

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.12.2023

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..... | 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 | 13 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 13 |

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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 | 11 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 12 |

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 |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EAS | <i>European Atherosclerosis Society</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| FH | Familiäre Hypercholesterinämie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HDL | <i>High-density lipoprotein</i> |
| HDL-C | HDL-Cholesterin |
| HeFH | Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie |
| HeFH | Homozygote familiäre Hypercholesterinämie |
| IDL | <i>Intermediate-density lipoprotein</i> |
| IgG | Immunglobulin G |
| LDL | <i>Low-density lipoprotein</i> |
| LDL-C | LDL-Cholesterin |
| PCSK9 | Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 |
| 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 0); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 0 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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 |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| 16930238 | EU/1/15/1031/002 | 75 mg | 2 Fertigpens |
| 16930244 | EU/1/15/1031/003 | 75 mg | 6 Fertigpens |
| 16930190 | EU/1/15/1031/008 | 150 mg | 2 Fertigpens |
| 16930215 | EU/1/15/1031/009 | 150 mg | 6 Fertigpens |
| 16936471 | EU/1/15/1031/019 | 300 mg | 1 Fertigpen |
| 16936488 | EU/1/15/1031/020 | 300 mg | 3 Fertigpens |

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.

Mit der Zulassungserweiterung ist der Wirkstoff Alirocumab in Deutschland, begleitend zu einer Diät, zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) 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 (Sanofi 2023).

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 (Parhofer 2016).

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 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 (Goldberg et al. 2011; Hovingh et al. 2013; Nordestgaard et al. 2013). Des Weiteren können Mutationen in den Genen für Apolipoprotein B-100 (Apo B-100) oder Proproteinkonvertase 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 (NCEP 2002; Parhofer 2016) (siehe Modul 3E, Abschnitt 3.2.1, sowie Modul 4E, 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, infolgedessen 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) (Huang et al. 2010).

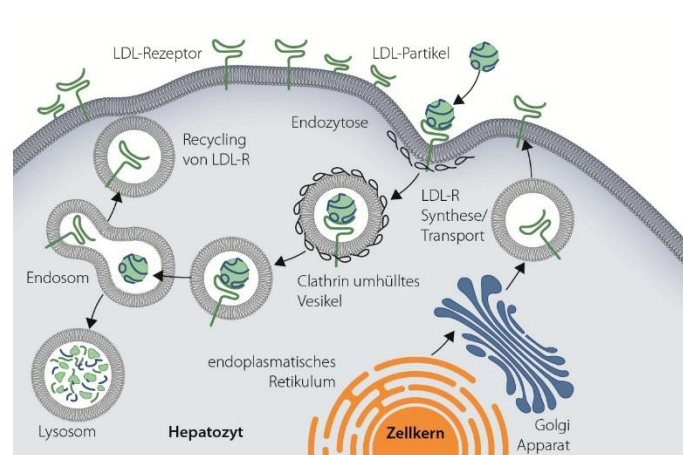


Abbildung 2-1: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt.

(modifiziert nach Lambert et al. (Lambert et al. 2012))

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 (Norata et al. 2014). 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 (Lambert et al. 2009; Lambert et al. 2012; Poirier und Mayer 2013; Seidah et al. 2014). 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).

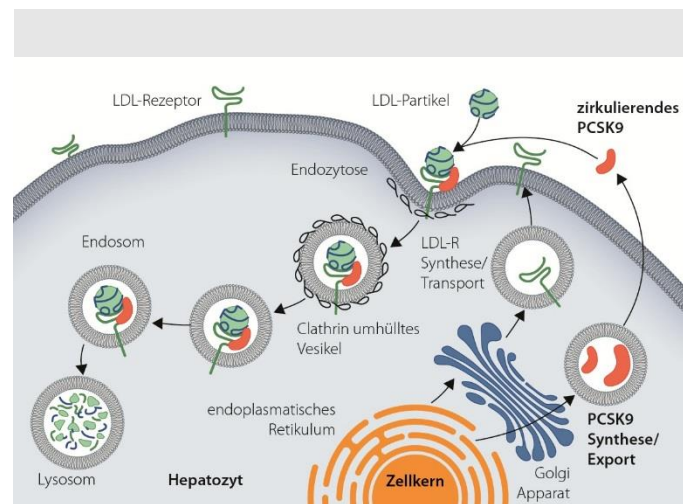


Abbildung 2-2: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors.

(modifiziert nach Lambert et al. (Lambert et al. 2012))

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 (Dubuc et al. 2004; Jeong et al. 2008; Seidah et al. 2014). 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) (EMA 2023).

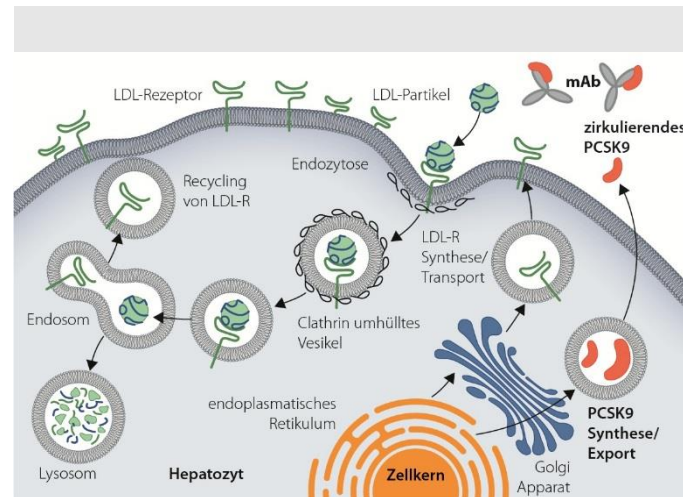


Abbildung 2-3: Alirocumab erhöht die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors und senkt die LDL-C-Konzentration im Blut.

(modifiziert nach Lambert et al. (Lambert et al. 2012))

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) (McKenney et al. 2012). 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.

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.

Alirocumab vermag der Limitation der Statin-induzierten LDL-C-Senkung – hervorgerufen durch die gleichzeitige Erhöhung der PCSK9-Expression – und der anderen Lipidsenker bei kombinierter Anwendung entgegenzuwirken. In Studien bei pädiatrischen Patienten mit HeFH konnte mit Alirocumab eine Senkung des LDL-C zwischen ca. 34 % und 43 % zusätzlich zur LDL-C-senkenden Wirkung der maximal tolerierbaren lipidsenkenden Therapie gezeigt werden (Sanofi 2022). Darüber hinaus belegen Studiendaten bei erwachsenen Patienten, dass die pharmakologische Inhibition von PCSK9 durch den Antikörper Alirocumab bzw. PCSK9

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Inhibitoren insgesamt ebenfalls das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um bis zu 15 % reduziert (Sabatine et al. 2017; Schwartz et al. 2018).

Da Alirocumab im Gegensatz zu Statinen nicht über die Leber verstoffwechselt wird, weist die zusätzliche Gabe von Alirocumab eine gute Verträglichkeit auf. So treten etwa die mit einer Statintherapie assoziierten Muskelbeschwerden bei einer Therapie mit Alirocumab nicht verstärkt auf. Statin-assoziierte Myopathien sind die häufigsten Ursachen für eine Statinintoleranz bei Patienten, die zu einer verringerten Einnahmetreue, zur Einschränkung der Lebensqualität und zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen (Stürzebecher et al. 2022). Alirocumab stellt damit auch für Patienten mit einer Statinunverträglichkeit, eine sinnvolle Therapieoption dar (Stroes et al. 2015).

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 und pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.</p> | nein | 15.11.2023 | E |
| 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 (Sanofi 2023).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| <p><u>Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</u> Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.</p> | 11.03.2019 |
| <p><u>Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> 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 Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.</p> | 23.09.2015 |

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und der Zulassung in Tabelle 2-4 wurden der aktuellen Fachinformation zu Praluent® (Wirkstoff: Alirocumab) entnommen (Sanofi 2023).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die 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. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H., Davignon J., Seidah N. G., Bernier L. und Prat, Annik 2004. *Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 24 (8), S. 1454–1459.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Praluent: EPAR - Product Information.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 03.11.2023.
3. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M., Rader D. J., Robinson J. G., Daniels S. R., Gidding S. S., Ferranti S. D. de, Ito M. K., McGowan M. P., Moriarty P. M., Cromwell W. C., Ross J. L. und Ziajka, Paul E. 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), S. 133–140.
4. Hovingh G. K., Davidson M. H., Kastelein J. J. P. und O'Connor, Anne M. 2013. *Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. European heart journal* 34 (13), S. 962–971.
 5. Huang S., Henry L., Ho Y. K., Pownall H. J. und Rudenko, Gabby 2010. *Mechanism of LDL binding and release probed by structure-based mutagenesis of the LDL receptor. Journal of lipid research* 51 (2), S. 297–308.
 6. Jeong H. J., Lee H.-S., Kim K.-S., Kim Y.-K., Yoon D. und Park, Sahng Wook 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), S. 399–409.
 7. Lambert G., Charlton F., Rye K.-A. und Piper, Derek E. 2009. *Molecular basis of PCSK9 function. Atherosclerosis* 203 (1), S. 1–7.
 8. Lambert G., Sjouke B., Choque B., Kastelein J. J. P. und Hovingh, G. Kees 2012. *The PCSK9 decade. Journal of lipid research* 53 (12), S. 2515–2524.
 9. McKenney J. M., Koren M. J., Kereiakes D. J., Hanotin C., Ferrand A.-C. und Stein, Evan A. 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), S. 2344–2353.
 10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (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), S. 3143–3421.
 11. Norata G. D., Tibolla G. und Catapano, Alberico Luigi 2014. *Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. Annual review of pharmacology and toxicology* 54 (n.a.), S. 273–293.
 12. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Humphries S. E., Ginsberg H. N., Masana L., Descamps O. S., Wiklund O., Hegele R. A., Raal F. J., Defesche J. C., Wiegman A., Santos R. D., Watts G. F., Parhofer K. G., Hovingh G. K., Kovanen P. T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A. L., Kuivenhoven J. A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A. F. H., Stroes E., Taskinen M.-R. und Tybjærg-Hansen, Anne 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), S. 3478-90a.
 13. Parhofer K. G. 2016. *The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. Deutsches Arzteblatt international* 113 (15), S. 261–268.
 14. Poirier S. und Mayer, Gaétan 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 (n.a.), S. 1135–1148.
 15. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Keech A. C., Honarpour N., Wiviott S. D., Murphy S. A., Kuder J. F., Wang H., Liu T., Wasserman S. M., Sever P. S. und Pedersen, Terje R. 2017.

- Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.* The New England journal of medicine 376 (18), S. 1713–1722.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2022. *Clinical Study Report. A randomized, double-blind, placebo-controlled study followed by an open label treatment period to evaluate the efficacy and safety of alirocumab in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia,*
 17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation: Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertipen/Fertigspritze. Stand: November 2023,*
 18. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L., Bittner V. A., Diaz R., Edelberg J. M., Goodman S. G., Hanotin C., Harrington R. A., Jukema J. W., Lecorps G., Mahaffey K. W., Moryusef A., Pordy R., Quintero K., Roe M. T., Sasiela W. J., Tamby J.-F., Tricoci P., White H. D. und Zeiher, Andreas M. 2018. *Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome.* The New England journal of medicine 379 (22), S. 2097–2107.
 19. Seidah N. G., Awan Z., Chrétien M. und Mbikay, Majambu 2014. *PCSK9: a key modulator of cardiovascular health.* Circulation research 114 (6), S. 1022–1036.
 20. Stroes E. S., Thompson P. D., Corsini A., Vladutiu G. D., Raal F. J., Ray K. K., Roden M., Stein E., Tokgözoğlu L., Nordestgaard B. G., Bruckert E., Backer G. de, Krauss R. M., Laufs U., Santos R. D., Hegele R. A., Hovingh G. K., Leiter L. A., Mach F., März W., Newman C. B., Wiklund O., Jacobson T. A., Catapano A. L., Chapman M. J. und Ginsberg, Henry N. 2015. *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management.* European heart journal 36 (17), S. 1012–1022.
 21. Stürzebecher P. E., Schumann F., Kassner U. und Laufs, Ulrich 2022. *Statinintoleranz und statinassoziierte Muskelschmerzen.* Herz 47 (3), S. 204–211.