

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>)*

Amgen GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	17

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Statine in äquivalenten Dosierungen (mg/Tag) .....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Evolocumab .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ApoB	Apolipoprotein B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
dl	Deziliter
et al.	Et alii (und andere)
EU	Europäische Union
HDL-C	High-density Lipoprotein Cholesterin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IgG	Immunglobulin G
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterin
LDL-R	Low-density Lipoprotein Rezeptor
Lp(a)	Lipoprotein(a)
mAb	Monoclonal Antibody (Monoklonaler Antikörper)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
NPC1L1	Niemann-Pick-C1-like Protein 1
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
p.o.	Peroral
PPAR $\alpha$	Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor alpha
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SREBP-2	Sterol-regulatory Element-binding Protein-2
TC	Total Cholesterol (Gesamtcholesterin)
TG	Triglyzerid

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Evolocumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Repatha®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C10AX13</b>

*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	EU/1/15/1016/002	140 mg	2 x 1 ml
11158313	EU/1/15/1016/005	140 mg	3 x 2 x 1 ml
12397126	EU/1/15/1016/006	420 mg	1 x 3,5 ml
12397132	EU/1/15/1016/007	420 mg	3 x 3,5 ml

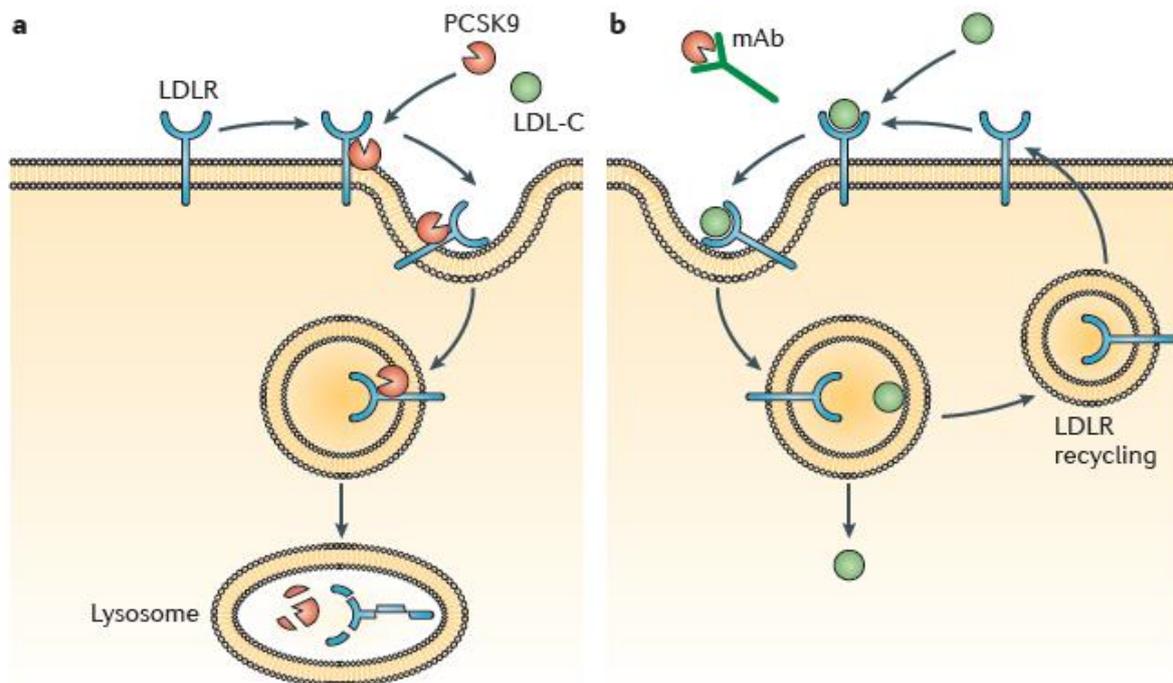
### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*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, 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 die wichtigste Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder vaskuläre Demenz (Goldstein et al. 1985).

#### Wirkmechanismus von Evolocumab

Evolocumab ist ein neu entwickelter, subkutan (s.c.) zu verabreichender, vollhumaner monoklonaler Immunglobulin G2 (IgG2)-Antikörper gegen die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) (Amgen Inc. 2012, Reichert 2014). Die Interaktion des PCSK9-Antikörpers mit dem Zielprotein verhindert den durch PCSK9 bedingten, intrazellulären Abbau des Low-density Lipoprotein Rezeptors (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 Low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) in die Hepatozyten zur Verfügung. Dies führt zu einer vermehrten Internalisierung und Degradierung von LDL-C und damit zu einer Senkung der LDL-C-Plasmakonzentration (Abbildung 2-1) (Mullard 2012). In Studien konnte eine Senkung des LDL-C zwischen 55 und 75 % zusätzlich zur LDL-C-senkenden Wirkung der maximal tolerierbaren lipidsenkenden Therapie gezeigt werden (Amgen Europe B.V. 2017). Dieser Senkungseffekt blieb auch in der Langzeitanwendung erhalten (Amgen Europe B.V. 2017). Zugleich führt Evolocumab zu einer Senkung des unabhängigen kardiovaskulären Risikomarkers Lipoprotein(a) (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) vermutet, wodurch die Syntheserate des Lp(a) gemindert würde.



Quelle: (Mullard 2012)

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Evolocumab

LDL-C (grün): Low-density Lipoprotein Cholesterin; LDL-R (blau): Low-density Lipoprotein Rezeptor; mAb: Monoklonaler Antikörper; PCSK9 (rot): Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Evolocumab

Repatha<sup>®</sup> ist für folgende Anwendungsgebiete (AWG) zugelassen (Amgen Europe B.V. 2017):

#### *Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie*

Repatha<sup>®</sup> wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen 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 Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

#### *Homozygote familiäre Hypercholesterinämie*

Repatha<sup>®</sup> 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.

*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 ist in den betrachteten AWG identisch, weshalb der Wirkmechanismus von Evolocumab im Vergleich zu den bereits in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln generell unabhängig vom AWG beschrieben wird (Amgen Europe B.V. 2017).

### **Leitlinienbasierte Behandlungsempfehlungen für Hypercholesterinämien**

Behandlungsbedarf und -intensität sind abhängig vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und der Ausprägung der Fettstoffwechselstörung. Ziel jeder Behandlung ist es, die Progression der Atherosklerose einzudämmen, um folglich das Eintreten (wiederkehrender) kardiovaskulärer Ereignisse, wie z.B. eines ischämischen Myokardinfarkts oder Schlaganfalls zu verhindern. Dies kann durch die Senkung des LDL-C-Wertes erreicht werden. Die anzustrebenden LDL-C-Zielwerte orientieren sich entsprechend der europäischen Leitlinien am Gesamtrisiko des Patienten, das über einen Score berechnet wird (Catapano et al. 2016, Parhofer 2016). Als erste Maßnahme werden Modifikationen des Lebensstils wie beispielsweise Ernährungsumstellung, regelmäßige Bewegung und Aufgeben des Rauchens eingeleitet. Insbesondere bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und stark erhöhtem kardiovaskulären Risiko sind diese Maßnahmen in der Regel nicht ausreichend. Wird der patientenindividuelle LDL-C-Zielwert nicht erreicht, gilt als Standard in der Basistherapie die Behandlung mit Statinen, wobei die Höhe der Statindosierung auf die maximal tolerierbare Verträglichkeit des Patienten angepasst werden muss. Bei einer unzureichenden Senkung des LDL-C-Wertes durch die Statintherapie und insbesondere bei Patienten mit mindestens einem hohen kardiovaskulären Risiko ist die kombinierte Therapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln (vorrangig Ezetimib) möglich. Beim Vorliegen einer Statinintoleranz oder Statinunverträglichkeit können Ezetimib, Fibrate und Anionenaustauscher als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden (Catapano et al. 2016, Parhofer 2016). Die Therapie mit Nikotinsäure spielt im beschriebenen AWG keine Rolle, da die Zulassung innerhalb der Europäischen Union im Jahr 2013 aufgehoben wurde (European Medicines Agency 2013). Für nachfolgende Therapieschritte sind seit dem Jahr 2015 des Weiteren PCSK9-Inhibitoren (Evolocumab und Alirocumab) zugelassen. Als „ultima ratio“ kann bei Patienten mit anderweitig nicht-behandelbarer Hypercholesterinämie regelmäßig die Lipidapherese eingesetzt werden (Catapano et al. 2016, Parhofer 2016).

**Wirkmechanismus der Statine**

Die Bildung von Mevalonsäure aus 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (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-Wertes (Zoungas et al. 2014). Die Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese führt dazu, dass die Zelle bedingt durch den intrazellulären Cholesterinmangel, das nukleare Regulatorprotein Sterol-regulatory Element-binding Protein-2 (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).

Zusätzlich führt die Statinbehandlung zu einem dosisabhängigen Anstieg der PCSK9-Konzentration, wodurch die LDL-C-senkende Wirkung der Statine limitiert ist (Dubuc et al. 2004, Careskey et al. 2008, Konrad et al. 2011). Für jede Dosisverdopplung eines Statins ist lediglich eine zusätzliche weitere Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels um ca. 6 % zu erwarten. Dies zeigt deutlich, dass zum einen die Effektivität von Statinen zur Behandlung von Dyslipidämie-Patienten begrenzt ist und zum anderen eine Dosissteigerung der Statine nur mit einer geringen zusätzlichen LDL-C-Reduktion einhergeht (Welder et al. 2010).

**Zugelassenes Anwendungsgebiet der Statine**

Im Folgenden wird exemplarisch auf die Fachinformationen des am häufigsten eingesetzten Statins, Simvastatin, eingegangen. Die Fachinformationstexte der einzelnen Statine unterscheiden sich dabei nicht wesentlich.

Entsprechend der im Abschnitt 4.1 der Fachinformation zu Simvastatin (Zocor<sup>®</sup>) enthaltenen Informationen, 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, um das LDL-C entsprechend den Zielvorgaben des Patienten zu senken. Zur kardiovaskulären Prävention ist die Gabe von Simvastatin (Zocor<sup>®</sup>) zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung und Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte im Normbereich liegen oder erhöht sind, indiziert. Simvastatin (Zocor<sup>®</sup>) wird begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiven Therapie verabreicht (MSD SHARP & DOHME GMBH 2017). Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie wird Simvastatin begleitend zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. Lipidapherese) eingesetzt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Alle verfügbaren Präparate werden hinsichtlich ihres LDL-C-senkenden Potenzials als austauschbar angesehen, wenn sie, wie aus Tabelle 2-3 ersichtlich, in äquipotenter Dosierung verabreicht werden (Rose 2015). In Deutschland sind folgende HMG-CoA-Reduktasehemmer im Handel: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin (Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. 2012, AstraZeneca GmbH 2016, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2016, PFIZER PHARMA PFE GmbH 2016b, PFIZER PHARMA PFE GmbH 2016a, 1 A Pharma GmbH 2017, Hexal AG 2017, Novartis Pharma GmbH 2017).

Tabelle 2-3: Statine in äquivalenten Dosierungen (mg/Tag)

% LDL-C-Reduktion (ca.)	Atorvastatin (mg/Tag)	Fluvastatin (mg/Tag)	Lovastatin (mg/Tag)	Pitavastatin (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	2	40	5	20
> 40 - 45	20	-	80	4	(80) <sup>a</sup>	5 - 10	40
> 45 - 50	40	-	-	-	-	10 - 20	(80) <sup>b</sup>
> 50 - 55	80	-	-	-	-	20	-
> 50 - 60	-	-	-	-	-	40	-

a: Präparate mit 80 mg Pravastatin sind in Deutschland nicht zugelassen.  
b: Für Simvastatin ist die 80 mg-Dosierung wegen erhöhtem Myopathierisiko nicht länger empfohlen (Food and Drug Administration 2011).  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: Eigene Darstellung angelehnt an (Ose et al. 2009, Stone et al. 2014, Rose 2015).

Die Standarddosen dieser Medikamente senken das LDL-C in der Regel um etwa 30 bis 40 %. Eine Senkung des LDL-C-Spiegels um 1 mmol/l (39 mg/dl) durch Statine verringert das relative Risiko (RR) für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis um ca. 22 %/Jahr (Cholesterol Treatment Trialists Collaborators 2005).

### Wirkmechanismus von Ezetimib (EZETROL®)

Ezetimib (EZETROL®) gehört zu einer neuen Generation lipidsenkender Arzneimittel, die selektiv die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen hemmen. Ezetimib (EZETROL®) wird oral (p.o.) eingenommen und unterscheidet sich in seiner Wirkungsweise von anderen Klassen cholesterinsenkender Wirkstoffe, wie z.B. Statinen, Anionenaustauschern oder Fibrinsäurederivaten. Ezetimib (EZETROL®) bindet am Bürstensaum des Dünndarms an den Steroltransporter Niemann-Pick-C1-like Protein 1 (NPC1L1) und hemmt die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen. Dies resultiert in einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber. Bei einer kombinierten Therapie mit Statinen kommt es zu einer komplementären Senkung des Cholesterins (Merck Sharp & Dohme Limited 2016).

**Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ezetimib (EZETROL®)**

Gemäß der Fachinformation von Ezetimib (EZETROL®) ist es in Kombination mit einem Statin begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie indiziert, bei denen die Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht, um eine ausreichende Senkung des LDL-C-Wertes zu erreichen.

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. Ezetimib (EZETROL®) ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte angezeigt. 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 (z.B. Lipidapherese) erhalten (Merck Sharp & Dohme Limited 2016).

**Wirkmechanismus der Fibrate**

Vor der Verfügbarkeit von Statinen auf dem deutschen Markt galten Fibrate sowie Nikotinsäurepräparate als die wirksamsten triglyzerid- (TG) bzw. cholesterinsenkenden Therapieansätze. Fibrate beeinflussen den Lipidstoffwechsel durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor alpha (PPAR $\alpha$ ). Dieser aktiviert verschiedene Zielgene, die für den Lipidstoffwechsel von Bedeutung sind (Kostner et al. 2007). Letztendlich führen diese u.a. zu einer Reduktion des LDL-C, der TG und einem Anstieg des High-density Lipoprotein Cholesterins (HDL-C). Ihrem Wirkmechanismus gemäß finden Fibrate heutzutage Einsatz bei Patienten mit hohen TG- und niedrigen HDL-C-Werten.

**Zugelassenes Anwendungsgebiet der Fibrate**

Die Definitionen der AWG von Gemfibrozil (Gevilon®), Fenofibrat und Bezafibrat sind laut der jeweiligen Fachinformation sehr ähnlich, weshalb hier nur auf die relevanten Teile des jeweiligen Abschnitts 4.1 eingegangen wird (AbZ-Pharma GmbH 2014, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG 2016b, Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG 2016a, PFIZER PHARMA PFE GmbH 2017).

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

- Schwere Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrige HDL-C-Werte
- Gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird
- Primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird

Fibrate können leitliniengerecht vorwiegend bei erhöhten TG-Werten und gemischter Dyslipidämie eingesetzt werden (Catapano et al. 2016) und trotz erhöhtem Rhabdomyolyse-Risiko 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 % (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007). Wiederholt wurde gezeigt, dass nicht nur Statine, sondern auch Fibrate die PCSK9-Konzentrationen erhöhen und damit ihre LDL-C-senkende Wirkung limitiert ist (Khera et al. 2015). Obwohl grundsätzlich gut verträglich, zeigten verschiedene Studien eine erhöhte nicht-kardiovaskuläre Mortalität bzw. Gesamtmortalität. Als Ursache wird hier primär eine erhöhte Lithogenität der Galle vermutet. Als Erklärung ist anzufügen, dass Fibrate über eine PPAR $\alpha$ -vermittelte Herabregulation der Cholesterol-7 $\alpha$ -Hydroxylase und der 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 (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 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 (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014). Anionenaustauscher reduzieren das LDL-C je nach Substanz und Dosis um bis zu 30 % (Custodis et al. 2014).

Generell ist bei einer Therapie mit Anionenaustauschern mit einer verminderten Therapieadhärenz aufgrund von häufig auftretenden Nebenwirkungen wie z.B. Meteorismus und Obstipation, schlechter Geschmack oder Völlegefühl zu rechnen. Colesevelam (Cholestagel<sup>®</sup>) gilt im Vergleich zu Colestyramin (Davidson 2013, Genzyme Europe B.V. 2017) als besser verträglich. Einen weiteren Nachteil dieser Substanzgruppe stellt das Interaktionspotenzial dar, welches eine zeitlich versetzte Einnahme z.B. von häufig eingesetzten Herz-Kreislaufmedikamenten bedingt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012).

**Zugelassenes Anwendungsgebiet der Anionenaustauscher**

Den oben genannten Fachinformationen 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 (Total Cholesterol, TC) und LDL-C bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als nicht angemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird, zu erreichen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Genzyme Europe B.V. 2017).

**Wirkmechanismus von Alirocumab (Praluent®)**

Bei Alirocumab (Praluent®) handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen IgG1-Antikörper, der hochaffin und spezifisch an PCSK9 bindet. Die Bindung von Alirocumab an PCSK9 verhindert die Interaktion von PCSK9 mit dem LDL-R, wodurch der LDL-R intrazellulär nicht abgebaut, sondern recycelt wird. Die Anzahl an LDL-R auf der Oberfläche der Hepatozyten wird hierdurch quantitativ gesteigert. Dies hat zur Folge, dass die LDL-Plasmakonzentration durch die verstärkte LDL-R-vermittelte Internalisierung und Degradierung gesenkt werden kann. Zusätzlich kann die Gabe von Alirocumab (Praluent®) zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikofaktors Lp(a) und anderer Remnant-Lipoproteine, wie Apolipoprotein B (Apo B), non-HDL-C und TG, führen (sanofi-aventis groupe 2016).

**Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®)**

Gemäß Fachinformation ist Alirocumab (Praluent®) begleitend zu einer Diät zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre oder nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie angezeigt, und zwar:

- in Kombination mit einem Statin oder 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.

Die Wirkung von Alirocumab (Praluent®) auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen (sanofi-aventis groupe 2016).

**Wirkmechanismus der Lipidapherese**

Bei Patienten, bei denen die LDL-C-Werte trotz einer maximal tolerierbaren diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie über 12 Monate nachweislich nicht ausreichend kontrolliert werden können, ist die Lipidapherese als „ultima ratio“ der Hypercholesterinämie-Therapie indiziert (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Bei der Lipidapherese werden mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufs auf Basis verschiedener physikochemischer Trennprinzipien (Filtration, Präzipitation oder Adsorption) LDL-C und Lp(a) aus dem Blut entfernt, um das gereinigte Blut im Anschluss wieder in den Körper zurückzuführen (Schamberger et al. 2000, Thompson 2008). Hierzu sind regelmäßig großvolumige venöse Punktionen sowie ggf. Shunt-Operationen erforderlich.

Bei allen Verfahren der Lipidapherese ist belegt, dass nach der Reduktion des LDL-C-Wertes, die 60 bis 70 % vom Wert zu Beginn der Lipidapherese ausmachen kann (Leebmann et al. 2013), ein sogenannter Rebound-Effekt des LDL-C in den Folgetagen eintritt. Dieser Effekt ist durch eine schnelle Neubildung des LDL-C und durch Redistributionseffekte erklärbar. Durch den Rebound-Effekt kann der LDL-C-Wert unmittelbar vor der Durchführung der nächsten Lipidapherese wieder auf dem Ausgangsniveau liegen (Bambauer et al. 2012, Vogt 2016, Stefanutti et al. 2017). Dies stellt sowohl bei der wöchentlichen und noch ausgeprägter, bei der zweiwöchigen Lipidapherese, eine Limitation dieses Verfahrens dar, da keine konstant niedrigen LDL-C-Werte erreicht werden. Die Pathophysiologie der Atherosklerose legt allerdings nahe, dass es essenziell ist, einen dauerhaft niedrigen LDL-C-Wert zu erreichen (Bambauer et al. 2012, Puri et al. 2016).

Entsprechend der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung vom 20.11.2014 ist die Lipidapherese bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei Patienten 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, indiziert. Des Weiteren sind Lipidapheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung durchführbar. Dies gilt für Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-C im Normbereich sowie für Patienten, bei denen gleichzeitig mittels klinischer und bildgebender Verfahren progrediente kardiovaskuläre Erkrankungen dokumentiert worden sind (koronare Herzerkrankung, pAVK oder zerebrovaskuläre Erkrankungen) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Es muss allerdings erwähnt werden, dass für die Anwendung der Lipidapherese bisher keine randomisierten Studien zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und zur Sicherheit vorliegen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Repatha <sup>®</sup> wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen Therapie angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	Nein	17.07.2015	A <sup>b</sup> /B <sup>c</sup>
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Wortlaut des AWG A: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen. c: Wortlaut des AWG B: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem (sehr) hohen kardiovaskulären Risiko, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Amgen Europe B.V. 2017)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Repatha<sup>®</sup> der Firma Amgen Europe B.V. mit dem Stand von 02/2017 (Amgen Europe B.V. 2017).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Repatha® wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen Therapie angewendet allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien <b>bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.</b> <sup>a</sup>	17.07.2015
Repatha® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit <b>homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</b> in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. <sup>b</sup>	17.07.2015
<p>a: Diese Patientenpopulation wird im vorliegenden Dossier nicht adressiert, da hierfür keine Daten vorliegen, die in einem Nutzenbewertungsverfahren Berücksichtigung finden würden. Die hier beschriebene Patientenpopulation entspricht der im Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab nach § 35a SGB V definierten Patientenpopulation a2.</p> <p>b: Diese Patientenpopulation wird im vorliegenden Dossier nicht adressiert, da keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse auf Basis randomisierter klinischer Studien in explizierter Form vorliegen. Die hier beschriebene Patientenpopulation entspricht der im Beschluss des G-BA vom 09.03.2016 zum ersten Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab nach § 35a SGB V definierten Patientenpopulation b.</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Fachinformation Repatha® der Firma Amgen Europe B.V. mit dem Stand von 02/2017 (Amgen Europe B.V. 2017).

### 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.*

Die für das 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
- Zur Beschreibung der Pathogenese der verschiedenen Formen der Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämien sowie des Wirkmechanismus von Evolocumab wurden medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken verwendet
- Die Angaben zu Zulassungsumfang und Wirkmechanismus der anderen Arzneistoffe im AWG der primären 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. 1 A Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Lovastatin - 1 A Pharma<sup>®</sup> Tabletten. (Stand: 05/2017).
2. AbZ-Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Bezafibrat AbZ<sup>®</sup> 400 mg Retardtabletten. (Stand: 08/2014).
3. Amgen Europe B.V. 2017. Fachinformation Repatha<sup>®</sup> 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Repatha<sup>®</sup> 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. (Stand: 02/2017).
4. Amgen Inc. 2012. Investigator's Brochure: AMG 145 (5. Ed.).
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2012. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Bonn, Triple MPR Group GmbH.
6. AstraZeneca GmbH. 2016. Fachinformation Crestor<sup>®</sup> 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten. (Stand: 12/2016).
7. Bambauer R., Bambauer C., et al. 2012. LDL-Apheresis: Technical and Clinical Aspects. The Scientific World Journal 2012: 314283.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2014. Fachinformation Quantalan<sup>®</sup> zuckerfrei. (Stand: 04/2014).
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2016. Fachinformation Pravasin<sup>®</sup> protect 10/20/40 mg. (Stand: 06/2016).
10. Careskey H.E., Davis R.A., et al. 2008. Atorvastatin Increases Human Serum Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9. Journal of lipid research 49(2): 394-398.
11. Catapano A.L., Graham I., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal 37(39): 2999-3058.

12. Chin D.J., Luskey K.L., et al. 1982. Appearance of Crystalloid Endoplasmic Reticulum in Compactinresistant 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): 1185-1189.
13. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. 2005. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data from 90,056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins. *The Lancet* 366(9493): 1267-1278.
14. Custodis F. & Laufs U. 2014. Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Herz* 39(1): 119-128.
15. Davidson M. 2013. The Efficacy of Colesevelam HCl in the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Pediatric and Adult Patients. *Clinical therapeutics* 35(8): 1247-1252.
16. Dubuc G., Chamberland A., 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): 1454-1459.
17. European Medicines Agency. 2013. European Medicines Agency Confirms Recommendation to Suspend Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn. Doctors Should no Longer Prescribe These Medicines and Should Review Patients' Treatment Options.
18. Food and Drug Administration. 2011. Drugs-FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Zugriff: 04.08.2015.  
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. (Stand: 06/2017).
20. Genzyme Europe B.V. 2017. Fachinformation Cholestagel® 625 mg Filmtabletten. (Stand: 04/2017).
21. Ginsberg H.N., Elam M.B., et al. 2010. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine* 362(17): 1563-1574.
22. Goldstein J.L., Brown M.S., et al. 1985. Receptor-Mediated Endocytosis: Concepts Emerging From the LDL Receptor System. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 1: 1-39.
23. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. 2016a. Fachinformation Fenofibrat® 250 retard Heumann. (Stand: 09/2016).
24. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. 2016b. Fachinformation Fenofibrat® 200 Heumann. (Stand: 09/2016).
25. Hexal AG. 2017. Fachinformation SimvaHEXAL® Filmtabletten. (Stand: 02/2017).
26. Khera A.V., Qamar A., et al. 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): 178-182.
27. Konrad R.J., Troutt J.S., et al. 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.
28. Kostner K.M. & Kostner G.M. 2007. Fibrate bei Lipidstoffwechselstörungen: Klinischer Stellenwert. *Pharmazie in unserer Zeit* 36(2): 114-119.
29. Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. 2012. Fachinformation Livazo 1 mg Filmtabletten. (Stand: 12/2016).

30. Leebmann J., Roeseler E., 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): 2567-2576.
31. Merck Sharp & Dohme Limited. 2016. Fachinformation Ezetrol® 10 mg Tabletten. (Stand: 02/2016).
32. MSD SHARP & DOHME GMBH. 2017. Fachinformation Zocor®/Zocor® Forte. (Stand: 04/2017).
33. Mullard A. 2012. Cholesterol-Lowering Blockbuster Candidates Speed Into Phase III Trials. *Nature Reviews* 11(11): 817-819.
34. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., et al. 2010. Lipoprotein(a) as a Cardiovascular Risk Factor: Current Status. *European heart journal* 31(23): 2844-2853.
35. Novartis Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Local® 80 mg Retardtabletten. (Stand: 08/2017).
36. Ose L., Budinski D., et al. 2009. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Current Medical Research and Opinion* 25(11): 2755-2764.
37. Parhofer K.G. 2016. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 113: 261-268.
38. PFIZER PHARMA PFE GmbH. 2016a. Fachinformation Sortis® Kautabletten. (Stand: 11/2016).
39. PFIZER PHARMA PFE GmbH. 2016b. Fachinformation Sortis® Filmtabletten. (Stand: 11/2016).
40. PFIZER PHARMA PFE GmbH. 2017. Fachinformation Gevilon®. (Stand: 04/2017).
41. Puri R., Nissen S.E., et al. 2016. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J* 176: 83-92.
42. Reichert J.M. 2014. Antibodies to Watch in 2014. *mAbs* 6(1): 5-14.
43. Rose O. 2015. Dyslipidämie, Hyperlipidämie. *Angewandte Pharmakotherapie*. In: Rose, O.&Friedland, K. (editors). Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 74-85
44. sanofi-aventis groupe. 2016. Fachinformation Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 11/2016).
45. Schamberger B.M., Geiss H.C., et al. 2000. Influence of LDL Apheresis on LDL Subtypes in Patients With Coronary Heart Disease and Severe Hyperlipoproteinemia. *Journal of lipid research* 41(5): 727-733.
46. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2007. Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease: SIGN Guideline No 97. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
47. Stefanutti C., Julius U., et al. 2017. Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 11(4): 858-871 e853.
48. Stone N.J., Robinson J.G., 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. *Circulation* 129(25 Suppl 2): S1-45.

49. Studer M., Briel M., et al. 2005. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality: A Systematic Review. *Archives of Internal Medicine* 165(7): 725-730.
50. Thompson G.R. 2008. Recommendations for the use of LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 198(2): 247-255.
51. Vogt A. 2016. Lipoproteinapherese. *Der Kardiologe* 10(3): 187-198.
52. Welder G., Zineh I., et al. 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): 2714-2721.
53. Zoungas S., Curtis A.J., et al. 2014. Treatment of Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes: The Journey so far - Is This the end for Statins? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 96(2): 192-205.