezeptor und LDL dissoziiert. LDL wird lysosomal aufgespalten, um die Lipid- und Proteinanteile freizusetzen, während der LDL-Rezeptor mit Hilfe von Vesikeln zurück an die Zelloberfläche transportiert wird und erneut LDL binden kann (siehe Abbildung 2-1) [8].

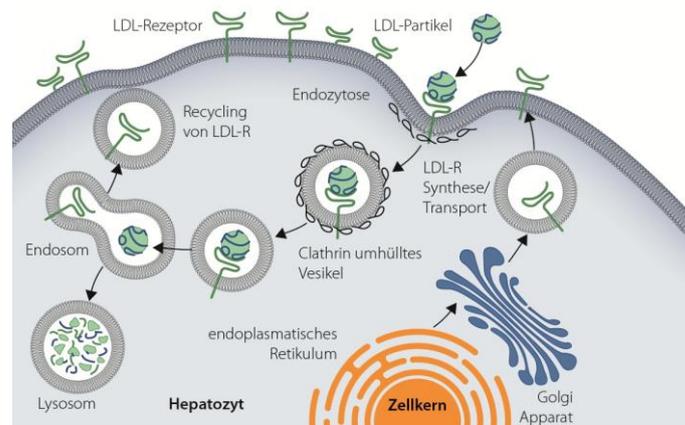


Abbildung 2-1: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt. (modifiziert nach [9])

Die physiologische Rolle von PCSK9 ist noch nicht vollständig geklärt. Die Expression von PCSK9 wurde in unterschiedlichen Geweben nachgewiesen, so z. B. in den Nieren, im Gastrointestinaltrakt und in neuronalen Geweben. Die hauptsächliche PCSK9-Expression liegt jedoch in der Leber vor [7]. Dort spielt PCSK9 eine zentrale Rolle bei der Regulation des Lipoprotein-Stoffwechsels, v.a. im Hinblick auf die LDL-C-Konzentration. PCSK9 bindet spezifisch an den LDL-Rezeptor, sowohl auf der Oberfläche von Hepatozyten als auch intrazellulär, und verhindert auf diese Weise die pH-Wert-abhängige Dissoziation von LDL-Rezeptor und LDL, wodurch die lysosomale Degradation des Rezeptors nach dessen

endozytischer Aufnahme induziert wird. Der LDL-Rezeptor wird somit nicht mehr an die Oberfläche der Hepatozyten zurückgeführt [9-12]. PCSK9 verringert dadurch die Menge an LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche, die zur Aufnahme von LDL zur Verfügung steht, wodurch sich die LDL-C-Konzentration im Blut erhöht (siehe Abbildung 2-2).

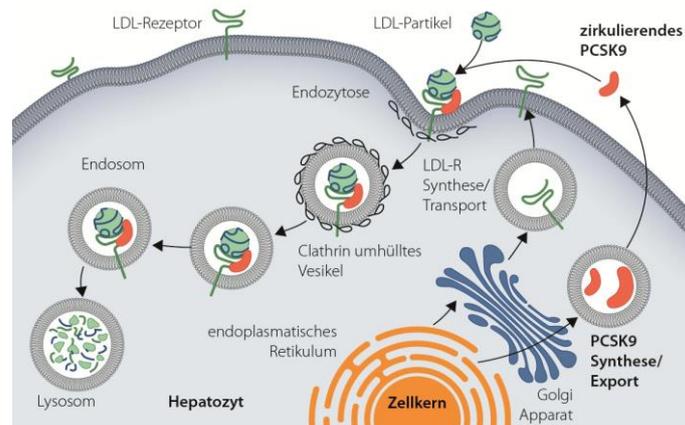


Abbildung 2-2: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors. (modifiziert nach [9])

Die Expression von PCSK9 wird ebenso wie die Expression des LDL-Rezeptors über die intrazelluläre Cholesterinmenge reguliert. Bei einer niedrigen intrazellulären Cholesterinkonzentration kommt es zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP-2, der sowohl die Expression des LDL-Rezeptors als auch von PCSK9 induziert [12-14]. PCSK9 stellt also einen negativ regulierenden Rückkopplungsmechanismus dar, um die LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten zu begrenzen.

Alirocumab bindet spezifisch und mit hoher Affinität an PCSK9 und verhindert somit die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor. Dadurch erhöht Alirocumab die Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und steigert die LDL-C-Aufnahme durch die Hepatozyten (siehe Abbildung 2-3). In der Folge nimmt die LDL-C-Konzentration im Blut ab [1].

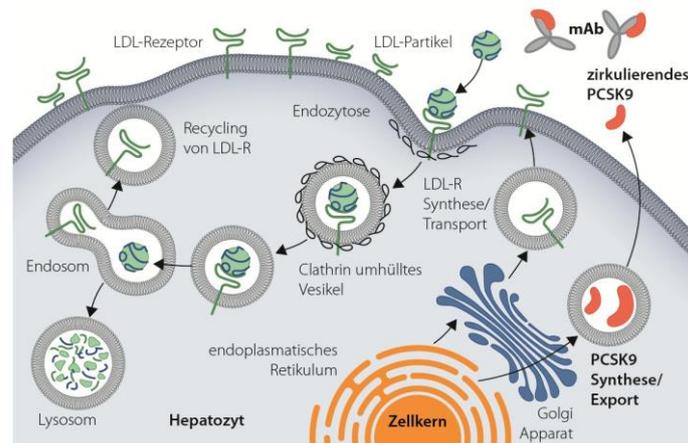


Abbildung 2-3: Alirocumab erhöht die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors und senkt die LDL-C-Konzentration im Blut. (modifiziert nach [9])

Der LDL-Rezeptor bindet neben LDL auch andere ApoB-100-haltige Lipoprotein-Partikel, wie triglyzeridreiche *Very-Low-Density-Lipoprotein* (VLDL)- und *Intermediate-Density-Lipoprotein* (IDL)-Partikel. Aus diesem Grund bewirkt die Behandlung mit Alirocumab auch eine Reduktion des Triglyzerid-Spiegels und des Gesamt-Cholesterins mit Ausnahme des in *High-Density-Lipoprotein* (HDL)-Partikeln transportierten Cholesterins (HDL-C) [15]. HDL enthält kein ApoB-100 und bindet nicht an den LDL-Rezeptor, so dass es bei Behandlung mit Alirocumab zu einer relativen Zunahme des HDL-C im Blut kommt.

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.

Behandlungsempfehlungen für Hypercholesterinämien

Basis jeder lipidsenkenden Therapie ist immer eine Modifikation des Lebensstils (z. B. regelmäßige Bewegung, Aufgeben des Rauchens, Umstellung der Ernährung) [5, 16, 17]. Diese Maßnahmen sind bei Patienten mit primären Dyslipidämien und stark erhöhtem kardiovaskulären Risiko jedoch in der Regel nicht ausreichend. Die Interventionsschwelle für eine medikamentöse Behandlung zu hoher LDL-C-Werte wird durch das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse definiert (risikoadjustierte medikamentöse Lipidtherapie gemäß ESC-Leitlinie [16]). Man unterscheidet dabei zwischen Patienten mit sehr hohem Risiko, bei denen bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt, und Patienten ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, deren Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse jedoch anhand bestimmter Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Blutdruck, Cholesterinspiegel u. a.) abgeschätzt werden kann. Zur Risikokalkulation stehen gut validierte Instrumente (Scores) zu Verfügung (vgl. Modul 3A-C, Abschnitt 3.2.1). Das Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie gilt als hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, so dass bei FH-Patienten grundsätzlich eine medikamentöse

Therapie angezeigt ist [5, 16]. Zur Hochrisikogruppe gehören des weiteren Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung, Diabetespatienten mit Endorganschäden oder einem weiteren Risikofaktor sowie Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min).

Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie einer Hyperlipidämie bzw. Dyslipidämie sind Statine (Erstlinientherapie). Bei einer unzureichenden LDL-C-Senkung durch ein Statin, stehen als weitere lipidsenkende Arzneimittel Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildner sowie Fenofibrat zur Verfügung (Zweitlinientherapie), die in Kombination mit Statinen eingesetzt werden können. Bei einer Statinunverträglichkeit können Ezetimib, Gallensäure-Komplexbildner und Fibrate als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden [5, 16, 17]. In den zitierten Behandlungsleitlinien wird zusätzlich Nikotinsäure als Therapieoption aufgeführt. Nikotinsäure ist jedoch seit 2013 in der EU nicht mehr zugelassen und wird deshalb im Folgenden nicht mit betrachtet [18].

Medikamentöse Therapieoptionen

Statine

In Deutschland sind Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin begleitend zu einer Diät zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen, wenn eine Diät und andere nicht-pharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung und Gewichtsreduktion) unzureichend sind [19-25].

Statine sind Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A(HMG-CoA)-Reduktase. Dabei handelt es sich um ein Enzym, das die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einem frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins, katalysiert. Diese Hemmung der intrazellulären Cholesterinsynthese hat eine verstärkte Expression des LDL-Rezeptors auf Hepatozyten zur Folge, wodurch die Aufnahme von LDL-C gesteigert wird und der LDL-C-Serumspiegel sinkt [19-25]. Gleichzeitig induziert die Gabe von Statinen auch die Expression von PCSK9, wodurch die Anzahl der verfügbaren LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Hepatozyten begrenzt wird [13, 26]. Somit ist die Wirkung der Statine durch diesen gegenläufigen Effekt von PCSK9 limitiert.

Gallensäuren-Komplexbildner (Ionenaustauscherharze)

In Deutschland sind die Gallensäuren-Komplexbildner Colesevelam und Colestyramin zur gleichzeitigen Anwendung mit einem Statin als adjuvante Therapie zur Diät bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle des LDL-C-Spiegels möglich ist. Zudem sind Gallensäuren-Komplexbildner begleitend zu einer Diät als Monotherapie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen, bei denen ein Statin nicht gut vertragen wird [27, 28].

Gallensäuren-Komplexbildner sind nicht-resorbierbare Polymere aus basischen Anionenaustauschern, die im Darm Gallensäuren binden und somit deren Rückresorption verhindern. Durch diesen Entzug der Gallensäuren aus dem enterohepatischen Kreislauf wird in der Leber die Neusynthese von Gallensäuren induziert [27, 28]. Da Cholesterin die einzige

Vorstufe für die Gallensäuresynthese darstellt, wird auf diese Weise der Cholesterinbedarf der Hepatozyten gesteigert, was eine verstärkte Expression des LDL-Rezeptors und sinkende LDL-C-Serumspiegel zur Folge hat.

Fibrate

In Deutschland sind die Fibrate Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat als adjuvante Therapie zur Diät bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil bzw. Bezafibrat und Statinen ist kontraindiziert, während die Kombination von Fenofibrat mit Statinen bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie unter besonderer Vorsicht möglich ist [29-31].

Fibrate sind Derivate der Fibrinsäuren, die den intrazellulären Rezeptor Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha (PPAR α) aktivieren. PPAR α reguliert als Transkriptionsfaktor eine Reihe von Genen, die für den Fettstoffwechsel von Bedeutung sind. In der Folge kommt es bei der Behandlung mit Fibraten zu einer Senkung der LDL-C- und Triglyzerid-Serumspiegel sowie zu einer Erhöhung der HDL-C-Werte [29-31]. Da Fibrate besonders effizient in der Reduktion von Triglyzeriden sind, werden sie vorwiegend bei einem Krankheitsbild mit erhöhten Triglyzeridwerten eingesetzt.

Cholesterinresorptionshemmer

Der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib ist in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie in Kombination mit einem Statin begleitend zu Diät zugelassen, wenn die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Zudem ist Ezetimib begleitend zu einer Diät als Monotherapie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen, bei denen ein Statin nicht vertragen wird [32].

Ezetimib bindet im Dünndarm an den Steroltransporter NPC1L1 (Niemann-Pick-C1-Like Protein 1) und hemmt die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen. Dadurch wird die Menge des aus der Nahrung aufgenommenen Cholesterins deutlich reduziert [32]. Hieraus ergibt sich ein verringerter Cholesterin-Transport zur Leber, die wiederum mittels verstärkter LDL-R-Expression und somit LDL-C-Aufnahme reagiert. Das Resultat ist erneut eine verringerte LDL-C-Konzentration in der Zirkulation.

PCSK9-Inhibitoren

Seit wenigen Wochen steht mit Evolocumab der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der PCSK9-Inhibitoren zur Verfügung [33]. Evolocumab ist wie Alirocumab ein humaner Antikörper, der über die Bindung an PCSK9 die Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren erhöht und dadurch zu einer Verringerung der LDL-C-Konzentration im Serum führt. Evolocumab ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie 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.

Nichtmedikamentöse Therapieoptionen

LDL-Apherese

Bei Patienten mit schwerer (nicht-familiärer und homo- bzw. heterozygot familiärer) Hypercholesterinämie mit therapierefraktärem Verlauf, deren LDL-C trotz einer maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie nicht ausreichend gesenkt werden kann, ist die LDL-Apherese als nicht medikamentöse Behandlung die einzige verbleibende Therapieoption (ultima ratio). Es handelt sich dabei um eine Form der therapeutischen Hämapherese, bei der extrakorporal LDL-C aus dem Blut – durch mechanische bzw. chemische Trennung – eliminiert und anschließend das „gereinigte“ Blut wieder zurückgeführt wird. Der LDL-C-Spiegel sinkt nach der Behandlung um etwa 60 %, steigt aber bis zur nächsten Behandlung wieder nahezu auf das Ausgangsniveau an (Rebound-Effekt) [34-36]. Wird die Behandlung jedoch engmaschig (in der Regel einmal pro Woche [37]) durchgeführt, sinkt auch der Baselinewert des LDL-C, also die LDL-C-Konzentration, die direkt vor der Durchführung der LDL-Apherese gemessen wird, im Zeitverlauf. Bei FH-Patienten zeigte sich in einer Studie eine mittlere Reduktion der Baseline-LDL-C-Werte von 30 % nach sechs Monaten. Nach 18 Monaten Behandlungsdauer war die maximale mittlere Reduktion des Baseline-LDL-C von 38 % erreicht, die sich nicht weiter steigern ließ [38]. Bei Patienten mit sehr hohen LDL-C-Ausgangswerten, wie sie beispielsweise bei FH-Patienten vorliegen, verbleibt jedoch weiterhin ein therapeutischer Bedarf.

Erste vorläufige Auswertungen des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) für die Jahre 2012-2014 weisen auf eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit regelmäßiger LDL-Apherese hin [39]. Bis zum heutigen Zeitpunkt liegt jedoch keine randomisierte kontrollierte Studie vor, welche die Senkung kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Therapie mit LDL-Apherese zweifelsfrei belegt. Eine solche Studie könnte als ethisch fragwürdig angesehen werden, weil im Kontrollarm Patienten, die nach heutigem Wissensstand die Indikation zur Apherese erfüllen, diese Maßnahme nicht erhalten würden. Ungeachtet dieser Tatsache nennt die aktuelle Richtlinie des G-BA zu „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ die LDL-Apherese als eine von der GKV erbringbare Leistung unter anderem für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [40]. In diesem Zusammenhang wird die in nicht-kontrollierten Studien gezeigte LDL-C-Senkung (Vorher-Nachher-Vergleiche) als valides Surrogat für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse implizit für die Erstattung der LDL-Apherese anerkannt.

Abgrenzung des Wirkmechanismus von Alirocumab vom Wirkmechanismus anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel***Inhibition von PCSK9 als ein funktionierendes biologisches Prinzip***

Alirocumab ist ein im Anwendungsgebiet zugelassener monoklonaler Antikörper aus der neuen Gruppe der PCSK9-Inhibitoren. Alirocumab nutzt im Vergleich zu den bisher zugelassenen Arzneimitteln einen völlig neuen Ansatz, um über die Blockade von PCSK9 eine gesteigerte Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren und dadurch eine gesteigerte hepatische Aufnahme von LDL-C zu erreichen. Der unmittelbare Zusammenhang zwischen der PCSK9-Konzentration und dem LDL-C-Spiegel konnte durch verschiedene genetische Mutationen beim Menschen belegt werden. 2003 wurde erstmals nachgewiesen, dass eine durch Mutationen bedingte Aktivitätssteigerung von PCSK9 (*gain-of-function* (*gof*)-Mutationen) mit dem Auftreten einer familiären Hypercholesterinämie assoziiert ist [41]. Die Aktivitätssteigerung führt zu einer erhöhten Affinität von PCSK9 für den LDL-Rezeptor, was in einer gesteigerten Degradationsrate der LDL-Rezeptoren resultiert; in der Folge nimmt die Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Hepatozyten ab. Wie alle FH-Patienten zeigen auch diese Betroffenen neben übermäßig erhöhten LDL-C-Werten eine stark erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen [42].

Im Gegensatz dazu sind *loss-of-function* (*lof*)-Mutationen von PCSK9 mit verringerten LDL-C-Werten und einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert. Durch einen unterschiedlich stark ausgeprägten Funktionsverlust bindet PCSK9 dann weniger häufig bzw. effizient an den LDL-Rezeptor. Dadurch wird die Degradation des Rezeptors reduziert und das Rezeptor-Recycling begünstigt, wodurch mehr LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche der Hepatozyten für die Aufnahme von LDL-C zur Verfügung stehen. Die Betroffenen zeigen, neben bis zu 40 % niedrigeren LDL-C-Werten, eine stark reduzierte Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 88% [43]. Der Funktionsverlust von PCSK9 hat also eine protektive Wirkung in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.

Die Gabe von Alirocumab imitiert gewissermaßen eine *lof*-Mutation des PCSK9-Gens. Es ist somit naheliegend, dass die pharmakologische Inhibition von PCSK9 ebenfalls zu einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse führt.

Limitation der lipidsenkenden Wirkung anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel – Alirocumab ergänzt bekannte Wirkmechanismen

Der Lipidstoffwechsel ist ein komplex reguliertes System. Es existiert eine Reihe auf einander abgestimmter und selbstregulierender Mechanismen, welche die Cholesterinhomöostase aufrechterhalten und die Versorgung der peripheren Gewebe mit Cholesterin und anderen Lipiden sicherstellen. Lipidsenkende Arzneimittel greifen an verschiedenen Stellen in dieses System ein. Ezetimib senkt direkt den LDL-C-Spiegel über die reduzierte Aufnahme von alimentärem LDL-C. Statine, Ezetimib und Gallensäure-Komplexbildner steigern über unterschiedliche Mechanismen letztendlich indirekt die LDL-Rezeptor-Expression, was eine verstärkte Aufnahme von LDL-C aus dem Serum zur Folge hat. Fibrate hingegen wirken

direkt auf der Ebene der Genexpression auf verschiedenste regulatorische Mechanismen des Lipidstoffwechsels.

Die Behandlung mit Statinen führt neben der verstärkten Expression des LDL-Rezeptors auch zu erhöhten Serumkonzentrationen von PCSK9 [13, 26]. Für Ezetimib, Fibrate und Gallensäure-Komplexbildner gibt es ebenfalls Hinweise auf einen solchen PCSK9-induzierenden Effekt [44]. Diese induzierte Expression von PCSK9 stellt einen negativen Rückkopplungsmechanismus dar, über den die Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Hepatozyten verringert und somit die lipidsenkende Wirkung der genannten Arzneimittel limitiert wird. Dies erklärt z. B. auch, warum eine Verdopplung der Statindosis nur noch zu einer zusätzlichen LDL-Senkung von 6% führt [44]. Alirocumab wirkt diesem limitierenden Mechanismus entgegen, wodurch eine Kombinationstherapie von Statinen mit Alirocumab zu einer deutlich stärkeren Absenkung der LDL-C-Konzentration führt als eine Therapie(-eskalation) mit Statinen allein.

Monoklonaler Antikörper mit guter Verträglichkeit

Bis dato sind keine Mechanismen bekannt, die der LDL-C-senkenden Wirkung von Alirocumab entgegenwirken. Bei der Verabreichung von therapeutischen Proteinen wie z. B. Antikörpern besteht allerdings bekanntermaßen das Risiko einer Immunogenität. Dabei kann es zur Bildung von Antikörpern kommen, die das Arzneimittel (Antikörper) binden (*anti-drug antibody*, ADA). Wenn diese Antikörper dadurch die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels blockieren, spricht man von neutralisierenden Antikörpern (NAb). Nicht-neutralisierende ADA haben zwar keinen direkten Einfluss auf die Wirksamkeit, können aber unerwünschte Ereignisse wie allergische Reaktionen hervorrufen. Alirocumab weist als vollständig humaner Antikörper jedoch nur eine sehr geringe Immunogenität auf [1]. Im Rahmen der Phase-III-Studien zeigten 4,8 % der Alirocumab-behandelten Patienten eine ADA-Antwort, während lediglich 1,2 % der Studienteilnehmer NAb entwickelten. Dieser zunächst positive NAb-Nachweis war transient und konnte zumeist nicht mittels einer zweiten Probe bestätigt werden. Nur 0,3 % der Patienten hatten zwei oder mehr positive NAb-Nachweise. Die vorliegenden Daten zeigen bislang also, dass es auch bei dauerhafter Therapie mit Alirocumab nicht zu einer eingeschränkten Wirksamkeit und Sicherheit bzw. Wirkabschwächung durch die Bildung von ADA oder NAb kommt [1].

Alirocumab hat in allen Studien eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit gezeigt und ist somit eine gute Behandlungsoption als zusätzliche Therapie für Patienten, die mit einer maximalen lipidsenkenden Therapie keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen. Häufige Nebenwirkungen von Statinen sind beispielsweise Magen-Darm-Beschwerden (Obstipation, Blähungen und Übelkeit). Zu einem Abbruch der Statin-Therapie kommt es jedoch vorwiegend aufgrund von Muskelschmerzen und -entzündungen (Statin-assoziierte Myopathien) bis hin zu der äußerst seltenen, aber schweren Nebenwirkung der Rhabdomyolyse [19-22]. Diese Nebenwirkungen treten bei einer Therapie mit Alirocumab deutlich seltener auf. Auch für Patienten mit einer Statinunverträglichkeit ist Alirocumab deshalb als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern eine sinnvolle Behandlungsalternative.

Zusammenfassung

Alirocumab ist ein innovativer vollhumaner monoklonaler Antikörper, der die Funktion von PCSK9 inhibiert und so direkt die Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen erhöht. Die gesteigerte Verfügbarkeit der LDL-Rezeptoren führt dann zu einer Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut. Studien mit Patienten mit *gof*- bzw. *lof*-Mutationen bestätigen, dass es sich um ein physiologisches Wirkprinzip handelt, welches im Falle der *lof*-Mutationen zu einem reduzierten kardiovaskulären Risiko führt. *Gof*-Mutationen hingegen sind ursächlich für das Auftreten einer FH und das damit einhergehende erhöhte kardiovaskuläre Risiko. Alirocumab vermag zudem der Limitation der Statin-induzierten LDL-C-Senkung – hervorgerufen durch die gleichzeitige Erhöhung der PCSK9-Expression – und der anderen Lipidsenker bei kombinierter Anwendung entgegenzuwirken. Die mit einer Statintherapie assoziierten Muskelbeschwerden treten bei einer Therapie mit Alirocumab nicht verstärkt auf, so dass Alirocumab auch für Patienten mit einer Statinunverträglichkeit, insbesondere der Statin-assoziierten Myopathie, eine sinnvolle Therapieoption darstellt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ¹
<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.</p>	Nein	23.09.2015	A ² , C ³
<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.</p>	Nein	23.09.2015	B
<p>1: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>2: Anwendungsgebiet A umfasst laut G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, und für die Statine in Frage kommen.</p> <p>3: Anwendungsgebiet C umfasst laut G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 sowie vom 08. Mai 2014 (2014-B-011) erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation entnommen [1]. Die Bezeichnung der Teilanwendungsgebiete von Alirocumab wurde in der ersten G-BA-Beratung (2014-B-011) vom 08. Mai 2014 für Teilanwendungsgebiet C und im Rahmen der zweiten Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 für alle Teilanwendungsgebiete festgelegt [45, 46]. Im September 2015 erfolgte eine Anpassung der Bezeichnung der Populationen je Teilanwendungsgebiet durch den G-BA aufgrund der Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Alirocumab im Juli 2015.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Praluent[®] herangezogen. Diese Quelle

wurde auch für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Alirocumab verwendet, hier wurden jedoch ergänzend verschiedene Fachartikel hinzugezogen.

Weitere in Deutschland im Anwendungsgebiet von Praluent[®] zugelassene Arzneimittel wurden anhand der Roten Liste[®] Online (<http://www.online.rote-liste.de>) und der AMIS-Datenbank (<http://www.pharmnet-bund.de>) identifiziert. Diese Informationen wurden mit den Empfehlungen für medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen in der ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien und den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen abgeglichen. Zur näheren Beschreibung der allgemeinen Wirkweise der verschiedenen Wirkstoffgruppen wurden Fachartikel und die entsprechenden Fachinformationen verwendet. Hiermit wurde auch die Abgrenzung von Alirocumab gegenüber den anderen lipidsenkenden Wirkstoffen durchgeführt.

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. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent[®] 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM (2013): Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*; 34(13):962-71.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): 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. *European heart journal*; 34(45):3478-90a.
4. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. (2011): Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*; 5(3):133-40.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
7. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL (2014): Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annual review of pharmacology and toxicology*; 54:273-93.

8. Huang S, Henry L, Ho YK, Pownall HJ, Rudenko G (2010): Mechanism of LDL binding and release probed by structure-based mutagenesis of the LDL receptor. *Journal of lipid research*; 51(2):297-308.
9. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK (2012): The PCSK9 decade. *Journal of lipid research*; 53(12):2515-24.
10. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE (2009): Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*; 203(1):1-7.
11. Poirier S, Mayer G (2013): The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug design, development and therapy*; 7:1135-48.
12. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M (2014): PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circulation research*; 114(6):1022-36.
13. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, 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):1454-9.
14. Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, Kim YK, Yoon D, Park SW (2008): Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *Journal of lipid research*; 49(2):399-409.
15. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA (2012): Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*; 59(25):2344-53.
16. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.
17. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. (2014): 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*; 63(25 Pt B):2889-934.
18. European Medicines Agency (2013): European Medicines Agency confirms recommendation to suspend Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn. [Zugriff: 22.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/01/WC500137453.pdf.
19. AbZ-Pharma GmbH (2003): Lovastatin AbZ 20/40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: April 2011 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. AbZ-Pharma GmbH (2004): Simvastatin Abz 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2013 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. AbZ-Pharma GmbH (2011): Atorvastatin AbZ 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. AbZ-Pharma GmbH (2014): Pravastatin Abz 10 mg/20 mg/40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. AstraZeneca GmbH (2008): CRESTOR® 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. ratiopharm GmbH (2008): Fluvastatin-ratiopharm® 20 mg/40 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2012 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Recordati Pharma GmbH (2011): Livazo 4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ (2008): Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Journal of lipid research*; 49(2):394-8.
27. Genzyme Europe B.V. (2004): Colestagen® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. ratiopharm GmbH (1996): Colestyramin-ratiopharm; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. AbZ-Pharma GmbH (1986): Fenofibrat AbZ 100 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2013 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. AbZ-Pharma GmbH (1991): Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Pfizer Pharma GmbH (1984): Gevilon®; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Merck Sharp & Dohme Ltd (2002): Ezetrol® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2013 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Amgen (2015): Repatha ® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 02.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Medical Advisory Secretariat (2007): Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*; 7(5):1-101.
35. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF (2000): The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*; 152(2):519-26.
36. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, et al. (2013): Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation*; 128(24):2567-76.
37. Ramlow A, Vedder K (2012): Praktische Umsetzung der Lipidapherese aus Sicht des Pflegepersonals - Erfahrungen aus dem Apherese Centrum Rostock. *Dialyse aktuell*; 16(2):110-8.
38. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al. (2010): Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Current opinion in lipidology*; 21(6):492-8.
39. Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. (2015): Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. (Bedeutung des Deutschen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) für die Therapieoption bei Lp(a)-Erhöhung). *Clinical research in cardiology supplements*; 10(Supplement 1):14-20.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Stand: November 2014 [Zugriff: 11. März 2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL_2014-12-18_iK-2015-03-06.pdf.
 41. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003): Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*; 34(2):154-6.
 42. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, et al. (2006): Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *Journal of medical genetics*; 43(12):943-9.
 43. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH (2006): Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England journal of medicine*; 354(12):1264-72.
 44. Konrad RJ, Troutt JS, 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*; 10:38.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-017.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-011.