

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Inclisiran (Leqvio®)*

Novartis Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</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.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Struktur von Inclisiran. ....	8
Abbildung 2: Aufnahme von Inclisiran in Leberzellen. ....	8
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Inclisiran. ....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASCVD	Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (engl.: Atherosclerotic Cardiovascular Disease)
ASGPR	Asialoglycoprotein-Rezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ER	Endoplasmatisches Retikulum
GalNAc3	triantennäres N-Acetylgalactosamin
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
LDLR	LDL-Rezeptor
mRNA	messenger-RNA
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
PZN	Pharmazentralnummer
RISC	RNA-Induced Silencing Complex
RNA	Ribonukleinsäure (engl.: Ribonucleic Acid)
RNAi	RNA Interferenz
siRNA	small interfering RNA

## 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>Inclisiran</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Leqvio®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C10AX16</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
16701058	EU/1/20/1494/001	284 mg Inclisiran	1 Fertigspritze (1,5 ml)
16800978	EU/1/20/1494/001	284 mg Inclisiran	1 Fertigspritze (1,5 ml) (Klinikpackung)

### 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.*

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Deutschland dar (1). Sie werden überwiegend durch zivilisatorische Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes sowie Tabak- und Alkoholenuss verursacht, die zu einer Atherosklerose, also einem krankhaften Umbau innerhalb der Blutgefäße führen. Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (engl.: Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, ASCVD) zählen erhöhte Blutfettwerte, vor allem ein erhöhter Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)-Wert (2-4). Die Höhe der LDL-C-Serumkonzentrationen korreliert mit dem Ausmaß des kardiovaskulären Risikos (5-8). Daher ist die Senkung erhöhter LDL-C-Werte im Blut das primäre Ziel bei der Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie (9, 10).

Aktuell sind in Deutschland verschiedene lipidsenkende medikamentöse Therapieoptionen zugelassen und verfügbar, darunter Statine, Cholesterinresorptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher und Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)-hemmende Antikörper. Dennoch werden die von der europäischen Leitlinie geforderten LDL-C-Zielwerte mit den derzeit vorhandenen Behandlungsoptionen in der Praxis meistens nicht erreicht (11, 12).

Mit Inclisiran steht seit diesem Jahr für Patienten mit heterozygoter familiärer und nicht-familiärer Hypercholesterinämie sowie mit gemischter Dyslipidämie der erste Vertreter einer neuen Therapiekategorie von cholesterinsenkenden Arzneimitteln zur Verfügung. Inclisiran besitzt die Fähigkeit, zielgerichtet und katalytisch über eine RNA-Interferenz (RNAi)-vermittelte Reduktion von PCSK9 in Leberzellen die LDL-C-Werte im Blut potent und dauerhaft zu senken (13, 14).

### Hintergrund zu PCSK9

PCSK9 ist ein extrazelluläres Enzym aus der Serinproteasefamilie, das überwiegend von Leberzellen gebildet wird und eng mit der Regulation der LDL-C-Konzentration im Blut

verknüpft ist (15, 16). Das Enzym wurde 2003 erstmalig in Zusammenhang mit dem Cholesterinmetabolismus gebracht und in den darauffolgenden Jahren intensiv untersucht (17-19). Inzwischen gilt es als gesichert, dass PCSK9 die Anzahl an LDL-Rezeptoren (LDLR) auf Leberzellen kontrolliert und dadurch die Beseitigung von LDL-C aus dem Blut beeinflusst (19). Das sezernierte Enzym bindet an membranständige LDLR und führt daraufhin den Abbau internalisierter LDLR/LDL-C-Komplexe herbei. Durch die Verhinderung eines LDLR-Recyclings stehen weniger membranständige LDLR zur Bindung von LDL-C aus dem Blut zur Verfügung, und die LDL-C-Serumkonzentration steigt (18). Eine therapeutische Senkung der PCSK9-Menge verhindert folglich den Abbau der LDLR, wodurch das LDLR-Recycling in Leberzellen verstärkt, und der LDL-C-Wert im Blut gesenkt werden kann.

Darüber hinaus wurden menschliche PCSK9-Mutationen beschrieben, die zeigen, dass selbst der komplette Verlust von PCSK9 neben einer sehr niedrigen LDL-C-Serumkonzentration keine weiteren offensichtlichen phänotypischen Veränderungen hervorruft, gut toleriert wird und die betroffenen Menschen vor der Entwicklung von ASCVD geschützt sind (20-23). Dies wird durch eine Reihe von klinischen Studien mit PCSK9-Antikörpern an gesunden Probanden sowie an Patienten mit Hypercholesterinämie unterstützt (24-29).

Aus den genannten Gründen ist PCSK9 ein geeignetes medizinisches Target zur therapeutischen Senkung erhöhter LDL-C-Werte und damit zur Senkung des ASCVD-Risikos bei Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie.

### **Hintergrund zu RNAi**

RNAi ist ein natürlicher Mechanismus, mit dem Zellen die Menge an translatiertem Protein spezifisch herunterregulieren und Gene sogar gezielt „abschalten“ können.

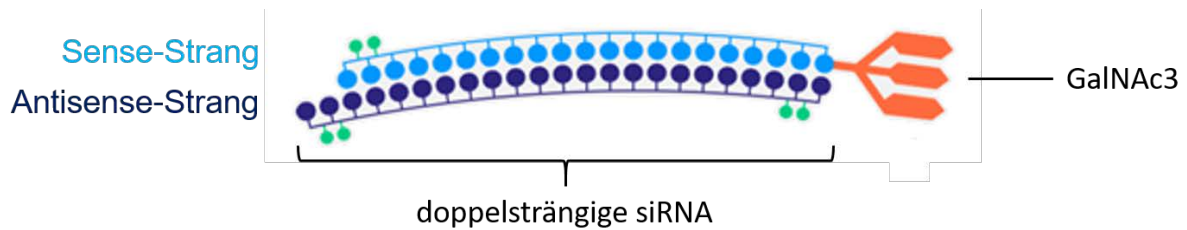
Das Prinzip der RNAi beruht auf kurzen, doppelsträngigen RNA-Molekülen (engl.: small interfering RNA, siRNA). siRNA-Moleküle bestehen in der Regel aus 19 bis 25 Basenpaaren, die in einem Sense- und einem Antisense-Strang angeordnet sind. Der Antisense-Strang der siRNA wird im Zytoplasma der Zelle in einen Enzymkomplex (RNA-Induced Silencing Complex, RISC) eingebaut und bindet anschließend zelleigene Boten-RNA (engl.: messenger-RNA, mRNA), deren Nukleotid-Abfolge komplementär zum Antisense-Strang der siRNA ist (30, 31). In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wird daraufhin die Ziel-mRNA strukturell modifiziert, ihre Translation vorübergehend verhindert oder die mRNA abgebaut, so dass die Synthese des Zielproteins unterbunden wird (32, 33).

### **Wirkmechanismus von Inclisiran**

Inclisiran besteht aus einer synthetisch hergestellten doppelsträngigen siRNA, deren Antisense-Strang komplementär zur mRNA von PCSK9 ist. Der Sense-Strang besitzt 21 Nukleotide und der Antisense-Strang 23 Nukleotide, wodurch das Molekül einen Überhang von 2 Nukleotiden erhält (Abbildung 1).

Zusätzlich besitzt Inclisiran ein kovalent gebundenes „tri-antennäres“ N-Acetylgalactosamin (GalNAc3) (Abbildung 1).

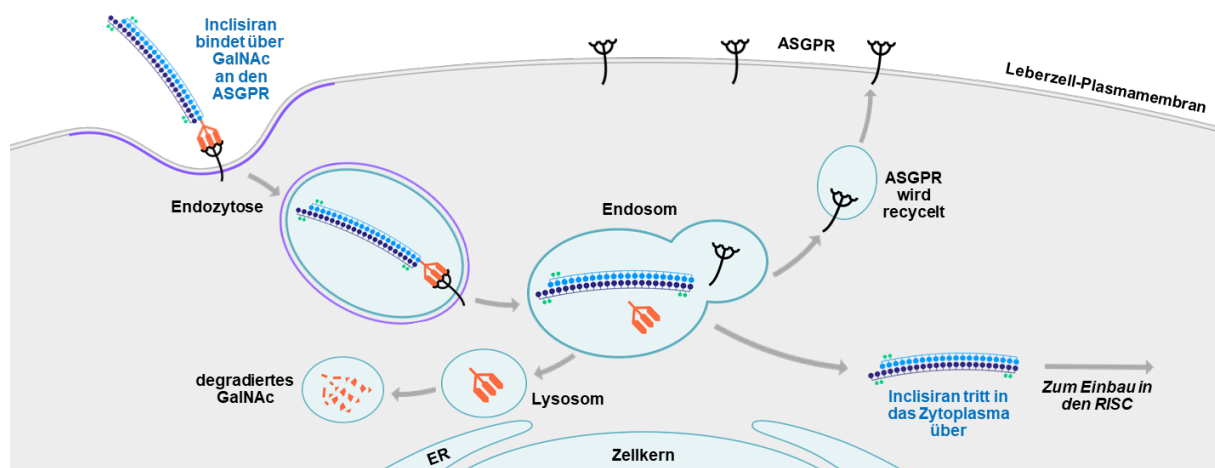




**Abbildung 1: Struktur von Inclisiran.**

GalNAc3, triantennäres N-Acetylgalactosamin; RNA, Ribonukleinsäure; siRNA, small interfering RNA

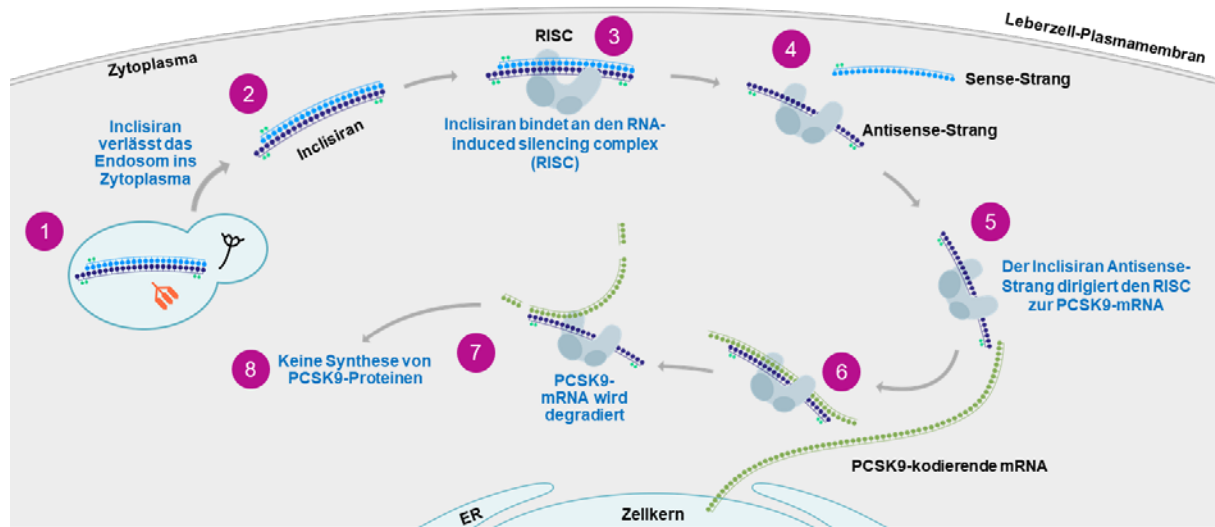
GalNAc3 bindet mit hoher Affinität an den ausschließlich auf Leberzellen vorkommenden Asialoglycoprotein-Rezeptor (ASGPR), und sorgt dafür, dass Inclisiran spezifisch von Leberzellen aufgenommen wird (34, 35) (Abbildung 2). Die Aufnahme erfolgt gemeinsam mit dem gebundenen ASGPR durch Clathrin-vermittelte Endozytose. Nach der Aufnahme wird Inclisiran aus dem entstandenen Endosom ins Zytoplasma der Leberzelle freigesetzt und steht zur Inkorporation in den RISC zur Verfügung (Abbildung 3, ①, ②). Endozytierte ASGPR werden recycelt und wieder zur Zelloberfläche gebracht, so dass sie für eine erneute Bindung zur Verfügung stehen (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Aufnahme von Inclisiran in Leberzellen.**

ASGPR, Asialoglycoprotein-Rezeptor; ER, Endoplasmatisches Retikulum; GalNAc3, triantennäres N-Acetylgalactosamin; RISC, RNA-Induced Silencing Complex; RNA, Ribonukleinsäure

Inclisiran wird anschließend im Zytoplasma der Leberzelle in den RISC eingebaut (Abbildung 3, ③). Dort wird die doppelsträngige siRNA in zwei Einzelstränge aufgespalten, wobei der Sense-Strang freigesetzt wird und der Antisense-Strang im RISC verbleibt (Abbildung 3, ④). Mithilfe des Antisense-Strangs wird der nun aktivierte RISC zur PCSK9-mRNA dirigiert und bindet an diese (Abbildung 3, ⑤, ⑥). Schließlich wird die PCSK9-mRNA enzymatisch abgebaut (Abbildung 3, ⑦), wodurch sie nicht mehr für die Translation in PCSK9-Protein zur Verfügung steht (Abbildung 3, ⑧).



**Abbildung 3: Wirkmechanismus von Inclisiran.**

ER, Endoplasmatisches Retikulum; mRNA, messenger-RNA; PCSK9, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9; RISC, RNA-Induced Silencing Complex; RNA, Ribonukleinsäure

Im Resultat ergibt sich durch die Wirkung von Inclisiran ein stark reduziertes intrazelluläres Level an PCSK9-Enzym in Leberzellen. Dies erhöht die LDLR-Dichte auf der Zelloberfläche und damit die Beseitigung von LDL-C aus dem Blut und führt im Endergebnis zu einer Senkung der LDL-C-Serumkonzentration (33).

Über den beschriebenen Wirkmechanismus ist Inclisiran in der Lage, die LDL-C-Werte im Blut von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die mit maximal tolerierter Statindosis ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, um etwa 40 % zu senken (36). Bei Patienten mit ASCVD oder vergleichbarem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, die trotz maximal tolerierter Statindosis ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, konnte mit Inclisiran in klinischen Phase III-Studien sogar eine durchschnittliche LDL-C-Senkung um 50 % beobachtet werden (37). Verschiedene Effekte tragen zur langen Wirksamkeit von Inclisiran bei: eine gezielte chemische Modifikation des Oligonukleotids, die sowohl die Stabilität des Wirkstoffes selbst erhöht als auch die Halbwertszeit der RISC auf mehrere Wochen verlängert, in denen dieser katalytisch PCSK9-kodierende mRNA abbauen kann, sowie auch die zeitverzögerte Freisetzung der siRNA aus dem Endosom (38, 39).

Aufgrund der langanhaltenden LDL-C-Senkung muss Inclisiran lediglich zweimal im Jahr subkutan injiziert werden. Es erfolgt eine Anwendung zu Beginn der Therapie, erneut nach 3 Monaten und anschließend alle 6 Monate (40, 41). Durch die effektive Wirkung, das lange Anwendungsintervall und das gute Nebenwirkungsprofil besitzt Inclisiran das Potenzial, die Therapieadhärenz, das ASCVD-Risiko und die Lebensqualität von Patienten mit heterozygoter familiärer und nicht-familiärer Hypercholesterinämie sowie mit gemischter Dyslipidämie deutlich zu verbessern.

## 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 <sup>a</sup>
<p>Leqvio<sup>®</sup> wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <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, oder</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.</li> </ul>	nein	09.12.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Inclisiran (41) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (42).

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Für kein weiteres Anwendungsgebiet derzeit zugelassen.	Nicht zutreffend.

*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 Abschnitte 2.1 und 2.2 wurde die Fachinformation zu Inclisiran herangezogen (41). Administrative Angaben zu Inclisiran wurden der Fachinformation und der firmeninternen Produktdatenbank entnommen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Deutschland beruhen auf der Fachinformation von Inclisiran (41) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (42).

## 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. Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online - Ergebnis 23211-0002: Todesursachen in Deutschland (2019). 2020 [Zuletzt aktualisiert 14.12.2020; abgerufen am 14.12.2020]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1607941183691&acceptscookies=false#abreadcrumb>.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. 2018;392(10159):2052-2090.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239.
6. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):236-244.
7. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
8. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. 2015;385(9976):1397-1405.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
10. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) – Herz-und Kreislaufforschung e.V. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. 2020.
11. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017;266:158-166.
12. Fox KM, Tai MH, Kostev K, Hatz M, Qian Y, Laufs U. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(5):380-388.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Ghosh CG, Bandyopadhyay D, Ghosh RK, Mondal S, Herzog E. Effectiveness and Safety of Inclisiran, A Novel Long-Acting RNA Therapeutic Inhibitor of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9. *Am J Cardiol.* 2018;122(7):1272-1277. Epub 2018/08/05.
14. Dyrbus K, Gasior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol.* 2020;14(1):16-27.
15. Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia: focus on therapeutic implications. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions.* 2011;11(3):145-152.
16. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5).
17. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):154-156.
18. Costet P, Krempf M, Cariou B. PCSK9 and LDL cholesterol: unravelling the target to design the bullet. *Trends Biochem Sci.* 2008;33(9):426-434.
19. Page MM, Watts GF. PCSK9 in context: A contemporary review of an important biological target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2018;20(2):270-282. Epub 2017/07/25.
20. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-1272.
21. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S172-177.
22. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):514-523.
23. Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis.* 2007;193(2):445-448.
24. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1888-1898.
25. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126(20):2408-2417.
26. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1891-1900.
27. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1108-1118.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308(23):2497-2506.
29. Hooper AJ, Burnett JR. Anti-PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert opinion on biological therapy*. 2013;13(3):429-435.
30. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001;411(6836):494-498.
31. Elbashir SM, Lendeckel W, Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. *Genes Dev*. 2001;15(2):188-200.
32. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-811.
33. Levin AA. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2019;380(1):57-70. Epub 2019/01/03.
34. Schwartz AL, Fridovich SE, Lodish HF. Kinetics of Internalization and Recycling of the Asialoglycoprotein Receptor in a Hepatoma Cell Line. *The Journal of Biological Chemistry*. 1982;257(8):4230-4237.
35. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*. 2014;136(49):16958-16961.
36. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530.
37. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519.
38. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics - A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4-7. Epub 2017/01/05.
39. Khvorova A, Watts JK. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility. *Nat Biotechnol*. 2017;35(3):238-248.
40. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-1440. Epub 2017/03/18.
41. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 12/2020). 2020.
42. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 09.12.2020 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Leqvio - Inclisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020.