

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: 31.10.2018

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	16
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.	7
Abbildung 2-2: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors.....	8
Abbildung 2-3: Alirocumab erhöht die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors und senkt die LDL-C-Konzentration im Blut.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Anti-drug antibody</i>
ApoB	Apolipoprotein B
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
DLAR	Deutsches Lipoproteinapherese-Register
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	Familiärer Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gof	<i>Gain of function</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HDL-C	HDL-Cholesterin
heFH	Heterozygote FH
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
hoFH	Homozygote FH
IDL	<i>Intermediate-density lipoprotein</i>
IgG	Immunglobulin G
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin
lof	<i>Loss of function</i>
NAb	Neutralisierende Antikörper
NPC1L1	Niemann-Pick-C1-Like Protein 1
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PPAR α	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha
PZN	Pharmazentralnummer
SREBP	<i>Sterol regulatory element-binding protein</i>
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>

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:	C10AX14

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11320328	EU/1/15/1031/002	75 mg	2 Fertipens
11320334	EU/1/15/1031/003	75 mg	6 Fertipens
11320297	EU/1/15/1031/008	150 mg	2 Fertipens
11320305	EU/1/15/1031/009	150 mg	6 Fertipens

Seit der Markteinführung wurden folgende Packungen wieder außer Vertrieb genommen: PZN 11320311 (1x 75 mg im Fertipen) und PZN 11320280 (1x 150 mg im Fertipen)

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.

Der Wirkstoff Alirocumab ist in Deutschland, 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).

Hypercholesterinämien zählen zu den Fettstoffwechselstörungen (oder Dyslipidämien), welche durch eine pathologisch veränderte Zusammensetzung der Blutfette (Lipide, Apolipoproteine) gekennzeichnet sind. Hypercholesterinämien sind dabei durch erhöhte Gesamtcholesterin- oder LDL-C-Werte gekennzeichnet.

Im Rahmen epidemiologischer Studien und durch monogene Erbkrankheiten konnte gezeigt werden, dass die Höhe des LDL-C-Spiegels im Blut unabhängig von anderen Risikofaktoren mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Im Allgemeinen wird zwischen primären (genetisch begründeten) und sekundären Formen der Fettstoffwechselstörung (als Folge einer Grunderkrankung) unterschieden. [2]

Die primäre Hypercholesterinämie ist auf monogene oder polygene Ursachen zurückführbar. Polygene Hypercholesterinämien treten wesentlich häufiger auf. Des Weiteren wird zwischen nicht familiären und familiären Erkrankungsformen unterschieden.

Die nicht familiäre Hypercholesterinämie wird durch polygene Veränderungen verursacht, welche kumulativ zu einer Erhöhung der LDL-C-Konzentrationen im Blut führen.

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) wird überwiegend durch einen erblichen Gendefekt des LDL-Rezeptor-Gens verursacht. Dieser kann heterozygot oder homozygot ausgeprägt sein und bedingt dementsprechend die heterozygote (heFH) oder homozygote (hoFH) familiäre Hypercholesterinämie [3-5]. Des Weiteren können Mutationen in den Genen für Apolipoprotein B-100 (ApoB-100) oder Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) bei Patienten mit FH vorliegen. Alle 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 [2, 6] (siehe Modul 3D, Abschnitt 3.2.1, sowie Modul 4D, Abschnitt 4.2.5.2).

Unter physiologischen Bedingungen wird der größte Anteil des LDL-C 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. Der LDL-Rezeptor ist somit der primäre Rezeptor, der zirkulierendes LDL beseitigt (siehe Abbildung 2-1) [7].

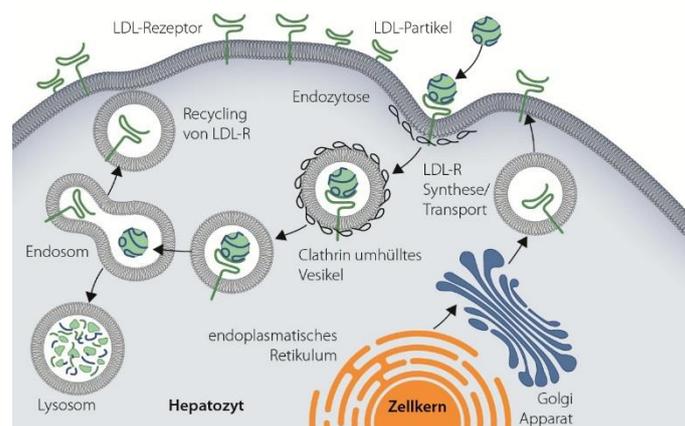


Abbildung 2-1: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt.

(modifiziert nach Lambert et al. [8])

Die Verfügbarkeit von LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche wird sowohl über die intrazelluläre Cholesterinmenge als auch über die Protease PCSK9 reguliert.

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. Hauptsächlich wird PCSK9 jedoch in der Leber exprimiert [9]. 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. Dadurch verhindert PCSK9 die pH-Wert-abhängige Dissoziation von LDL und LDL-Rezeptor. Dies induziert die lysosomale Degradation des Rezeptors nach der endozytotischen Aufnahme und verhindert die Rückführung des LDL-Rezeptors an die Oberfläche der Hepatozyten [8, 10-12]. Durch den beschriebenen Mechanismus reduziert PCSK9 die Anzahl an LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche, die zur Bindung von LDL zur Verfügung steht. Die Bindung des LDL-Rezeptors durch PCSK9 führt folglich zu höheren LDL-C-Spiegeln im Blut (siehe Abbildung 2-2).

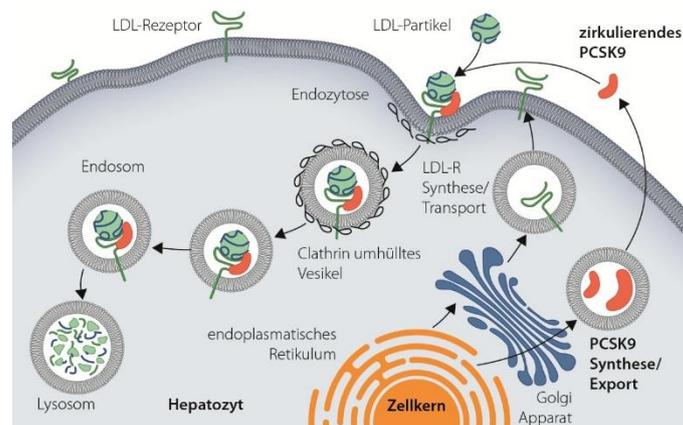


Abbildung 2-2: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors.

(modifiziert nach Lambert et al. [8])

Auch die Expression von PCSK9 wird wie die Expression des LDL-Rezeptors über die intrazelluläre Cholesterinmenge reguliert. Bei einer niedrigen intrazellulären Cholesterinkonzentration kommt es zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP-2 (*sterol regulatory element-binding protein*), der sowohl die Expression des LDL-Rezeptors als auch von PCSK9 induziert [12-14]. Während eine erhöhte Expression des LDL-Rezeptors die Aufnahme von LDL-C aus dem Blut fördert, stellt die gleichzeitige Induktion von PCSK9 einen regulierenden Rückkopplungsmechanismus dar, der die LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten begrenzt.

Alirocumab (Praluent®) ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1 (Immunglobulin G1)-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität die Protease PCSK9 bindet und dadurch die Bindung von PCSK9 an LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche verhindert. Die PCSK9-bedingte Regulierung der verfügbaren LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten wird inhibiert. Die Bindung von PCSK9 durch Alirocumab erhöht somit die Verfügbarkeit der

LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Die Aufnahme von LDL-C aus dem Blut in die Hepatozyten wird gesteigert und die LDL-C-Konzentration im Blut nimmt ab (siehe Abbildung 2-3) [15].

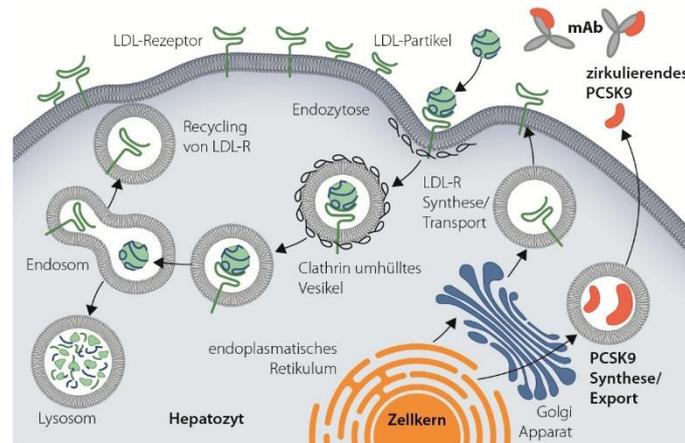


Abbildung 2-3: Alirocumab erhöht die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors und senkt die LDL-C-Konzentration im Blut.

(modifiziert nach Lambert et al. [8])

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 Alirocumab auch eine Reduktion des Triglyzerid-Spiegels sowie des Gesamt-Cholesterins mit Ausnahme des in *high-density lipoprotein* (HDL)-Partikeln transportierten Cholesterins (HDL-C) [16]. 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) [2, 17, 18]. 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 Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) and *European Atherosclerosis*

Society (EAS) [17]). 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 3D, 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 [2, 17]. Zur Hochrisikogruppe gehören des Weiteren Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung, Diabetespatienten mit Endorganschäden oder einem weiteren Risikofaktor sowie Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min).

Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie einer Hypercholesterinämie sind Statine (Erstlinientherapie). Bei einer unzureichenden LDL-C-Senkung durch ein Statin, stehen als weitere lipidsenkende Arzneimittel Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib), Gallensäuren-Komplexbildner sowie Fibrate 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. [2, 17, 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 [19-25]. 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.

Die Wirkung der Statine ist dosisabhängig, wobei mit den meisten Dosierungen eine LDL-C-Reduktion von 20 – 40 % erreicht wird [27]. Allerdings wurde auch gezeigt, dass eine Verdopplung der Statindosis nicht zu einer proportional stärkeren LDL-C-Senkung führt, sondern lediglich zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung um etwa 6 % („*rule of six*“) [28, 29]. Die einzigen Statine, für die eine LDL-C-Reduktion von über 40 % beschrieben ist, sind Atorvastatin und Rosuvastatin [27].

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 [30]. Zudem ist Ezetimib begleitend zu einer Diät als Monotherapie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen, bei denen ein Statin nicht vertragen wird [30].

Ezetimib bindet im Dünndarm an den Steroltransporter NPC1L1 (Niemann-Pick-C1-Like Protein 1) und hemmt die intestinale Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen [30]. Dadurch wird die Menge des aus der Nahrung aufgenommenen Cholesterins deutlich reduziert. Hieraus ergibt sich ein verringerter Cholesterin-Transport zur Leber, die wiederum mittels verstärkter LDL-Rezeptor-Expression und somit LDL-C-Aufnahme reagiert. Das Resultat ist erneut eine verringerte LDL-C-Konzentration in der Zirkulation.

Eine Monotherapie mit Ezetimib führt zu einer LDL-Senkung zwischen 17 % und 22 % [17, 31]. In Kombination mit Statinen wird durch Ezetimib eine weitere LDL-Senkung um bis zu 24 % im Vergleich zur Statin-Monotherapie erreicht [32].

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 [33, 34]. Zudem sind Gallensäuren-Komplexbildner begleitend zu einer Diät als Monotherapie bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen, bei denen ein Statin nicht gut vertragen wird [33, 34].

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 [33, 34]. 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 bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie als adjuvante Therapie zur Diät zugelassen, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [35-37]. 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 [37].

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 [35-37]. Da Fibrate besonders effizient in der Reduktion von Triglyzeriden sind, werden sie vorwiegend bei einem Krankheitsbild mit erhöhten Triglyzeridwerten eingesetzt.

PCSK9-Inhibitoren

Neben Alirocumab steht mit Evolocumab ein zweiter Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der PCSK9-Inhibitoren zur Verfügung [38]. 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 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 erwachsenen 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. Evolocumab wird zudem bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Gemäß der Zulassungserweiterung der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*; EMA) von Mai 2018 auf der Grundlage neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wird Evolocumab zudem bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet [38]. Evolocumab wird in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen statinfreien lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder Patienten, für welche ein Statin kontraindiziert ist, angewendet [38].

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 durch mechanische bzw. chemische Trennung LDL-C und andere Lipoproteine aus dem Blut extrakorporal eliminiert werden 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) [39-41]. Wird die Behandlung jedoch engmaschig (in der Regel einmal pro Woche [42]) durchgeführt, sinkt im Zeitverlauf auch der Baselinewert des LDL-C, also die LDL-C-Konzentration, die

direkt vor der Durchführung der LDL-Apherese gemessen wird. 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 [43]. 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 [44]. Bis zum heutigen Zeitpunkt liegt jedoch keine randomisierte kontrollierte Studie vor, welche die Senkung kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Therapie mit LDL-Apherese zweifelsfrei belegt. 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 [45]. 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 (Hypercholesterinämie gemäß Tabelle 2-3) zugelassener monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der PCSK9-Inhibitoren, welche als einzigen weiteren Wirkstoff den Antikörper Evolocumab umfasst.

Die PCSK9-Inhibitoren grenzen sich durch ihren neuartigen Wirkmechanismus in der Behandlung der Hypercholesterinämie von den bisher zugelassenen Wirkstoffklassen im Anwendungsgebiet ab. Über die Hemmung von PCSK9 wird die Verfügbarkeit von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten gesteigert, was zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-C aus dem Blut führt.

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 [46]. Die Aktivitätssteigerung führt zu einer erhöhten Affinität von PCSK9 für den LDL-Rezeptor. Dies resultiert in einer gesteigerten Degradationsrate der LDL-Rezeptoren wodurch die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenoberfläche abnimmt. Wie alle FH-Patienten zeigen auch diese Betroffenen neben übermäßig erhöhten LDL-C-Werten eine stark erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen [47].

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% [48]. Der Funktionsverlust von PCSK9 hat somit eine protektive Wirkung in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.

Die Gabe von Alirocumab imitiert gewissermaßen eine *lof*-Mutation des PCSK9-Gens. Aktuelle Studiendaten belegen, dass die pharmakologische Inhibition von PCSK9 durch den Antikörper Alirocumab ebenfalls das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).

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

Der Lipidstoffwechsel ist ein komplex reguliertes System. Es existieren eine Reihe aufeinander 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 [28]. 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 [28]. 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.

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 Iof-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 Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<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	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und der Zulassung in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation zu Praluent[®] (Wirkstoff: Alirocumab) entnommen [1].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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	Nicht zutreffend

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse hinsichtlich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Konzentration im Blut durch eine Behandlung mit Alirocumab hat Sanofi im Juli 2018 einen Antrag auf Anwendungsgebietserweiterung für den Wirkstoff Alirocumab bei der EMA eingereicht. Die Basis dieses Antrags auf Erweiterung des Anwendungsgebietes ist die in Modul 4D dargestellte Studie ODYSSEY OUTCOMES. Die Zulassungserweiterung wird im 1. bis 2. Quartal 2019 erwartet.

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.

Die Fachinformation von Praluent[®] wurde für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel, die Beschreibung des Anwendungsgebietes, sowie die Beschreibung des Wirkmechanismus von Alirocumab herangezogen. Ergänzend wurden Fachartikel zur Beschreibung des Wirkmechanismus genutzt.

Weitere in Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Praluent[®] wurden anhand der Roten Liste[®] Online (<http://www.online.rote-liste.de>) und der AMIS-Datenbank (<http://www.pharmnet-bund.de>) identifiziert. 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 lipidsenkenden Wirkstoffgruppen und ihrer mechanistischen Abgrenzung von Alirocumab wurden die entsprechenden Fachinformationen und ergänzende Fachartikel verwendet.

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 (2015): Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
3. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM (2013): Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*; 34(13):962-71.
4. 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.
5. 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.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) (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. 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.
8. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK (2012): The PCSK9 decade. *Journal of lipid research*; 53(12):2515-24.
9. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL (2014): Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annual review of pharmacology and toxicology*; 54:273-93.
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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 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. European Medicines Agency (EMA) (2015): Praluent: EPAR - Product Information (last updated 10/09/2018). [Zugriff: 05.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/praluent-epar-product-information_en.pdf.
 16. 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.
 17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*; 37(39):2999-3058.
 18. 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):2889-934.
 19. Hexal (2011): Atorvastatin HEXAL 80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 20. Kowa Pharmaceutical (2011): Livazo 4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 21. MSD (1997): ZOCOR® 10 mg / 20 mg Filmtabletten / ZOCOR® FORTE 40 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 22. ratiopharm GmbH (2003): Lovastatin-ratiopharm® 20 / 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. ratiopharm GmbH (2009): Fluvastatin-ratiopharm® 80 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2015 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. ratiopharm GmbH (2011): Pravastatin-ratiopharm® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. ratiopharm GmbH (2015): Rosuvastatin-ratiopharm® 5 / 10 / 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. 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*; 49:394-8.
 27. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH (2010): A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*; 35(2):139-51.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. 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.
29. Leitersdorf E (2001): Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. *European Heart Journal Supplements*; 3(suppl_E):E17-E23.
30. MSD (2002): EZETROL® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. (2009): Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*; 265(5):568-80.
32. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP (2012): Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*; 8:415-27.
33. Sanofi Genzyme (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Bristol-Myers Squibb (1996): Quantalan® zuckerfrei; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Pfizer (1984/1994): Gevilon® 600 mg/900 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 04.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. rathiofarm GmbH (1993): Bezafibrat-rathiofarm® 400 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. STADapharm (1997): Fenofibrat STADA® 250 mg Hartkapseln, retardiert; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. AMGEN (2015): Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Medical Advisory Secretariat (2007): Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*; 7:1-101.
40. 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*; 152:519-26.
41. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoefer 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*; 128:2567-76.
42. 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.
43. 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*; 21:492-8.
44. 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 Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) für die Therapieoption bei Lp(a)-Erhöhung). *Clinical research in cardiology supplements*; 10:14-20.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 17. Mai 2018. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1653/MVV-RL-2018-05-17-iK-2018-08-08.pdf>.
46. 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.
47. 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*; 43:943-9.
48. 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*; 354:1264-72.