



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Alirocumab (Neues Anwendungsgebiet:  
Hypercholesterinämie,  $\geq 8$  Jahre bis 17 Jahre)

Vom 6. Juni 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	25
4.	Verfahrensablauf .....	25
5.	Beschluss .....	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	36
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>43</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	43
2.	Bewertungsentscheidung .....	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2	Nutzenbewertung .....	43
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>44</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	52

5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	52
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz .....	77
5.3	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	83
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	87
5.5	Stellungnahme von Dr. Paetow, Prof. Dr. Kieslich, Prof. Dr. Bojunga und der DGFF .....	94
5.6	Stellungnahme von Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen .....	101
5.7	Stellungnahme des vfa .....	106
D.	Anlagen .....	111
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	111
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	121

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Alirocumab (Praluent) wurde am 15. November 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2023 hat Alirocumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers

über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Alirocumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Alirocumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent) gemäß Fachinformation**

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):**

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:

- Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Alirocumab sind zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär) bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren Evolocumab, Atorvastatin (beide ab 10 Jahren), Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Colestyramin als Anionenaustauscher Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer sowie Fenofibrat, Bezafibrat und Gemfibrozil als Fibrat zugelassen.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren vor:
  - Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
    - Evolocumab (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie; Beschluss vom 16. Juni 2022)

- Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III bezüglich Verordnungseinschränkungen von Lipidsenkern in der vorliegenden Indikation sind zu beachten. Gemäß Anlage III Nr. 35 gilt eine Verordnungseinschränkung für verschreibungspflichtige Lipidsenker,
  - ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
  - ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
  - ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.
- Weiterhin bestehen gemäß Anlage III Nr. 35a, 35b und 35c Verordnungseinschränkungen für Evolocumab, Alirocumab bzw. Inclisiran in der vorliegenden Indikation. Demnach sind diese Wirkstoffe jeweils nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden sind. Dies gilt nicht für Patienten:
  - mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder (gilt nur für Evolocumab)
  - mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.
- Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt in der Anlage I: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden – die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder bei 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, durchgeführt werden. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie zusätzlich zur diätetischen Therapie werden laut Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT<sup>2</sup> eine kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Erwachsenen vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für Anionenaustauscher ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte vergleichsweise limitiert.

Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statine-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden.

Mit Evolocumab liegt auch ein Wirkstoff zur Behandlung jener Personen vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Für Evolocumab hat der G-BA mit Beschluss vom 16. Juni 2022 keinen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie festgestellt. Der Wirkstoff hat jedoch bereits Eingang in die Empfehlungen relevanter Leitlinien gefunden. Vor dem Hintergrund, dass neben der LDL-Apherese nun auch eine pharmakologische Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht, wird Evolocumab für Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

---

<sup>2</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.



Fibrate sind im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren nicht ausreichend untersucht.

Zusammenfassend wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe a), eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die maximal tolerierte medikamentöse Therapie kann auch die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen umfassen; es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Lipidsenker, Dosierungen u. Ä.).

Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.

Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b), als zweckmäßige Vergleichstherapie Evolocumab (Kinder ab 10 Jahren) oder die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Bei Patientinnen und Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung vor Studieneinschluss noch nicht ausgeschöpft worden sind, entspricht die Fortführung einer unzureichenden Therapie (einschließlich der Dosierung) im Studienverlauf, sofern die individuell maximal tolerierte medikamentöse Therapie noch nicht ausgeschöpft ist, nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab wie folgt bewertet:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die vorliegenden Fragestellungen keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches schließt der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls aus. Im Dossier werden nur ergänzend die Ergebnisse der Zulassungsstudie EFC14643 dargestellt.

In die randomisierte, kontrollierte Studie EFC14643 wurden Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen, die trotz Statin-Behandlung mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie oder bei Statintoleranz trotz Behandlung mit anderen (nicht statinbasierten) lipidmodifizierenden Therapien unzureichend kontrolliert waren. Die Kinder und Jugendlichen erhielten über 24 Wochen entweder Alirocumab oder Placebo. Die Gabe von Alirocumab erfolgte alle 2 bzw. alle 4 Wochen (Q2W- und Q4W-Kohorte), wobei die 4-wöchentliche Gabe der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Alirocumab entspricht. Im Anschluss folgte eine 80-wöchige offene Behandlungsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Alirocumab erhielten. Insgesamt hatten in der Q4W-Kohorte 8 Patientinnen und Patienten (10 %) eine Statintoleranz. 22 der 71 mit Statin behandelten Patientinnen und Patienten erhielten die maximal tolerierbare Statindosis (31 %), wobei bei 47 Studienteilnehmenden als Begründung, warum keine Intensivierung der Therapie erfolgte „regionale Praxis oder lokale Leitlinie“ angegeben war. Die bei Studieneinschluss bestehende lipidmodifizierende Therapie musste mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis gegeben worden sein und durfte während der doppelblinden Behandlungsphase nicht modifiziert werden. Dosisanpassungen, Neuinitiierung oder Absetzen einer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie waren innerhalb der Studie entsprechend nicht erlaubt. Evolocumab und LDL-Apherese wurden in der Studie nicht verabreicht.

Durch die nicht erlaubte Anpassungsmöglichkeit der lipidmodifizierenden Therapie wird die für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte *maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe* als nicht umgesetzt erachtet. Da in der Studie die als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b) bestimmten Therapieoptionen Evolocumab und LDL-Apherese nicht eingesetzt wurden, ist auch für diese Patientengruppe kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Somit ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellte Zulassungsstudie EFC14643 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung von Alirocumab geeignet. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) als nicht belegt betrachtet.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Alirocumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie entweder 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 bzw. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Vorliegend werden ausschließlich Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren berücksichtigt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind
- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

##### Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer nur ergänzend dargestellte Zulassungsstudie EFC14643 ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Alirocumab für die Patientengruppe a) nicht geeignet, da innerhalb der Studie keine Anpassungsmöglichkeit der lipidmodifizierenden Therapie bestand und die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend nicht umgesetzt wurde. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

##### Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer nur ergänzend dargestellte Zulassungsstudie EFC14643 ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Alirocumab für die Patientengruppe b) nicht geeignet, da Evolocumab und LDL-Apherese in der Studie nicht verabreicht wurden und die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend nicht umgesetzt wurde. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde.

Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen für die Patientengruppen mit Unsicherheiten behaftet. Gemäß Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beschränkt sich die GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatientinnen und -patienten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko der pharmazeutische Unternehmer in die jeweilige Patientenzahl eingeschlossen hat. Zudem ergeben sich Unsicherheiten u.a. aufgrund der fehlenden Beschränkung auf die zugrunde liegende Erkrankung und aufgrund der nicht angemessenen Berücksichtigung der (Nicht-)Ausschöpfung der diätetischen und medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf)

Die Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III für Alirocumab ist zu berücksichtigen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter 150 mg bis 300 mg Alirocumab (alle vier Wochen). Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter, bei denen eine zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich ist, wird die Gabe von 75 mg bis 150 mg (alle zwei Wochen) empfohlen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie vorausgesetzt unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern. Für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie für die vorliegende Patientenpopulation ist die individuelle Verträglichkeit und die ärztliche Maßgabe entscheidend.

Für die Kombination von Alirocumab mit anderen Lipidsenkern außer einem Statin bzw. zusätzlich zu einem Statin wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib sowie der Anionenaustauscher Colestyramin dargestellt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Dosierung für Evolocumab beträgt gemäß Fachinformation grundsätzlich 420 mg monatlich, wobei bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren alternativ eine 14-tägige Applikation von 140 mg möglich ist.

### Medikamentöse lipidsenkende Therapie

#### **HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren**

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie grundsätzlich folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Sie sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 17 Jahren wird beispielhaft Pravastatin für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

#### **Anionenaustauscher (Colestyramin)**

Die Tagesdosis von Colestyramin für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 17 Jahren errechnet sich durch Multiplikation des kindlichen Körpergewichts mit der Dosierung für Erwachsene (Tagesdosis für Erwachsenen: 4 g – 24 g), dividiert durch 70 kg.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus<sup>3</sup> 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines 8-jährigen Kindes: 30,0 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines 10-jährigen Kindes: 37,6 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines 17-jährigen Jugendlichen: 67,2 kg).

#### **Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib)**

Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Ezetimib gibt keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen<sup>4</sup> abgestellt. Diese verweist auf 10 mg Ezetimib pro Tag.

### Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Kinder und Jugendliche, bei denen die medikamentösen und diätetischen Optionen ausgeschöpft worden sind gemäß Patientengruppe b) ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie angezeigt.

Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich bis alle 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich. Die Jahrestherapiekosten für die Durchführung der LDL-Apherese setzen sich zusammen aus einer Sachkostenpauschale (869,20 € – 1 278,23 €) und der Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog GOP 13 620 (17,78 €).

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021: beide, ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>4</sup> <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf> (letzter Zugriff: 18.04.2024)

Behandlungsdauer:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Pravastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich <sup>5</sup>	365,0	1	365,0
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern				
Pravastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

<sup>5</sup> Die Fachinformation von Colestyramin macht keine Angaben zum Behandlungsmodus bei Kindern und Jugendlichen. Das angegebene Intervall entspricht dem in der Fachinformation für Erwachsene vergebenen Modus.

b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Pravastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie				
Evolocumab	In Zyklen, 1 x alle 14 oder 1 x alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Pravastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
LDL-Apherese	In Zyklen, alle 7 – alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1	26,1 – 52,1



Verbrauch:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Alirocumab	75 mg – 150 mg	75 mg – 150 mg	1 x 75 mg - 1 x 150 mg	26,1	26,1 x 75 mg - 26,1 x 150 mg
	oder				
	150 mg – 300 mg	150 mg – 300 mg	1 x 150 mg – 2 x 150 mg	13,0	13 x 150 mg – 26 x 150 mg
Pravastatin	Kinder (8-13 Jahre)				
	10 mg – 20 mg	10 mg – 20 mg	1 x 10 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 20 mg
	Jugendliche ab 14 Jahren				
	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kinder im Alter von 8 Jahren				
	1,7 g – 3,4 g	1,7 g – 10,3 g	2 x 0,7 g – 15 x 0,7 g <sup>6</sup>	365,0	730 x 0,7 g – 5 475 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern					
Pravastatin	Kinder (8-13 Jahre)				
	10 mg – 20 mg	10 mg – 20 mg	1 x 10 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 20 mg
	Jugendliche ab 14 Jahren				

<sup>6</sup> 1 g des Granulats enthält 0,74 g Colestyramin.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kinder im Alter von 8 Jahren				
	1,7 g – 3,4 g	1,7 g – 10,3 g	2 x 0,7 g – 15 x 0,7 g <sup>6</sup>	365,0	730 x 0,7 g – 5 475 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg

b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Alirocumab	75 mg – 150 mg	75 mg – 150 mg	1 x 75 mg – 1 x 150 mg	26,1	26,1 x 75 mg – 26,1 x 150 mg
	oder				
	150 mg – 300 mg	150 mg – 300 mg	1 x 150 mg – 2 x 150 mg	13,0	13 x 150 mg – 26 x 150 mg
Pravastatin	Kinder (8-13 Jahre)				
	10 mg – 20 mg	10 mg – 20 mg	1 x 10 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 20 mg
	Jugendliche ab 14 Jahren				
	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kinder im Alter von 8 Jahren				
	1,7 g – 3,4 g	1,7 g – 10,3 g	2 x 0,7 g – 15 x 0,7 g <sup>6</sup>	365,0	730 x 0,7 g – 5 475 x 0,7 g

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
LDL-Apherese	Nicht zutreffend			26,1 – 52,1	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie					
Evolocumab	140 mg – 420 mg	140 mg – 420 mg	1 x 140 mg – 1 x 420 mg	13,0 – 26,1	26,1 x 140 mg – 13,0 x 420 mg
Pravastatin	Kinder (8-13 Jahre)				
	10 mg – 20 mg	10 mg – 20 mg	1 x 10 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 20 mg
	Jugendliche ab 14 Jahren				
	10 mg – 40 mg	10 mg – 40 mg	1 x 10 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 40 mg
Colestyramin	Kinder im Alter von 8 Jahren				
	1,7 g – 3,4 g	1,7 g – 10,3 g	2 x 0,7 g – 15 x 0,7 g <sup>6</sup>	365,0	730 x 0,7 g – 5 475 x 0,7 g
	Kinder im Alter von 10 Jahren				
	2,2 g – 4,3 g	2,2 g – 12,9 g	3 x 0,7 g – 18 x 0,7 g	365,0	1 095 x 0,7 g – 6 570 x 0,7 g
	Jugendliche im Alter von 17 Jahren				
	3,8 g – 7,7 g	3,8 g – 23,0 g	1 x 4 g – 6 x 4 g	365,0	365 x 4 g – 2 190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
LDL-Apherese	nicht zutreffend			26,1 – 52,1	nicht zutreffend

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Alirocumab 75 mg	6 ILO	1 305,87 €	2,00 €	0,00 €	1 303,87 €
Alirocumab 150 mg	6 ILO	1 305,87 €	2,00 €	0,00 €	1 303,87 €
Colestyramin 0,74 g <sup>7</sup>	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Colestyramin 4 g <sup>7</sup>	100 PSE	66,75 €	2,00 €	4,38 €	60,37 €
Ezetimib 10 mg <sup>7</sup>	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Pravastatin 10 mg <sup>7</sup>	100 TAB	14,77 €	2,00 €	0,27 €	12,50 €
Pravastatin 20 mg <sup>7</sup>	100 TAB	16,95 €	2,00 €	0,45 €	14,50 €
Pravastatin 40 mg <sup>7</sup>	100 TAB	21,71 €	2,00 €	0,82 €	18,89 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € - 1 296,01 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Evolocumab 140 mg	6 PEN	1 305,87 €	2,00 €	71,67 €	1 232,20 €
Evolocumab 420 mg	3 ILO	1 413,76 €	2,00 €	77,65 €	1 334,11 €
Colestyramin 0,74 g <sup>7</sup>	400 GSE	53,38 €	2,00 €	3,33 €	48,05 €
Colestyramin 4 g <sup>7</sup>	100 PSE	66,75 €	2,00 €	4,38 €	60,37 €
Ezetimib 10 mg <sup>7</sup>	100 TAB	29,80 €	2,00 €	1,46 €	26,34 €
Pravastatin 10 mg <sup>7</sup>	100 TAB	14,77 €	2,00 €	0,27 €	12,50 €
Pravastatin 20 mg <sup>7</sup>	100 TAB	16,95 €	2,00 €	0,45 €	14,50 €
Pravastatin 40 mg <sup>7</sup>	100 TAB	21,71 €	2,00 €	0,82 €	18,89 €
LDL-Apherese	Nicht zutreffend				886,98 € - 1 296,01 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

<sup>7</sup> Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung

der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde

ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um andere lipidsenkende Therapien als Statine.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Alirocumab (Praluent); Praluent® 75 mg/150 mg/300 mg Injektionslösung im Fertigpen, Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: November 2023
- Evolocumab (Repatha); Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone; Stand: März 2023

b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um andere lipidsenkende Therapien als Statine.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.



Referenzen:

Fachinformationen zu

- Alirocumab (Praluent); Praluent® 75 mg/150 mg/300 mg Injektionslösung im Fertigpen, Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: November 2023
- Evolocumab (Repatha); Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone; Stand: März 2023

### Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alirocumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alirocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. April 2024; 14. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**5. Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Alirocumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypercholesterinämie, ≥ 8 Jahre bis 17 Jahre)

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 05.07.2024 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Alirocumab gemäß dem Beschluss vom 2. Mai 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Alirocumab**

Beschluss vom: 6. Juni 2024

In Kraft getreten am: 6. Juni 2024

BAnz AT 17.07.2024 B5

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):**

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):**

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:**

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:**

- Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>8</sup>**

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

<sup>8</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-136) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

ca. 950 - 1 170 Patientinnen und Patienten

b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

ca. 8 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf)

Die Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III für Alirocumab ist zu berücksichtigen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Alirocumab als Monotherapie	2 825,05 € - 5 671,83 €
Pravastatin <sup>9</sup>	45,63 € - 68,95 €
Colestyramin	87,69 € - 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €
<i>Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)</i>	
Alirocumab + Pravastatin <sup>9</sup>	2 870,68 € - 5 740,78 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib	2 966,82 € - 5 836,92 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>9</sup> + Colestyramin	2 958,37 € - 7 062,89 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>9</sup> + Colestyramin + Ezetimib	3 054,51 € - 7 159,03 €
<i>Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)</i>	
Alirocumab + Ezetimib	2 921,19 € - 5 767,98 €
Alirocumab + Colestyramin	2 912,74 € - 6 993,94 €
Alirocumab + Colestyramin + Ezetimib	3 008,88 € - 7 090,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Monotherapie</b>	
Pravastatin <sup>9</sup>	45,63 € - 68,95 €
Colestyramin	87,69 € - 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €
<b>Kombinationstherapien</b>	
Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib	141,77 € - 165,09 €
Pravastatin <sup>9</sup> + Colestyramin	133,32 € - 1 391,05 €
Pravastatin <sup>9</sup> + Colestyramin + Ezetimib	229,46 € - 1 487,19 €
Ezetimib + Colestyramin	183,83 € - 1 418,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. Mai 2024)

<sup>9</sup> Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Pravastatin dargestellt.

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Alirocumab als Monotherapie	2 825,05 € - 5 671,83 €
Pravastatin <sup>9</sup>	45,63 € - 68,95 €
Colestyramin	87,69 € - 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €
LDL-Apherese	23 150,18 € - 67 522,12 €
Alirocumab + LDL-Apherese	25 975,23 € - 73 193,95 €
<i>Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese</i>	
Alirocumab + Pravastatin <sup>9</sup> + LDL-Apherese	26 020,86 € - 73 262,90 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin + LDL-Apherese	26 108,55 € - 74 585,00 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib + LDL-Apherese	26 117,00 € - 73 359,04 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	26 204,69 € - 74 681,15 €
<i>Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese</i>	
Alirocumab + Ezetimib + LDL-Apherese	26 071,37 € - 73 290,10 €
Alirocumab + Colestyramin + LDL-Apherese	26 062,92 € - 74 516,06 €
Alirocumab + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	26 159,06 € - 74 612,20 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
Evolocumab als Monotherapie	5 360,07 € - 5 781,14 €
LDL-Apherese als Monotherapie	23 150,18 € - 67 522,12 €
Pravastatin <sup>9</sup>	45,63 € - 68,95 €
Colestyramin	87,69 € - 1 322,10 € <sup>10</sup>
Ezetimib	96,14 €
<i>Evolocumab ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)</i>	
Evolocumab ggf. + Pravastatin <sup>9</sup>	5 405,70 € - 5 850,09 €
Evolocumab ggf. + Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib	5 501,84 € - 5 946,23 €
Evolocumab ggf. + Pravastatin <sup>9</sup> + Colestyramin	5 537,24 € - 7 172,19 €
Evolocumab ggf. + Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib + Colestyramin	5 633,38 € - 7 268,34 €
<i>Evolocumab ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)</i>	

<sup>10</sup> Die Untergrenze für 10-jährige Kinder beträgt 131,54 € und liegt innerhalb der abgebildeten Spanne.



Evolocumab ggf. + Ezetimib	5 456,21 € - 5 877,28 €
Evolocumab ggf. + Colestyramin	5 491,61 € - 7 103,25 €
Evolocumab ggf. + Ezetimib + Colestyramin	5 587,75 € - 7 199,39 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)</i>	
LDL-Apherese ggf. + Pravastatin <sup>9</sup>	23 195,81 € - 67 591,07 €
LDL-Apherese ggf. + Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib	23 291,95 € - 67 687,21 €
LDL-Apherese ggf. + Pravastatin <sup>9</sup> + Colestyramin	23 283,50 € - 68 913,17 €
LDL-Apherese ggf. + Pravastatin <sup>9</sup> + Ezetimib + Colestyramin	23 379,64 € - 69 009,31 €
<i>LDL-Apherese ggf. + begleitende medikamentöse Lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)</i>	
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib	23 246,32 € - 67 618,26 €
LDL-Apherese ggf. + Colestyramin	23 237,87 € - 68 844,22 €
LDL-Apherese ggf. + Ezetimib + Colestyramin	23 334,01 € - 68 940,37 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Alirocumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Alirocumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:**

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Alirocumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

6. Juni 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

Patientengruppe a

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 6. Juni 2024

Patientengruppe b

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 6. Juni 2024

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

**III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
und  
Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Alirocumab  
(neues Anwendungsgebiet: Hypercholesterinämie,  $\geq 8$  Jahre bis 17 Jahre)**

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 05.07.2024 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Alirocumab gemäß dem Beschluss vom 2. Mai 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Alirocumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Prävalent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):

Prävalent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:

- Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

circa 950 bis 1 170 Patientinnen und Patienten

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

circa 8 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf)

Die Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III für Alirocumab ist zu berücksichtigen.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-136), sofern nicht anders indiziert.



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alirocumab als Monotherapie	2 825,05 € – 5 671,83 €
Pravastatin <sup>2</sup>	45,63 € – 68,95 €
Colestyramin	87,69 € – 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin)	
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup>	2 870,68 € – 5 740,78 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib	2 966,82 € – 5 836,92 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin	2 958,37 € – 7 062,89 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin + Ezetimib	3 054,51 € – 7 159,03 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin)	
Alirocumab + Ezetimib	2 921,19 € – 5 767,98 €
Alirocumab + Colestyramin	2 912,74 € – 6 993,94 €
Alirocumab + Colestyramin + Ezetimib	3 008,88 € – 7 090,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Monotherapie	
Pravastatin <sup>2</sup>	45,63 € – 68,95 €
Colestyramin	87,69 € – 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €
Kombinationstherapien	
Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib	141,77 € – 165,09 €
Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin	133,32 € – 1 391,05 €
Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin + Ezetimib	229,46 € – 1 487,19 €
Ezetimib + Colestyramin	183,83 € – 1 418,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024)

- b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alirocumab als Monotherapie	2 825,05 € – 5 671,83 €
Pravastatin <sup>2</sup>	45,63 € – 68,95 €
Colestyramin	87,69 € – 1 322,10 €
Ezetimib	96,14 €
LDL-Apherese	23 150,18 € – 67 522,12 €
Alirocumab + LDL-Apherese	25 975,23 € – 73 193,95 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Statin) inklusive LDL-Apherese	
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + LDL-Apherese	26 020,86 € – 73 262,90 €

<sup>2</sup> Exemplarisch für die Gruppe der Statine wird Pravastatin dargestellt.





Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin + LDL-Apherese	26 108,55 € – 74 585,00 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib + LDL-Apherese	26 117,00 € – 73 359,04 €
Alirocumab + Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	26 204,69 € – 74 681,15 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (außer mit Statin) inklusive LDL-Apherese	
Alirocumab + Ezetimib + LDL-Apherese	26 071,37 € – 73 290,10 €
Alirocumab + Colestyramin + LDL-Apherese	26 062,92 € – 74 516,06 €
Alirocumab + Ezetimib + Colestyramin + LDL-Apherese	26 159,06 € – 74 612,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
Evolocumab als Monotherapie	5 360,07 € – 5 781,14 €
LDL-Apherese als Monotherapie	23 150,18 € – 67 522,12 €
Pravastatin <sup>2</sup>	45,63 € – 68,95 €
Colestyramin	87,69 € – 1 322,10 € <sup>3</sup>
Ezetimib	96,14 €
Evolocumab gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)	
Evolocumab gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup>	5 405,70 € – 5 850,09 €
Evolocumab gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib	5 501,84 € – 5 946,23 €
Evolocumab gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin	5 537,24 € – 7 172,19 €
Evolocumab gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib + Colestyramin	5 633,38 € – 7 268,34 €
Evolocumab gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
Evolocumab gegebenenfalls + Ezetimib	5 456,21 € – 5 877,28 €
Evolocumab gegebenenfalls + Colestyramin	5 491,61 € – 7 103,25 €
Evolocumab gegebenenfalls + Ezetimib + Colestyramin	5 587,75 € – 7 199,39 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (inklusive mit Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup>	23 195,81 € – 67 591,07 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib	23 291,95 € – 67 687,21 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup> + Colestyramin	23 283,50 € – 68 913,17 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Pravastatin <sup>2</sup> + Ezetimib + Colestyramin	23 379,64 € – 69 009,31 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie (außer mit Statin)	
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib	23 246,32 € – 67 618,26 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Colestyramin	23 237,87 € – 68 844,22 €
LDL-Apherese gegebenenfalls + Ezetimib + Colestyramin	23 334,01 € – 68 940,37 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>3</sup> Die Untergrenze für 10-jährige Kinder beträgt 131,54 Euro und liegt innerhalb der abgebildeten Spanne.





5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Alirocumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Alirocumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## II.

In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Alirocumab

Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom

6. Juni 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

Patientengruppe a

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Geltungsdauer der Benennung (seit ... beziehungsweise von ... bis)

Seit 6. Juni 2024

Patientengruppe b

Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Evolocumab (Repatha) [ab 10 Jahren]

Geltungsdauer der Benennung (seit ... beziehungsweise von ... bis)

Seit 6. Juni 2024

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“



III.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Alirocumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypercholesterinämie, ≥ 8 Jahre bis 17 Jahre) - Ge



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypercholesterinämie, ≥ 8 Jahre bis 17 Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Alirocumab
- **Handelsname:** Praluent
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypercholesterinämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1000)

#### Modul 1

(PDF 378,88 kB)

#### Modul 2

(PDF 507,84 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,14 MB)

#### Modul 4

(PDF 2,70 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 795,21 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Alirocumab (Praluent)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1036/>

15.03.2024 - Seite 1 von 4

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

- 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:

- maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern

**b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab:

- Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Stand der Information: Dezember 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 636,64 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 159,12 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2024
  - Mündliche Anhörung: 22.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Alirocumab - 2023-12-15-D-1000*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.11.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2024 um 14:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Alirocumab**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.04.2024
Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz, Technische Universität München	24.03.2024
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	04.04.2024
Amgen GmbH	04.04.2024
Dr. Paetow, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt/Main gemeinsam mit Prof. Dr. Kieslich, Prof. Dr. Bojunga und der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e. V. (DGFF)	04.04.2024
Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen Charité - Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik für Endokrinologie u. Stoffwechsel Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel u. AG Biologie des Alterns	06.04.2024
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	05.04.2024

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Herr Dr. Bornholdt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Look	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz, Technische Universität München</b>						
Frau Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz	nein	ja	ja	ja	nein	nein
<b>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</b>						
Frau Bilgeri	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Claes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Amgen GmbH</b>						
Frau Stein	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frau Dr. Zielinski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Paetow, Universitätsklinikum Frankfurt/Main mit Prof. Dr. Kieslich, Prof. Dr. Bojunga und DGFF						
-	-	-	-	-	-	-
Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen, Charité - Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik für Endokrinologie u. Stoffwechsel						
Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04. April 2024
Stellungnahme zu	Alirocumab (Praluent)
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung (IQWiG-Bericht Nr.1746) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Praluent (Alirocumab) für das folgende Anwendungsgebiet (AWG): „Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nichtfamiliäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die Low-density Lipoprotein (LDL)-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</li><li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind“ (Sanofi 2023).</li></ul> <p><b>Inhalt der Stellungnahme:</b></p> <p><b>Teil 1:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Einleitung zur Stellungnahme</li><li>2. Evolocumab ist nicht Bestandteil der Zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für Alirocumab</li><li>3. Ausschluss von Evolocumab (Repatha®) als Kombinationspartner</li></ol>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Notwendigkeit einer Anpassung der Verordnungseinschränkung von Alirocumab</p> <p>5. Fazit</p> <p><b>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</b></p> <p><b>1. Einleitung zur Stellungnahme:</b></p> <p><b>Erkrankung und therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Patienten mit HeFH weisen bedingt durch die genetische Prädisposition bereits ab Geburt erhöhte LDL-C-Werte auf, die um den Faktor sechs höher sind als bei Patienten mit erworbener nicht-familiärer Hypercholesterinämie (Benn 2012). Die Senkung des LDL-C-Wertes ist seitens der Fachgesellschaften und klinischen Experten als zentrales Therapieziel zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse anerkannt (DGK 2019).</p> <p>Als medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-C-Wertes bei pädiatrischen Patienten stehen verschiedene Statinpräparate zur Verfügung. Dabei sind unter anderem Pravastatin ab 8 Jahren, Fluvastatin ab 9 Jahren und Atorvastatin und Rosuvastatin ab 10 Jahren zugelassen. Spezifische Empfehlungen für einzelne Wirkstoffe liegen für Kinder nicht vor (DGK 2019; Mach 2020; Schmidt 2020). Außerdem steht zur Behandlung der HeFH bei Kindern und Jugendlichen der Wirkstoff Evolocumab seit dem 26.11.2021 zur Verfügung. Eine klare Definition der Therapieeskalation im vorliegenden AWG bei Kindern wird weder in den Fachinformationen noch in den Leitlinien genannt.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, sind bislang die weiteren verfügbaren Therapieoptionen äußerst limitiert. Gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellt die Lipidapherese als „ultima ratio“ zur Senkung der LDL-C-Werte die einzige nachweislich wirksame Therapieoption für diese pädiatrischen Patienten dar.</p> <p>Mit dem Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitor Alirocumab steht eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die unmittelbar dazu beiträgt, spätere atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu verhindern (Ginsberg 2016). Für therapierefraktäre pädiatrische Patienten stellt Alirocumab darüber hinaus eine einfach handhabbare medikamentöse Therapie dar.</p> <p><b>Dossierbewertung</b></p> <p>Zur Bestimmung der ZVT im vorliegenden AWG von Alirocumab wurde von Sanofi kein Beratungsgespräch mit dem G-BA in Anspruch genommen. Gemäß des pädiatrischen Moduls 3A von Evolocumab im AWG HeFH, 10 bis 17 Jahre, und der zugehörigen ZVT-Synopse des G-BA, wurde das AWG von Alirocumab in zwei Teilpopulationen E1 und E2 unterteilt und die jeweilige ZVT festgelegt (Tabelle 1) (G-BA 2021).</p> <p>Tabelle 1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Dossier zur Nutzenbewertung von Alirocumab (HeFH bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen)</p>	
Anwendungsgebiet	

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
E1	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung <b>nicht</b> ausgeschöpft wurden	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptions-hemmern und Anionenaustauschern	
E2	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
<p>HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie  a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>			
<p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer lipidmodifizierenden Therapie (LMT), zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren</p>			



Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit HeFH gegenüber den Therapieoptionen der ZVT wird ein Zusatznutzen nicht abgeleitet und nicht beansprucht.</p> <p>Der medizinische Nutzen von Alirocumab wurde mit der Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission mit der pivotalen, multinationalen, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III EFC14643 Studie dargelegt.</p> <p>Der medizinische Nutzen zeigte sich insbesondere in:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Einer wirksamen Kontrolle des LDL-C-Werts, welches ein wesentliches Therapieziel in dieser Patientenpopulation darstellt.</li><li>- Einem ausgewogenen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.</li></ul> <p>Eine Herleitung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber den Therapieoptionen der ZVT ist nicht möglich, da keine RCT im AWG identifiziert werden konnte, die Alirocumab mit den aktuellen Therapieoptionen der ZVT vergleicht. Auch ein indirekter Vergleich war nicht möglich.</p> <p><b>2. Evolocumab ist nicht Bestandteil der ZVT für Alirocumab:</b></p> <p>Aus Sicht von Sanofi lautet die ZVT für die beiden Teilanwendungsgebiete wie folgt (siehe Tabelle 1):</p>	<p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die vorliegenden Fragestellungen keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches schließt der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls aus. Im Dossier werden nur ergänzend die Ergebnisse der Zulassungsstudie EFC14643 dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>E1) Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.</li> </ul> <p>E2) Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie</li> </ul> <p>Dies weicht von der ZVT-Bestimmung des G-BA ab. Der G-BA hat gemäß Dossierbewertung (IQWiG-Bericht Nr.1746) im vorliegenden AWG von Alirocumab die ZVT wie folgt festgelegt (Tabelle 2):</p> <p>Tabelle 2: Festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA gemäß Dossierbewertung (IQWiG-Bericht Nr.1746)</p> <table border="1" data-bbox="163 1158 1104 1378"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1158 297 1251">Fragestellung</th> <th data-bbox="297 1158 701 1251">Indikation</th> <th data-bbox="701 1158 1104 1251">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 1251 297 1378">1</td> <td data-bbox="297 1251 701 1378">Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH<sup>a</sup>, bei denen diätetische und</td> <td data-bbox="701 1251 1104 1378">Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH <sup>a</sup> , bei denen diätetische und	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH <sup>a</sup> , bei denen diätetische und	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe					

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	
2	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH <sup>a</sup> , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab <sup>b</sup> (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese <sup>c</sup> (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	
<p>a. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind (Sanofi 2023).</p> <p>b. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III (G-BA 2023) sind zu beachten.</p> <p>c. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen (G-BA 2022a)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin</p>			

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Teilpopulation E1 stimmt Sanofi der vom G-BA bestimmten ZVT zu (siehe Tabelle 1).</p> <p>Für die Teilpopulation E2 wird, abweichend von der durch den G-BA bestimmten ZVT (siehe Tabelle 2), Evolocumab nicht als ZVT-Option im AWG der pädiatrischen HeFH-Patienten eingeschlossen. Im Beschluss zu Evolocumab vom 16.06.2022 wurde vom G-BA kein Zusatznutzen im AWG HeFH, 10-17 Jahre anerkannt. Als Begründung dafür, dass bei der Bewertung von Evolocumab im AWG HeFH kein Zusatznutzen belegt werden konnte, führt der G-BA u.a. an, dass keine Daten und somit keine Evidenz vorgelegt wurden. Daher ist Evolocumab nicht Bestandteil der ZVT im AWG von Alirocumab bei pädiatrischen Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 Jahren.</p> <p>Darüber hinaus wird Evolocumab in der für dieses Therapiegebiet aktuellsten und damit dem wissenschaftlichen Stand entsprechenden Leitlinie, der Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), nicht für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren empfohlen (DGK 2019).</p> <p>Bei Kindern ist die Belastung durch Arzneimittelgabe generell so niedrig wie möglich zu halten, um die Adhärenz zu sichern. Dies bedeutet in der vorliegenden Behandlungssituation in der Regel, dass die Darreichungsformen mit dem längsten Dosisintervall genutzt werden, d.h. die Monatsdosierungen - Praluent 300 mg oder Evolocumab 420 mg</p>	<p>Mit Evolocumab liegt auch ein Wirkstoff zur Behandlung jener Personen vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Für Evolocumab hat der G-BA mit Beschluss vom 16. Juni 2022 keinen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie festgestellt. Der Wirkstoff hat jedoch bereits Eingang in die Empfehlungen relevanter Leitlinien gefunden. Vor dem Hintergrund, dass neben der LDL-Apherese nun auch eine pharmakologische Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht, wird Evolocumab für Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Amgen 2023; Sanofi 2023). Die Injektion der Alirocumab-300-mg-Dosis erfolgt zügig und damit möglichst kindgerecht über einen Fertigpen. Im Unterschied dazu erfolgt die Anwendung der Evolocumab-420-mg-Dosis über einen automatischen Minidosierer, der mittels einer Klebefläche an der betreffenden Hautstelle befestigt werden muss. Die Injektion dauert dann ca. 5 Minuten, in denen nur mäßige körperliche Aktivität möglich ist und die für Kinder schwierig sein kann (Amgen 2021b).</p> <p>Zusammenfassend wird Evolocumab für die Teilpopulation E2 nicht als Teil der ZVT gesehen, da kein Zusatznutzen durch den G-BA anerkannt wurde, dieser PCSK-9 Inhibitor nicht in den Leitlinien, welche für den deutschen Versorgungskontext relevant sind, für die vorliegende Population empfohlen wird und sich die Applikationsarten von Alirocumab und Evolocumab im Hinblick auf eine möglichst kindgerechte Anwendung zugunsten von Alirocumab unterscheiden.</p> <p><b>3. Ausschluss von Evolocumab (Repatha®) als Kombinationspartner:</b></p> <p>Alirocumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an PCSK9 bindet (Sanofi 2023). Evolocumab, als monoklonaler Antikörper, der ebenfalls selektiv an PCSK9 bindet, scheidet daher als Kombinationspartner für Alirocumab aus (Amgen 2023). Eine gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, insbesondere monoklonalen Antikörpern mit gleichem Wirkmechanismus ist grundsätzlich nicht zielführend, da keine synergistischen oder zusätzlichen Effekte zu erwarten sind. Dies wird auch in den medizinischen Leitlinien reflektiert, die jeweils nur ein gegen</p>	<p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PCSK9 gerichtetes Arzneimittel empfehlen, aber keine Kombinationstherapien.</p> <p>Im Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Evolocumab wird in den klinischen Studien ebenfalls nur Ezetimib als lipidsenkende Kombinationstherapie untersucht (Amgen 2023).</p> <p>Die Benennung von Evolocumab als Kombinationspartner von Alirocumab und umgekehrt sollte aus arzneimittelrechtlichen und medizinischen Gründen unterbleiben.</p> <p><b>4. Notwendigkeit einer Anpassung der Verordnungseinschränkung von Alirocumab:</b></p> <p>Die Verordnungsfähigkeit von Alirocumab ist durch einen Beschluss des G-BA eingeschränkt. So ist Alirocumab nur bei Patienten mit therapierefraktären Verläufen verordnungsfähig, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Dabei kommen nur Patienten mit einer gesicherten vaskulären Erkrankung sowie weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie (G-BA 2023). Die</p>	<p>Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen (G-BA 2023). Mit der Indikationserweiterung von Alirocumab auf Kinder und Jugendliche im Alter von 8 Jahren und älter schließt die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab nach Ansicht von Sanofi entsprechend der Verordnungseinschränkung von Evolocumab ebenfalls Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie ein (G-BA 2023; Sanofi 2023). Die Indikationserweiterung von Alirocumab umfasst bereits Kinder und Jugendliche im Alter von 8 Jahren und älter, während Evolocumab erst für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren indiziert ist. Dies unterstreicht nochmals die Notwendigkeit einer Anpassung der Verordnungseinschränkung von Alirocumab mit dem Einschluss von Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie (Amgen 2023; Sanofi 2023).</p> <p>Die Voraussetzungen zur Anpassung der Verordnungseinschränkung von Alirocumab entsprechend der Verordnungseinschränkung von Evolocumab ist mit der Indikationserweiterung auf Kinder und Jugendliche im Alter von 8 Jahren und älter gegeben. Eine Anpassung der</p>	<p>Es ist geplant Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker) wie folgt zu ändern:</p> <p>In Nummer 35b wird in der linken Spalte im letzten Satz nach der Angabe „Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie“ die Angabe „, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie“ eingefügt.</p> <p>Ein entsprechendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wurde am 7. Mai 2024 eingeleitet.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verordnungseinschränkung von Alirocumab durch den G-BA sieht Sanofi daher als angebracht an.</p> <p><b>5. Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau wird bei der Nutzenbewertung von Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer LMT, zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit HeFH gegenüber den Therapieoptionen der ZVT kein Zusatznutzen abgeleitet und beansprucht. Eine Herleitung des Zusatznutzens von Alirocumab für die AWG E1 und E2 gegenüber den Therapieoptionen der ZVT ist nicht möglich, da keine RCT im AWG identifiziert werden konnte, die Alirocumab mit den aktuellen Therapieoptionen der ZVT vergleicht. Auch ein indirekter Vergleich war nicht möglich.</p> <p>Ungeachtet dessen zeigt Alirocumab einen medizinischen Nutzen, welcher durch die Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt wurde, anhand der Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen / Sicherheit. Die Therapie mit Alirocumab ermöglicht eine wirksame Kontrolle des LDL-C-Werts, welches ein wesentliches Therapieziel in dieser Patientenpopulation darstellt und zeigt ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.</p>	<p>Durch die nicht erlaubte Anpassungsmöglichkeit der lipidmodifizierenden Therapie wird die für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte <i>maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe</i> als nicht umgesetzt erachtet. Da in der Studie die als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b) bestimmten Therapieoptionen Evolocumab und LDL-Apherese nicht eingesetzt wurden, ist auch für diese Patientengruppe kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>Somit ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellte Zulassungsstudie EFC14643 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung von Alirocumab geeignet. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) als nicht belegt betrachtet.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6	<p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt, da u.a. die bestehende unzureichende lipidmodifizierende Therapie nicht angepasst werden durfte und somit eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe (entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1) nicht eingesetzt wurde. Nach Ansicht des IQWiG sei zudem nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung von Alirocumab eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten, da ein Großteil der Patientinnen und Patienten aufgrund regionaler Praxis oder lokaler Leitlinien keine Intensivierung der Statintherapie erhielt.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Aus Sicht von Sanofi erfüllen die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie EFC14643 die Anforderungen an das AWG, was ebenfalls durch die EMA mit der Zulassung von Alirocumab im AWG bestätigt wurde. Die maximal tolerierbare Statindosis ist</p>	<p>Die Kinder und Jugendlichen erhielten über 24 Wochen entweder Alirocumab oder Placebo. Die Gabe von Alirocumab erfolgte alle 2 bzw. alle 4 Wochen (Q2W- und Q4W-Kohorte), wobei die 4-wöchentliche Gabe der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Alirocumab entspricht. Im Anschluss folgte eine 80-wöchige</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>länderspezifisch unterschiedlich, patientenindividuell und muss im Versorgungskontext betrachtet werden. Da es sich bei der Studie EFC14643 um eine internationale Zulassungsstudie handelt, wurden aus Sicht von Sanofi die Anforderungen an eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis im AWG erfüllt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p>	<p>offene Behandlungsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Alirocumab erhielten. Insgesamt hatten in der Q4W-Kohorte 8 Patientinnen und Patienten (10 %) eine Statintoleranz. 22 der 71 mit Statin behandelten Patientinnen und Patienten erhielten die maximal tolerierbare Statindosis (31 %), wobei bei 47 Studienteilnehmenden als Begründung, warum keine Intensivierung der Therapie erfolgte „regionale Praxis oder lokale Leitlinie“ angegeben war.</p> <p>Durch die nicht erlaubte Anpassungsmöglichkeit der lipidmodifizierenden Therapie wird die für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe als nicht umgesetzt erachtet.</p>
S. I.13	<p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die doppelblinde Behandlungsdauer der Studie lediglich 24 Wochen beträgt. Die Behandlung mit Alirocumab dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können, ist daher nach Ansicht des IQWiG eine längere kontrollierte</p>	

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsphase als die von Sanofi in den Einschlusskriterien festgelegten 3 Monate bzw. in der Studie EFC14643 erfolgten 24 Wochen notwendig.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Zulassungsstudie EFC14643 schließt Kinder und Jugendliche im Alter von 8 Jahren und älter mit HeFH ein. Pädiatrische Populationen sind besonders vulnerabel, weshalb in der Arzneimittelzulassung besondere Bestimmungen für diese vorgesehen sind. Die ICH E11(R1) „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population“ der EMA legt in den ethischen Erwägungen dar, dass ein grundlegendes Prinzip in der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung verlangt, dass Kinder nicht in eine klinische Studie aufgenommen werden sollten, es sei denn, dies ist für den Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Gesundheit und Behandlung dieser spezifischen pädiatrischen Population unumgänglich (EMA 2018). Wenn klinische Studien erforderlich sind, um Informationen zu erhalten, die für die Verwendung eines Arzneimittels relevant sind, sollten solche Studien in pädiatrischen Bevölkerungsgruppen durchgeführt werden, die an der Krankheit oder dem Zustand leiden</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und für die das Prüfpräparat bestimmt ist, es sei denn, eine Ausnahme ist gerechtfertigt. Ohne die Aussicht auf einen direkten klinischen Nutzen einer experimentellen Intervention oder eines experimentellen Verfahrens müssen die vorhersehbaren Risiken und Belastungen, denen pädiatrische Teilnehmer ausgesetzt wären, gering sein, d.h. vergleichbar mit den Risiken und Belastungen, die bei ihrer klinischen Routineversorgung auftreten. Auch die Belastung durch studienbezogene Aktivitäten sollte minimiert werden. Experimentelle Interventionen oder Verfahren, die ein mehr als geringes Risiko für die Teilnehmer darstellen, müssen eine ausreichende Aussicht auf einen klinischen Nutzen bieten, um die Exposition einer pädiatrischen Bevölkerungsgruppe gegenüber einem solchen Risiko zu rechtfertigen oder aufzuwiegen. Ebenso muss das Gleichgewicht zwischen Risiko und erwartetem klinischen Nutzen mindestens vergleichbar sein mit den verfügbaren alternativen Behandlungsmethoden, sodass das Kind durch die Einschreibung in die Forschungsstudie nicht benachteiligt wird. Es sollte die begründete Erwartung bestehen, dass das aus der klinischen Studie resultierende Wissen zur Gesundheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe beitragen wird (EMA 2018). Aufgrund der in der Zulassungsstudie EFC14643 eingeschlossenen besonders vulnerablen pädiatrischen Population von Kindern und</p>	

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter und den dargelegten besonderen Bestimmungen in der Arzneimittelzulassung mit pädiatrischen Patienten, sieht Sanofi eine doppelblinde Behandlungsdauer der Studie von 24 Wochen als ausreichend an, um die Belastung durch studienbezogene Aktivitäten in der pädiatrischen Population zu minimieren.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p>	
S. II.7 – II.13	<p><b>Anmerkung des IQWiG:</b> Das IQWiG merkt an, dass sich die Herleitung der Patientenzahlen größtenteils auf die Herleitung im vorangegangenen Verfahren von Evolocumab aus dem Jahr 2022 (Amgen 2021a; IQWiG 2022) im ähnlichen AWG stützt. Die darin beschriebenen methodischen Unklarheiten bleiben aus Sicht des IQWiG unverändert bestehen. Folglich ist die Angabe von Sanofi zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Herleitung mit Unsicherheit behaftet.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme:</b> Sanofi weist darauf hin, dass die Herleitung im vorangegangenen Verfahren von Evolocumab aus dem Jahr 2022 (Amgen 2021a; IQWiG 2022) im ähnlichen AWG vom G-BA trotz methodischer Unsicherheiten akzeptiert und bestätigt wurde (G-BA 2022b). Daher ist die dargestellte Herleitung der Patienten und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus Sicht von Sanofi in der Gesamtschau plausibel.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen für die Patientengruppen mit Unsicherheiten behaftet. Gemäß Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beschränkt sich die GKV Zielpopulation auf Hochrisikopatientinnen und -patienten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko der pharmazeutische Unternehmer in die jeweilige Patientenzahl eingeschlossen hat. Zudem ergeben sich Unsicherheiten u.a. aufgrund der fehlenden Beschränkung auf die zugrunde liegende Erkrankung und aufgrund der nicht angemessenen Berücksichtigung der (Nicht-)Ausschöpfung der diätetischen und medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung.</p>
S. II.14	<p><b>Anmerkung des IQWiG:</b> Das IQWiG merkt an, dass für Fragestellung 2 die Behandlungsdauer, der Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für die LDL-Apherese angegeben wurden, sodass die entsprechenden Angaben für Evolocumab fehlen.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Wie bereits in Teil 1 der vorliegenden Stellungnahme aufgeführt, sieht Sanofi Evolocumab nicht als Teil der ZVT im AWG von Alirocumab bei pädiatrischen Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 Jahren an, da im Beschluss zu Evolocumab vom 16.06.2022 kein Zusatznutzen vom G-BA im AWG HeFH, 10-17 Jahre anerkannt wurde. Daher sind die Angaben der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie der Kosten für Evolocumab aus Sicht von Sanofi für Fragestellung 2 nicht relevant.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für Evolocumab sind keine Kosten zu berücksichtigen, da Evolocumab aus Sicht von Sanofi nicht Bestandteil der ZVT für Fragestellung 2 ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.16 - II.18	<p><b>Anmerkung des IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass Sanofi für Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin keinen Herstellerrabatt veranschlagt. Bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, ergeben sich niedrigere Kosten als von Sanofi angegeben. Aus Sicht des IQWiG liegen die von Sanofi für Atorvastatin ausgewiesenen Arzneimittelkosten trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der unteren Grenze in einer plausiblen Größenordnung, und die obere Grenze ist im Vergleich zur Veranschlagung dieses Rabatts überschätzt. Die von Sanofi ausgewiesenen Arzneimittelkosten für Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin liegen trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in einer plausiblen Größenordnung.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Für die Festbetragsarzneimittel wurde ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 Euro der 10 %ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich</p>



Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach § 130a Abs. 3b SGB V ausschließlich für die Wirkstoffe abgezogen, bei denen der Herstellerrabatt für festbetragsgeregelte Arzneimittel in der Realität tatsächlich anfällt. In der Gesamtschau liegen die ausgewiesenen Arzneimittelkosten auf Basis des Festbetrags aus Sicht von Sanofi in einer plausiblen Größenordnung.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Herstellerrabatte sind nur bei den Festbetragsarzneimitteln zu berücksichtigen, bei denen sie in der Realität anfallen.</p>	<p>vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.</p>
S. II.17	<p><b>Anmerkung des IQWiG:</b> Das IQWiG merkt an, dass sich bei der Berechnung der Anzahl der Zyklen gemäß den Angaben der Fachinformation und auf 1 Nachkommastelle gerundet, basierend auf 13,0 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient, höhere Arzneimittelkosten als von Sanofi angegeben, ergeben.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ergibt sich für Alirocumab (Praluent®) gemäß Fachinformation für Patienten &lt; 50 kg eine Gabe von 150 mg (1x150 mg Fertigpen) alle vier Wochen (monatlich) und für Patienten ≥ 50 kg eine Gabe von 300 mg (2x150 mg Fertigpens) alle vier Wochen (monatlich) (Sanofi 2023). Da Alirocumab und weitere PCSK9-Inhibitoren in der Versorgungspraxis üblicherweise monatlich und nicht alle vier Wochen gegeben werden, ergibt sich damit eine Anzahl von 12 Behandlungszyklen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es sind 12 Behandlungen pro Patient pro Jahr anzusetzen.</p>	<p>Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten sind die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation. Die für Alirocumab in der Fachinformation empfohlene vierwöchentliche Verabreichung führt demnach zu 13 Behandlungstagen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Amgen GmbH (Amgen) 2021a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Evolocumab (Repatha®): Modul 3 A Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer familiären heterozygoten Hypercholesterinämie (HeFH)*. Stand: 21.12.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5366/2021\\_12\\_21\\_Modul3A\\_Evolocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5366/2021_12_21_Modul3A_Evolocumab.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
2. Amgen GmbH (Amgen) 2021b. *Gebrauchsinformation: Information für Anwender Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigen Evolocumab: Stand: November 2021*. Verfügbar unter: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/494/repatha-gebrauchsinformation.pdf>, abgerufen am: 20.03.2024.
3. Amgen GmbH (Amgen) 2023. *Fachinformation: Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Stand: März 2023*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 20.03.2024.
4. Benn M., Watts G. F., Tybjaerg-Hansen A. et al. 2012. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 97 (11), S. 3956–3964.
5. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) 2019. *ESC/EAS Pocket Guidelines. Version 2019. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien*. Verfügbar unter: [https://leitlinien.dgk.org/files/19\\_2019\\_pocket\\_leitlinien\\_dyslipidaemien.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
6. European Medicines Agency (EMA) 2018. *ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population: EMA/CPMP/ICH/2711/199*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf), abgerufen am: 19.03.2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2020-B-393 Evolocumab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5371/2022-01-01\\_Informationen-zVT\\_Evolocumab-D-758.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5371/2022-01-01_Informationen-zVT_Evolocumab-D-758.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>, abgerufen am: 25.03.2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre): Vom: 16. Juni 2022*. Verfügbar unter:

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_D-758\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-758_TrG.pdf), abgerufen am: 02.11.2023.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen\\_2023-11-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2023-11-11.pdf), abgerufen am: 20.03.2024.
11. Ginsberg H. N., Rader D. J., Raal F. J. et al. 2016. *Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher*. *Cardiovascular drugs and therapy* 30 (5), S. 473–483.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Evolocumab (familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 22.03.2022*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a21-171\\_evolocumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-171_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf), abgerufen am: 20.03.2024.
13. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. 2020. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. *European heart journal* 41 (1), S. 111–188.
14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation: Praluent® 75 mg/150 mg/300 mg Injektionslösung im Fertigen Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: November 2023*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 20.03.2024.
15. Schmidt N., Klose G., Schatz U. et al. 2020. *Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland*. *Aktuelle Kardiologie* 9 (04), S. 363–369.

## 5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz

Datum	04.04.2024
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Alirocumab - 2023-12-15-D-1000
Stellungnahme von	Univ. Prof. Dr. med. Renate Oberhoffer-Fritz

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Dossierbewertung A 23- 136 zu o.g. Vorgang kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zu dem Schluss, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) ergebe und ein Zusatznutzen damit nicht belegt sei.</p> <p>Es wird konstatiert, die vom Pharmaunternehmen (PU) dargestellte Studie EFC14643 sei nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab geeignet, da auf ihrer Grundlage kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sei.</p> <p>Diese ist festgelegt als maximales Ausschöpfen der medikamentösen Therapie, so dies nicht geschehen ist (- mittels Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern-) bzw. falls dies erfolgt ist mittels Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen).</p> <p>Diese Grundlage ist aus meiner klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung aus mehreren Gründen im Rahmen einer klinischen Studie kaum umzusetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aus klinischer Erfahrung ist der Einsatz von Statinen durch Kinder- und Jugendmediziner:innen und auch durch Kinderkardiolog:innen immer noch sehr limitiert. Der langfristig protektive Effekt dieser Medikation für das Kardiovaskuläre System wird häufig noch unterschätzt, und die bekannten früh einsetzenden Veränderungen i.S.</li> </ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Atherosklerose sind wenig bekannt und stossen immer noch auf Skepsis. Diese Erfahrung, die ich immer wieder bei Vorträgen im Rahmen von Fachvorträgen bei entsprechenden nationalen Fachtagungen machen muss, ist umso erstaunlicher, als Kenntnisse zu sog. „fatty streaks“ der arteriellen Gefäße schon bei Kindern aus der Bogalusa Heart Study schon seit den 70er Jahren bekannt sind, und der Rückgang früher Gefäßalterung als Vorläufer späterer Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall unter Therapie hinreichend erforscht ist (1). Aus dieser Erfahrung heraus ist anzunehmen, dass es wenige Kinder und Jugendliche mit einer „ausgereizten“ Statintherapie gibt, die in eine solche Studie involviert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="163 815 1104 884">• Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ezitimide ist in der Pädiatrie wenig bekannt.</li><li data-bbox="163 906 1104 1171">• Cholestyramin wird zwar in der Pädiatrie in anderem Kontext eingesetzt, zeigt aber bei dieser spezifischen Indikation aufgrund erheblicher Nebenwirkungen eine schlechte Akzeptanz: „Cholestyramine is effective in reducing LDL-cholesterol levels in children with inherited hyperlipidemia, but the majority of children will not comply with its long-term use „(2) und nur geringe lipidsenkende Wirkung (3)</li><li data-bbox="163 1193 1104 1299">• Aphereseverfahren sind etabliert und sicher beim heFH Kollektiv unverzichtbar, aber aufgrund ihrer Invasivität mit einer schlechten Compliance behaftet (4)</li><li data-bbox="163 1321 1104 1383">• Evolocumab ist bei monatlicher Verwendung in der Applikationsform kompliziert gegenüber einem Auto-Pen. Die</li></ul>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>monatliche Applikationsform mit Auto-Pen für Alirocumab wird sicher für eine nur sehr kleine Zahl von kindlichen Patient:innen anwendbar sein, die entweder inakzeptabel hohe Cholesterinwerte aufweisen oder keine Compliance gegenüber regelmäßiger oraler medikamentöser Therapie- ähnlichen denen mit rheumatischem Fieber, die z.B. aufgrund mangelnder Health Literacy nicht regelmäßig das bewährte Penicillin V einnehmen und daher auf Penicillin i.m. umgestellt werden müssen. Aus diesem Blickwinkel erscheint das Angebot einer 4 wöchentlichen, hinsichtlich des LDL Cholesterin wirksamen Auto-Pen-Applikation, wie in Studie EFC14643 gezeigt, eine wichtige Alternative für junge heFH Patient:innen, die wenig compliant gegenüber anderen Therapieformen sind (tägliche orale medikamentöse Therapie, invasive Therapieform wie Plasmapherese, kürzere 2wöchentliche subkutane oder 4 wöchentliche kompliziertere Injektionsform).</p> <p>Zusammenfassend und im strengen Sinne der Dossierbewertung entspricht die Studie EFC14643 nicht den initial gewünschten Standards; allerdings muss aus o.g. Gründen und angesichts des klinischen Alltags mit kindlichen Patientenkohorten bezweifelt werden, daß die zitierten strengen Kriterien jemals im Rahmen einer Studie umgesetzt werden können. Ein Beispiel hierfür ist die im New England Journal of Medicine publizierte Studie zum Einsatz von Evolucomab bei heFH im Kindes- und Jugendalter (5), die ähnlich aufgebaut ebenfalls 24 Wochen andauerte. Generell ist eine Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit heFH aufzusetzen, aufgrund der Prävalenz der Erkrankung schwierig. Sie</p>	<p>Durch die nicht erlaubte Anpassungsmöglichkeit der lipidmodifizierenden Therapie wird die für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte <i>maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe</i> als nicht umgesetzt erachtet. Da in der Studie die als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b) bestimmten Therapieoptionen Evolocumab und LDL-Apherese nicht eingesetzt wurden, ist auch für diese Patientengruppe kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p>



Stellungnehmer: Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zudem auch noch so zu gestalten, daß die geschuldeten Kriterien maximaler medikamentöser Behandlung erfüllt, eine neue Therapieform zur Testung innerhalb einer klinischen Studie akzeptiert wird und die zweckmäßige Vergleichstherapie konstituiert wird, erscheint unter den üblichen klinischen Kriterien kaum durchführbar. Aus diesem Grund erscheint der zusätzliche Nutzen von Alirocumab alleine dadurch gegeben, als sein positiver Effekt in einer großen pädiatrischen Kohorte mit heFH nachgewiesen werden konnte</p> <p>Hinsichtlich des LDL-Cholesterinspiegel als Endpunkt ist zu konstatieren, daß er nicht unmittelbar einen klinischen Endpunkt bedeutet, seine Association mit der frühen Gefäßwandalterung (Early Vascular Ageing EVA) allerdings bekannt ist: Early VA may be due to genetics, early life programming including the pre-conception period, poor diet, inactivity, and risk factors such as hypertension, hyperlipidaemia, diabetes, or obesity (6,7). Genau dieses EVA gilt es durch von der jungen Zielgruppe akzeptierte Therapieformen wie der hier untersuchten zu verhindern, da kindliche kardiovaskuläre Risikofaktoren mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter assoziiert sind (8).</p>	<p>Somit ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellte Zulassungsstudie EFC14643 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung von Alirocumab geeignet. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) als nicht belegt betrachtet.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literatur

1. Pederiva C et al. Early prevention of atherosclerosis: detection and management of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Life* 2021; 11: 345) [41, 42].
2. Liacouras CA, Coates PM, Gallagher PR, Cortner JA. Use of cholestyramine in the treatment of children with familial combined hyperlipidemia. *J Pediatr.* 1993 Mar;122(3):477-82. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83444-4. PMID: 8441109.
3. McCrindle, B., Helden, E., Cullen-Dean, G. *et al.* A Randomized Crossover Trial of Combination Pharmacologic Therapy in Children with Familial Hyperlipidemia. *Pediatr Res* 51, 715–721 (2002). <https://doi.org/10.1203/00006450-200206000-00009>
4. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial.* 2009 Apr;13(2):121-8. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00666.x. PMID: 19379151. Di
5. Raul D. Santos, M.D., Ph.D., Andrea Ruzza, M.D., Ph.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., Albert Wiegman, M.D., Ph.D., François Mach, M.D., Christopher E. Kurtz, M.D., Andrew Hamer, M.D., Ian Bridges, M.Sc., Andrea Bartuli, M.D., Jean Bergeron, M.D., Tamás Szamosi, M.D., Saikat Santra, M.B., B.Chir., et al for the HAUSER-RCT Investigators\* Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, *N Engl J Med* 2020; 383:1317-1327
6. Climie RE, Alastruey J, Mayer CC, Schwarz A, Laucyte-Cibulskiene A, Voicehovska J, Bianchini E, Bruno RM, Charlton PH, Grillo A, Guala A, Hallab M, Hametner B, Jankowski P, Königstein K, Lebedeva A, Mozos I, Pucci G, Puzantian H, Terentes-Printzios D, Yetik-Anacak G, Park C, Nilsson PM, Weber T. Vascular ageing: moving from bench towards bedside. *Eur J Prev Cardiol.* 2023 Aug 21;30(11):1101-1117. doi: 10.1093/eurjpc/zwad028. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol.* 2023 May 08;; PMID: 36738307; PMCID: PMC7614971.
7. Kılıç A, Baydar O, Elçik D, Apaydın Z, Can MM. Role of dyslipidemia in early vascular aging syndrome. *Turk J Med Sci.* 2021 Apr 30;51(2):727-734. doi: 10.3906/sag-2008-165. PMID: 33356026; PMCID: PMC8203140.
8. David R. Jacobs, Jr., Ph.D., Jessica G. Woo, Ph.D., Alan R. Sinaiko, M.D., Stephen R Daniels, M.D., Ph.D., Johanna Ikonen, M.S., Markus Juonala, M.D., Ph.D., Noora Kartiosuo, M.S., Terho Lehtimäki, M.D., Ph.D., Costan G. Magnussen, Ph.D., Jorma S.A. Viikari, M.D., Ph.D., Nanhua Zhang, Ph.D., Lydia A. Bazzano, M.D., Ph.D., et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events *N Engl J Med* 2022; 386:1877-1888

### 5.3 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	<< 03.04.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Alirocumab/Praluent® >>
Stellungnahme von	<< <i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH vertreibt mit Bempedoinsäure (NILEMDO®) und der Wirkstoffkombination Bempedoinsäure/Ezetimib (NUSTENDI®) seit November 2020 das erste Arzneimittel der neuen Wirkstoffklasse der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase Hemmer (ACL-Hemmer) im Anwendungsgebiet Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie.</p> <p>Als Wettbewerber ist Daiichi Sankyo Deutschland GmbH ein betroffenes pharmazeutisches Unternehmen und damit Stellungnahme berechtigt i.S.d. § 92 Abs. 3a SGB V.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.11 – II.12	<p>Im Abschnitt “II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU” bewertet das IQWiG das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen als rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, sieht aber insgesamt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet an.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Einerseits stimmt Daiichi Sankyo zu, dass die vom pU abgeleitete Anzahl der GKV-Patientinnen und GKV-Patienten in der Altersgruppe 8 bis 17 Jahre mit Unsicherheit behaftet ist. Andererseits hat der pU aus Sicht von Daiichi Sankyo die Anzahl der GKV-Patientinnen und GKV-Patienten vor dem Hintergrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Versorgungsdaten für die Altersgruppe 8 bis 17 Jahre bestmöglich hergeleitet.<sup>1</sup></p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde.</p> <p>Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen für die Patientengruppen mit Unsicherheiten behaftet. Gemäß Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie beschränkt sich die GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatientinnen und -patienten. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko der pharmazeutische Unternehmer in die jeweilige Patientenzahl eingeschlossen hat. Zudem ergeben sich Unsicherheiten u.a. aufgrund der fehlenden Beschränkung auf die zugrunde liegende Erkrankung und aufgrund der nicht angemessenen Berücksichtigung der (Nicht-)Ausschöpfung der diätetischen und medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung.</p>

## **Literaturverzeichnis**

<sup>1</sup> Harms LM, Schley K, Buncke J, Genet A, Leverkus F, Kisser A (2021). Relevanz der Patientenzahlen im AMNOG-Verfahren – Perspektive der Industrie. Verfügbar unter URL: <https://dggoe.de/konferenzen/2021/programm/7/sitzung/28>, abgerufen am 03.04.2024.

#### 5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	04. April 2024
Stellungnahme zu	Alirocumab / Praluent®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten</b></p> <p>Während Patientinnen und Patienten mit homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) oft schon im Kindesalter Symptome der Erkrankung zeigen, verläuft die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) bei Kindern und Jugendlichen häufig asymptomatisch. Das führt zu einer Unterdiagnose und -behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten. Dementsprechend ist auch ein früh- bzw. rechtzeitiger Therapiebeginn zur Reduktion der pathologisch erhöhten LDL-C-Werte erheblich erschwert oder nicht mehr möglich. Die Messung von LDL-C-Werten bei Kindern und Jugendlichen ist somit entscheidend für eine (frühzeitige) Diagnose, insbesondere der HeFH (1). Denn pathologisch erhöhte LDL-C-Werte führen über längere Expositionszeiträume zu einer fortschreitenden Atherosklerose, welche die Hauptursache für vaskuläre Erkrankungen ist und mit einem stark erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (beispielsweise Myokardinfarkt [MI] oder ischämischer Schlaganfall [IS]) einhergeht.</p> <p>Mit Veröffentlichung der Ergebnisse der Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9-Inhibitoren (PCSK9i)-Outcome-Studien im März 2017 (FOURIER-Studie) und im März 2018 (ODYSSEY-Outcome-Studie)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde der Nachweis erbracht, dass die Therapie mit PCSK9i monoklonalen Antikörpern (PCSK9i-mAK) zu einer nachhaltigen Reduktion des LDL-C und dadurch insbesondere zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (vornehmlich hinsichtlich MI und IS) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten führen kann (2, 3).</p> <p>Diese starke und konklusive Evidenzlage führte auch dazu, dass die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gemeinsam mit der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (EAS) ein Konsenspapier publizierte, dass die Kausalität zwischen der LDL-C-Reduktion und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse für die Behandlung mit PCSK9-Hemmern bestätigte und daher PCSK9i in den aktuellen ESC / EAS Leitlinien von 2019 empfiehlt (4, 5).</p> <p>Die unter PCSK9i-Behandlung nachgewiesene Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen ist durch die klinische Datenlagen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten übertragbar. Auch die physiologische Wirkung von PCSK9i ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist somit ebenfalls die frühe und größtmögliche <b>Reduktion des LDL-C-Wertes</b> zur kardiovaskulären Risikoreduktion über die Lebenszeit das <b>primäre</b> und <b>patientenrelevante Therapieziel</b> und für Nutzenbewertungen heranzuziehen.</p>	<p>Durch die nicht erlaubte Anpassungsmöglichkeit der lipidmodifizierenden Therapie wird die für Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe als nicht umgesetzt erachtet. Da in der Studie die als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b) bestimmten Therapieoptionen Evolocumab und LDL-Apherese nicht eingesetzt wurden, ist auch für diese Patientengruppe kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	<p><b>Stellungnahme zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</b></p> <p>Der G-BA benennt als sogenannte mögliche „Kombinationstherapie“ <b>Evolocumab</b> bei Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren, für die beiden zur Bewertung stehenden Populationen von Alirocumab:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.</li><li>b) Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</li></ul>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Für die benannte möglichen Kombinationstherapie mit Evolocumab liegt keine Zusatznutzenbewertung vor, da diese für Off-Label „Kombinationen“ nicht durchgeführt werden. Auch aus medizinischer Sicht ist die Ausweisung als Kombination weder sinnvoll noch adäquat. Das Vorgehen ist daher weder zulassungskonform noch rechtlich haltbar.</p> <p>Abwegig und redundant ist die Kombination von zwei Wirkstoffen, die sich gegen ein identisches Zielprotein richten. Dies trifft jedoch für die Kombination <b>Evolocumab mit Alirocumab</b> zu, die beide zu einer antikörpervermittelten Inhibition von PCSK9 führen – es handelt sich somit um das <b>gleiche Therapieprinzip</b>. In den relevanten Fachinformationen wird hingegen teils nur von möglichen Kombinationen mit <b>anderen Therapieprinzipien</b> (z. B. Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, ACL-Hemmer) gesprochen. Somit liegt bereits ein eindeutiger Ausschlussgrund <b>für die Kombination von PCSK9-Inhibitoren vor</b>.</p> <p>Aus medizinischer Sicht wäre eine mehrfache Ansteuerung des gleichen Zielmoleküls über unterschiedliche Wirkstoffe nicht nur</p>	<p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>völlig unlogisch, sondern aufgrund der Gefahr einer Überdosierung äußerst fahrlässig. Des Weiteren ist die Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit von Evolocumab und Alirocumab durch den G-BA in AM-RL Anlage III Nr. 35a-c geregelt (6) und entspricht, bis auf geringfügige zulassungsbedingte Unterschiede, den gleichen Bedingungen. In der AM RL wird explizit auf eine optimierte medikamentöse Therapie mit Statinen oder anderen lipidsenkenden Therapien verwiesen, bevor eine Eskalation auf Evolocumab oder Alirocumab vorgenommen werden kann. Nirgendwo ist die Rede von einem kombinierten Einsatz der PCSK9-Inhibitoren und dieser wird auch in der Praxis nicht vorgenommen. Vielmehr handelt es sich hier um alternative Therapien, die nicht in der Kombination eingesetzt werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus den genannten Gründen ist Evolocumab kein möglicher Kombinationspartner für Alirocumab.</p> <p><b>Evolocumab (Repatha®) muss daher aus den vom G-BA benannten Kombinationstherapien entfernt werden.</b></p>	<p>Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Sanin V, Schmieder R, Ates S , et al. 2022. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. Eur J Public Health. 32(3): 422-8. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckac007>
2. Sabatine Marc S, Giugliano Robert P, Keech Anthony C , et al. 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 376(18): 1713-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
3. Schwartz Gregory G, Steg PG, Szarek M , et al. 2018. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 379(22): 2097-107. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I , et al. 2017. 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. European Heart Journal. 38(32): 2459-72. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL , et al. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 41(1): 111-88. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungsbeschaenken\\_2023-11-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungsbeschaenken_2023-11-11.pdf) [Abgerufen am: 03.04.2024]

## 5.5 Stellungnahme von Dr. Paetow, Prof. Dr. Kieslich, Prof. Dr. Bojunga und der DGFF

Stellungnahme zu	Alirocumab / Praluent
Stellungnahme von	<p>Gemeinsame Stellungnahme der Frankfurter Interdisziplinären Hochschulambulanz für Pädiatrische und Internistische Fettstoffwechselstörungen und deren Folgeerkrankungen – für die DGFF (Deutsche Gesellschaft für Fettstoffwechselstörungen und deren Folgeerkrankungen)</p> <p>zusammen mit der Klinik 1 der Frankfurter Universitätsklinik für Kinder und Jugendlichen, Schwerpunkt Neurologie, Neurometabolik und Prävention mit Pädiatrischer Endokrinologie und Diabetologie</p> <p>hinsichtlich der Nutzenbewertung von Alirocumab (Praluent, Firma Sanofi) bei Hypercholesterinämie in der Anwendung bei Kindern von 8 bis 18 Jahren.</p>
	<p>Erstautor, Kontakt (<a href="mailto:Paetow@med.uni-frankfurt.de">Paetow@med.uni-frankfurt.de</a>): Dr. med. Ulrich Paetow, Klinik 1 der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Goethe -Universitätsklinikum, SP Pädiatrische Neurologie, Neurometabolik und Prävention mit Pädiatrischer Endokrinologie und Diabetologie, Pädiatrische DGFF-Lipidambulanz, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt</p> <p>Prof. Dr. med. Mathias Kieslich, Leiter der Klinik 1, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Goethe - Universitätsklinikum, SP Pädiatrische Neurologie, Neurometabolik und Prävention mit Pädiatrischer Endokrinologie und Diabetologie, Pädiatrische DGFF-Lipidambulanz, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt</p> <p>Prof. Dr. med. Jörg Bojunga, Medizinische Klinik 1, Goethe- Universitätsklinikum, Leiter Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Internistische DGFF-Lipidambulanz, Theodor- Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Paetow, Professor Kieslich, Professor Bojunga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Agenda:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kurze Einleitung</li><li>2. Einsatz des PCSK9-Hemmers Alirocumab bei pädiatrischen Patienten</li><li>3. Bewertung von Alirocumab bei heterozygoter Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren</li><li>4. Wesentliche Literatur (kurz)</li></ol>	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p>Ad 1 / Kurze Einleitung</p> <p>Durch eine Hemmung des körpereigenen Proteinkonvertase PCSK9 kann der leberständige LDL-Cholesterin-Rezeptor durch eine verlängerte Wiederverwendung dann länger funktionsfähig bleiben und LDL-Cholesterin (LDL-C) vermehrt aus dem Blut in die Leberzelle aufnehmen. Nach subcutaner Gabe von Alirocumab kann so mit langer Halbwerts- und Wirkzeit das LDL-C im Blut therapeutisch abgesenkt werden.</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Paetow, Professor Kieslich, Professor Bojunga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Ad 2 Einsatz des PCSK9-Hemmers Alirocumab bei pädiatrischen Patienten Alirocumab ist bisher zur Lipidsenkung in der Pädiatrischen Patientengruppe nicht zugelassen.</p> <p>Dieser PCSK9-Hemmer wurde bis 2020 in der ODYSSEY KIDS-Studie bei einer Gruppe von 42 pädiatrischen Patienten im Alter von 8– 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie dosis- bezogen untersucht. Bei Patienten mit unzureichender Absenkung des LDL-C unter Basistherapie mit Statinen oder unter Kombination Statin/ Ezetimib wurden in 4 Studiengruppen zusätzlich und gewichtsbezogenen Dosierungen von 30 bis 300 mg s.c. injiziert. Dabei zeigten höhere Dosierungen des Alirocumab eine weitere Absenkung des LDL-C um bis zu 45 %. Schwere Nebenwirkungen traten dabei nicht auf. (1)</p> <p>In einer hierzu wesentlichen, zeitlich nachfolgenden größeren Untersuchung wurde die 2-wöchige und die 4-wöchige dosisbezogene Anwendung bei 143 pädiatrischen Patienten, ebenfalls Basistherapie, als gut effektiv und ohne schwerwiegende Nebenwirkungen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestätigt. Im Mittel konnte die LDL-C Serumkonzentration dabei um bis zu 43% weiter abgesenkt werden (2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Alirocumab soll (Praluent, Firma Sanofi) bei Hypercholesterinämie in der Anwendung bei Kindern von 8 bis 18 Jahren zugelassen sein.</p>	
	<p>Anmerkung: Ad 3 / Bewertung von Alirocumab bei heterozygoter Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren</p> <p>Therapieziel im Kindesalter ist das Absenken des individuell naiverhöhten LDL-C in den Normalbereich unter 130 mg/dl, um eine kumulative Cholesterinlast des Patienten gering zu halten. Das Erreichen des Effektes durch lipidsenkende Therapie hängt im Kindesalter wesentlich vom Ausmaß der medikamentösen Wirkung, von der Therapieadhärenz hinsichtlich der immer langfristig durchzuführenden Therapie und vom Profil ungünstiger Nebenwirkungen bei Anwendung ab. Bei erhöhtem LDL-C kommt also in Ergänzung zu einer kalorienbilanzierten, cholesterinarmen Ernährung während der körperlichen Entwicklung pädiatrischer Patienten für eine medikamentöse</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basistherapie a) die medikamentöse Monotherapie oder b) eine kombinierte Therapie in Frage.</p> <p>Für eine Basistherapie bei Kindern und Jugendlichen stehen derzeit zur Verfügung: 1) Statine, 2) Ezetimib, 3) Austauschharze, 4) Lipidapherese. Während letzteres Verfahren wegen invasivem Charakter und stark einschränkender Lebensqualität als die ultima ratio gelten muss, sind bei den oralen Medikamenten die jeweilige Wirkpotenz, die Verträglichkeit und die Einnahmetreue für den Therapieerfolg ausschlaggebend. Insbesondere bei jungen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko durch hohe Ausgangswerte des LDL-C ist die primärpräventive Behandlung durch die Notwendigkeit kombinierter Medikamente, einer damit zunehmenden Unverträglichkeit und damit weiter abnehmender Therapietreue erschwert. Die bisher unzureichende primärpräventive Versorgung an Dyslipidämie erkrankter Kinder und Jugendlicher ist weltweit festgestellt worden. Aufgrund der Anwendbarkeit, der Zulassung und Verfügbarkeit auch neuerer lipidsenkender Medikamente müssen auch in Deutschland im Kindesalter bisher häufig off-label Verfahren stattfinden, um eine ausreichende Behandlung erhöhter LDL-C Werte zu erreichen.</p>	<p>In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt.</p> <p>Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT eine kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Erwachsenen vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für Anionenaustauscher ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte vergleichsweise limitiert.</p> <p>Auf Basis der Zulassung können Anionenaustauscher zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statine-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der PCSK9-Hemmer Alirocumab kann - aufgrund der o.a. pädiatrischen und medikamentösen Voraussetzungen - daher bei Nichterreichen der Zielwerte des LDL-C</p> <p>a) eine wirksame Ergänzung der Basistherapie oder bei Unverträglichkeit oder bei insuffizienten Basistherapeutika</p> <p>b) als wirksame Alternativtherapie zur Absenkung des LDL-C effektiv im Kindesalter eingesetzt werden.</p>	<p>therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen. Als Anionenaustauscher kann nur Colestyramin bei Kindern angewendet werden.</p> <p>Mit Evolocumab liegt auch ein Wirkstoff zur Behandlung jener Personen vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung bereits ausgeschöpft wurden. Für Evolocumab hat der G-BA mit Beschluss vom 16. Juni 2022 keinen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie festgestellt. Der Wirkstoff hat jedoch bereits Eingang in die Empfehlungen relevanter Leitlinien gefunden. Vor dem Hintergrund, dass neben der LDL-Apherese nun auch eine pharmakologische Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung steht, wird Evolocumab für Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Fibrate sind im betrachteten Anwendungsgebiet zugelassen, aber bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren nicht ausreichend untersucht.</p>

## Literaturverzeichnis

Ad 4 / Wesentliche Literatur (kurz):

- 1) PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY KIDS study, Daniels et al, DOI: 10.1016/j.jacl.2020.03.001
- 2) Efficacy and safety of alirocumab in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia inadequately controlled with statins, Dos Santos et al, submitted

## 5.6 Stellungnahme von Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Datum	<< 05.04.2024
Stellungnahme zu	<< Alirocumab >>
Stellungnahme von	<< <i>E. Steinhagen-Thiessen, Charite, Berlin</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Prof. Dr. med. Charite, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es handelt sich hier um eine Zulassungserweiterung bei der Lipidtherapie bei Kindern und Jugendlichen ab dem 8. Lebensjahr mit einer homo- oder heterocytogenen Form der dominant vererbten Hypercholesterinämie.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Diese betroffenen Kinder werden heute bereits mit Statinen in Höchstdosis und zusätzlicher Gabe von Ezetrol 10mg lipidsenkend behandelt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<p>Viele Kinder erreichen die „Zielwerte „für LDL- Cholesterin mit dieser, auch maximal ausgereizten Therapie nicht. Um auch für diese Kinder eine verbesserte Lebenserwartung zu erzielen, sollten die Zielwerte erreicht werden (1). Derzeit ist nur eine bessere Senkung der LDL-Werte auf die Zielwerte zu erreichen, wenn diese Kinder, die den Zielwert nicht erreichen, zusätzlich zur Basistherapie apherisiert werden. Deshalb stellt die Therapie mit Alirocumab eine signifikante Verbesserung der Therapie dar. Wenn diese Kinder anstelle der Apherese-Therapie mit Alirocumab behandelt würden, bedeutet das nicht nur eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins, sondern darüber hinaus sind die LDL-Werte gleichmäßig und dauerhaft niedriger. Bei der Apherese-Therapie steigt der LDL-Spiegel nach der Therapie wieder an und ist am 3. Tag nach Therapie wieder auf dem Ausgangswert.</p> <p>Es ist aus der Lit. bekannt (2), dass gerade die genetisch bedingten, autosomal-dominant vererbten Hypercholesterinämie – Patienten deutlich schlechter auf die bisherige Therapien mit Statinen und Ezetrol ansprechen. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig und m.E. auch ethisch</p>	<p>Kann mit einer maximal tolerierten konventionellen lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellen laut Leitlinienempfehlung Evolocumab und die LDL-Apherese, ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie, die nächsten Optionen der Therapieeskalation dar.</p> <p>Auch wenn die Evidenzlage für die LDL Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Demzufolge wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Patientengruppe b), als zweckmäßige Vergleichstherapie Evolocumab (Kinder ab 10 Jahren) oder die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Für die LDL Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p>

Stellungnehmer: Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Prof. Dr. med. Charite, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geboten, diese Therapie für die Kinder ab dem 8. Lebensjahr zu zulassen, die mit der bisherigen Therapie in Höchstdosis nicht auf dem Zielwert für das LDL kommen. Wenn diese Kinder dann auf die Apheresetherapie verzichten können, ist das zweifelsfrei ein Zugewinn für die Lebensqualität.</p> <p>Es gibt auch Kinder, die an einer Statinunverträglichkeit leiden (nachgewiesen durch die Bestimmung von entsprechenden SNP's. Auch für diese Kinder sollte die Therapie mit Alirocumab zur Verfügung stehen. Außerdem gibt es noch andere Kontraindikationen für die Behandlung mit Statinen bei Kindern, die z.B. an einer anderen seltenen Krankheit leiden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Steinhagen-Thiessen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: aus meiner klinischen Erfahrung und aufgrund der wissenschaftlichen Literatur plädiere ich eindeutig auf eine Zulassung dieser Therapie für Kinder und Jugendliche (3).</p> <p>Ich sehe in der zusätzlichen Behandlung zur Basistherapie mit Statinen mit Alirocumab einen deutlichen zusätzlichen Nutzen in der Therapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Behandlung von Kindern mit Alirocumab ist ein positiver Genetikbefund, der die familiäre Hypercholesterinämie bestätigt, unbedingt zu fordern.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	



## Literaturverzeichnis

1. Buch: Karl Otfried Schwab et al, Pädiatrische Fettstoffwechselstörungen und Atheroskleroserisiko – kompakt -, Springer Verlag 2022

2. U. Makhmudova<sup>1,2,3</sup>, N. Buchmann<sup>1,2,3</sup>, M. Nauck<sup>4</sup>, U. Landmesser<sup>1,2,3,5</sup>, T. Winter<sup>4</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>2,6,7</sup>, Charité Berlin;

Familiäre Hypercholesterinämie, Cardiovasc 2023,23 (6)

3.R.Santos et. al, Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

A Randomized Clinical Trial, Jama Paediatrics, Febr.5, 2024

## 5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Alirocumab (Praluent)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Alirocumab (Praluent) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Alirocumab ist zugelassen zur Behandlung, zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. einem Statin und/oder anderen lipidsenkenden Therapien, bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH). Als zweckmäßige Vergleichstherapien legt der G-BA eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern sowie Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, fest. Hierbei unterscheidet er die Patient:innengruppe A) Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind sowie Patient:innengruppe B) Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Studien vorliegen. Der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</b></p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse</p>	<p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt.</p>	<p>Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Alirocumab**

**hier: Wirkstoff Alirocumab (D-1000)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. April 2024

von 14:15 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Zietze

Herr Dr. Bornholdt

Frau Dr. Look

Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende für die **Technische Universität München:**

Frau Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e.V. (DGFF):**

Herr Dr. Paetow

Angemeldete Teilnehmende für die **Charité - Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen

Angemeldete Teilnehmende für die **Firma Amgen GmbH:**

Frau Dr. Zielinski

Frau Stein

Angemeldete Teilnehmende für die **Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Bilgeri

Frau Dr. Claes

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 14:15 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist 14:15 Uhr; dann können wir beginnen. Wir fahren fort in den Anhörungen am heutigen Montag. Wir sind jetzt bei Alirocumab, neues Anwendungsgebiet Hypercholesterinämie, jetzt in der Altersgruppe 10 bis 17 Jahre. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. März 2024, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen und Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen e.V. in einer gemeinsamen Stellungnahme mit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin/Schwerpunkt Neurologie, Neurometabolik und Prävention des Universitätsklinikums Frankfurt, als klinische Expertinnen Frau Professor Dr. Steinhagen-Thiessen und Frau Professor Dr. Renate Oberhoffer-Fritz vom Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie der TU München. Als Verband hat Stellung genommen der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis sind anwesend Frau Zietze, Herr Dr. Bornholdt, Frau Dr. Look und Frau Kretschmer. Frau Professor Oberhoffer-Fritz von der TU München ist anwesend – ich sehe es; die Hand ist oben –, Frau Professor Steinhagen-Thiessen von der Charité – hallo; ich hatte Sie gar nicht gesehen –, Frau Dr. Zielinski und Frau Stein von Amgen sowie Frau Bilgeri und Frau Dr. Claes von Daiichi. Und ich sehe Herrn Bussilliat vom vfa: Erneut willkommen!

Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Keiner. Dann würde ich zunächst einmal dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen und auf die Dossierbewertung des IQWiG zu replizieren. Danach würden wir in unsere übliche Frage- und Antwortrunde einsteigen. – Wer macht das für Sanofi?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Herr Hecken, das mache ich. Leider ohne Bild, aber es wird funktionieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Bitte schön, Frau Zietze. Sie haben das Wort.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, die Nutzenbewertung von Alirocumab bei pädiatrischen Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 8 bis 17 Jahren zu diskutieren.

Ich möchte kurz das anwesende Team vorstellen. Heute mit mir hier zusammen im Raum sind Frau Dr. Look aus der Medizin, Herr Dr. Bornholdt aus dem Bereich Value and Access und Frau Kretschmer, verantwortlich für das Nutzendossier. Mein Name ist Henny Zietze, ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin hier bei Sanofi.

Kommen wir zum heutigen Verfahren. Alirocumab wurde im Mai 2016 erstmals vom G-BA nutzenbewertet und hat sich seitdem im deutschen Versorgungsalltag etabliert. Die Zulassung für die heute diskutierte Anwendung bei Kindern basiert auf den Ergebnissen der Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie EFC14643. Der G-BA hat das Anwendungsgebiet hinsichtlich der zVT für diese Nutzenbewertung aufgeteilt, zum einen in pädiatrische Patienten, bei denen die verfügbaren diätetischen und medikamentösen

Lipidsenkungsoptionen noch nicht vollständig ausgeschöpft wurden, und zum anderen in solche, bei denen diese Möglichkeiten bereits vollständig ausgeschöpft wurden.

Angesichts der Datenlage und der gängigen Bewertungspraxis wurde für keine der Populationen ein Zusatznutzen beansprucht, was vom IQWiG erwartungsgemäß bestätigt wurde. Trotz formal fehlender Anerkennung eines Zusatznutzens ist Sanofi überzeugt von dem Wert, den Alirocumab auch für die Altersgruppe von 8 bis 17 Jahren bietet.

Ich möchte an dieser Stelle zwei wesentliche Aspekte hervorheben.

Erstens: Der ungedeckte medizinische Bedarf an neuen Medikamenten für diese junge Population im Bereich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie. Die Erkrankung bleibt oft unbemerkt und ist charakterisiert durch bereits von Geburt an etwa doppelt bis dreifach erhöhte LDL-C-Werte im Blut. Diese dauerhaft erhöhten Werte stellen ein erhebliches Risiko für schwerwiegende, atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle dar. Primäres Therapieziel ist daher die Vermeidung bzw. die Verminderung solcher Ereignisse durch die frühzeitige und langfristige Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut. Etliche Patienten erreichen mit den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten die therapeutischen Zielwerte nicht. Für diese Kinder und Jugendlichen bleibt oft nur die Lipidapherese als letzte Option, eine Prozedur mit erheblichem logistischem Aufwand, die durch ihren hohen Zeitbedarf auch mit Ausfallzeiten in der Schule verbunden ist und somit die Lebensqualität deutlich stärker beeinträchtigt als medikamentöse Therapien.

Zweitens: Die Relevanz der Studie EFC14643 für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Alicorumb. In der Zulassungsstudie zeigte Alicorumb bei 153 pädiatrischen Patienten nach 24 Wochen Behandlung eine effektive Senkung des LDL-C-Wertes. Bei vierwöchentlicher Verabreichung betrug die Reduktion unter Alirocumab 38,2 Prozent, verglichen mit einer Reduktion um 4,4 Prozent im Placeboarm. Durch den innovativen Wirkmechanismus kann der PCSK9-Inhibitor außerdem gut mit bisherigen Therapieoptionen wie Statinen kombiniert werden. Die zügige und damit möglichst kindgerechte Applikation mittels Fertigpen für alle Dosierungen sowie die Zulassung für Kinder bereits ab 8 Jahren stellen zudem einzigartige Vorteile für die Behandlung im Anwendungsgebiet dar.

Zusammenfassend ist Alirocumab eine gut handhabbare medikamentöse Therapieoption mit ausgewogenem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, die den LDL-C-Wert effektiv senkt und geeignet ist, den ungedeckten Bedarf im Anwendungsgebiet zu decken.

Damit möchte ich abschließen. Wir freuen uns auf die Diskussion und stehen Ihnen für Fragen gerne zur Verfügung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Zietze. – Ich muss zunächst meine Einleitung korrigieren: Ich hatte dort von Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren gesprochen, aber wir sprechen ja hier über ein Alter von 8 bis 17 Jahren. Das war ein Versprecher.

An die beiden Klinikerinnen, die zugeschaltet sind, eine Frage versorgungspraktischer Art: In welchem Ausmaß erfolgt bei Kindern und Jugendlichen eine Intensivierung der Basistherapie mit Statinen, Ezetimib, Anionenaustauschern, um die jeweiligen LDL-C-Zielwerte zu erreichen? Wie sieht das ganz praktisch in der Versorgung aus?

Zweite Frage. Stellt das Patientenkollektiv der Kinder ab 10 Jahren in der Studie diejenige Population dar, die in der klinischen Praxis mit Evolocumab behandelt werden würde?

Mich würde beim ersten Teil der Frage vor allen Dingen interessieren: Welche Statine haben wir überhaupt, die für ein so junges Patientenkollektiv eine Zulassung besitzen? Denn das kann in anderem Zusammenhang vielleicht noch einmal Bedeutung erlangen.

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. Frau Professor Oberhoffer-Fritz, ich würde mit Ihnen anfangen und dann zu Frau Steinhagen-Thiessen übergehen.

**Frau Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz (TU München):** Ja. – Entschuldigen Sie bitte: Irgendwie kann ich die Kamera heute nicht aktivieren und bin froh, dass wenigstens das Mikro funktioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hören Sie aber sehr gut, Frau Professor.

**Frau Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz (TU München):** Wunderbar; alles klar. – Also, ich denke, die Population ist ja sicher eine, die in Deutschland untererfasst ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz (TU München):** Es wird allmählich erst klar, wie viele überhaupt mit so einer Stoffwechselstörung augenfällig werden und was man dagegen tun kann. Wenn Sie jetzt fragen, welche Medikation da überhaupt üblich ist, verweise ich gern auf meine Kollegin, die ja eine entsprechende Ambulanz aufweist. Aber nach meiner Erfahrung hier im bayerischen Umfeld ist es so, dass die Wahrnehmung, dass es überhaupt eine medikamentöse Therapie gibt, noch zu vernachlässigen ist, leider auch bei unseren niedergelassenen Kinder- und Jugendmedizinerinnen und durchaus auch bei den betroffenen Eltern.

Um das in diese Richtung vielleicht gleich zu sagen: Wir haben natürlich Lipidsenker, die in unseren Leitlinien verankert und auch für diese Altersklasse zugelassen sind, die verordnet und ausgereizt werden können. Das passiert aber oft nicht aufgrund der Bedenken der Kolleginnen und Kollegen und der Bedenken der Eltern. Ich hatte in meiner Stellungnahme ein Beispiel gegeben, das rheumatische Fieber. Wenn es auch extrem selten in unserem Land ist, kommt es doch immer wieder mal vor. Ich glaube, da kann man Parallelen ziehen hinsichtlich des Themas Compliance.

All diese Komedikationen, die wir bei den Erwachsenen haben, um den Lipidspiegel adäquat zu senken, stoßen gerade in Bezug auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen noch viel eher auf Bedenken als im Erwachsenenalter. Sie sind auch teilweise nicht sonderlich erprobt. Sie haben entsprechende Nebenwirkungen, sodass in dieser Hinsicht eine andere Medikation, wie hier jetzt vorgeschlagen, durchaus ihren Stellenwert hat. – Das würde ich dazu jetzt mal primär zu Papier geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Oberhoffer-Fritz. – Frau Professor Steinhagen-Thiessen, bitte.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Guten Tag! – Ich muss dazu sagen – ich bin gerade dabei, es herauszusuchen; ich kann es nachher noch ins Netz stellen –: Wir haben ja gerade zwei Publikationen zu dem Thema auf den Weg gebracht, extra auch im deutschsprachigen Raum. In Bezug auf das Vorkommen von heterozygoten Kindern gehen wir von einer Häufigkeit von 1:280 aus; bei den homozygoten sind es natürlich wesentlich weniger. Aber dazu muss man auch sagen: Das sind – wenn ich das so sage: heterozygote, homozygote – monogenetische Erkrankungen. Das weiß ich aus eigener Erfahrung, weil wir gerade in Mecklenburg-Vorpommern ein großes Screening durchführen mit bis jetzt über 60 000 Neugeborenen. Und wie die Mediziner alle wissen, ist das Cholesterin, wenn es denn genetisch bedingt erhöht ist, bereits bei der Geburt messbar. Zusammen mit den anderen

Erkrankungen, die durch diesen Blutstropfen auf Löschpapier nach der Geburt getestet werden, machen wir das bei 90 000 Kindern; 60 157 haben wir zum derzeitigen Zeitpunkt schon getestet. Wie gesagt: Die Häufung ist 1:280.

Was von meiner Kollegin aus München eben ganz richtig gesagt wurde: Dieses ist absolut unterdiagnostiziert. Und wenn etwas unterdiagnostiziert ist, ist es natürlich auch untertherapiert. Das ist mal klipp und klar auf diesem Sektor.

Weiterhin ist es ja so, dass in der Klinik – jedenfalls in unserer Universitätsklinik, hier in der Charité – kein Tag vergeht, an dem nicht irgendein 30- oder 42-Jähriger aus heiterem Himmel mit einem akuten Herzinfarkt eingeliefert wird. Das sind diese Leute, die genetisch bedingt ganz eindeutig zu hohes Cholesterin haben. Es gibt auch – leider! – immer mal wieder Kinder, die kardiovaskuläre Erkrankungen durchmachen; aber das ist eher selten.

Aber jetzt zu Ihrer konkreten Frage, Herr Hecken: Wie behandeln wir? Normalerweise behandeln wir als Erstmedikation mit einem Statin. Und ich kann Ihnen allen hier gerne unsere zwei letzten Publikationen zur Verfügung stellen. Darin ist eine Tabelle enthalten, die zeigt, welches Statin durch welche Studie erprobt wurde und in welchem Alterssegment. Die einen haben bei fünf angefangen, die anderen bei sechs usw. Das kann ich Ihnen gleich schicken; ich muss es nur noch schnell herausuchen. Das haben wir gerade publiziert.

Also: Es ist nicht so, dass es keine Erfahrungen auf dem Sektor gibt. Aber es ist natürlich richtig, was die Kollegin eben gesagt hat: Der Umgang mit diesen Familien und Eltern ist nicht einfach. Aber natürlich ist es machbar, und wenn es nicht einfach ist, ist das kein Grund, es nicht zu tun. Aber es braucht natürlich ein bisschen Zeit, und man muss auch ganz klar sagen: Kinder mit so einer Stoffwechselerkrankung, die in dieser Häufung vorkommt – wenn es auch die häufigste Stoffwechselerkrankung unter den seltenen ist; das ist ja auch publiziert –, brauchen eine besondere Führung, auch der gesamten Familie. Sie erfordern auch mehr Zeit; dafür gibt es ja nun immerhin an fast jeder Universitätsklinik eine Hochschulambulanz. Und auch sonst haben wir im Lipidsektor inzwischen eine recht gute Verteilung von Kompetenz im Lande. Also, das sollte kein Thema sein, und man kann diese Familien und Kinder mit den Kinderärzten zusammen sehr gut betreuen; so machen wir das ja auch hier in der Charité.

Ich möchte noch etwas aus der Praxis hier sagen. Wenn wir diese Kinder jetzt erwischen – ich mache ja dieses Screening, wie gesagt, und sehe jetzt laufend die Eltern und die Babys usw. – , was erwischen wir dann gleichzeitig? Wir erwischen ja gleichzeitig diese jungen Eltern, die alle zwischen 25 und 35 sind. Und wenn wir denen dann eröffnen, dass ihr Kind möglicherweise so eine genetische Erkrankung hat, dann fallen die in der Regel erst mal aus allen Wolken und sind nicht begeistert. Aber wenn man mit ihnen länger darüber redet, sind sie sehr verständig. Warum? Weil all diese Familien in der Regel eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen haben. Und ich sage Ihnen, dass die wirklich manchmal vom Stuhl fallen. Wenn die Leute erst bei mir sitzen, und da oben fängt das langsam an zu klingeln, sagen die dann zu mir – ich bringe hier mal ein Zitat im mecklenburgischen Platt –: „Ja, Fru Dokter, dat mag woll möglich sin. Weten se wat: In uns Fomilie, de sin al nich olt worn.“ – Das ist der Originalton, den ich dort oben höre. Die sind nicht aufgeklärt, die haben sich noch keine Gedanken darüber gemacht, dass das bei ihnen gehäuft vorkommt. Das Einzige, was sie gemerkt haben, ist, dass die Leute in ihrer Familie alle nicht alt geworden sind, mindestens auf der einen Strecke, Vater oder Mutter.

Insofern, denke ich, haben wir es hier wirklich mit einer zu behandelnden Krankheit zu tun, die wir auch sehr gut behandeln können: Denn ich selbst behandle ja seit Jahren auch Kinder mittels Apherese. Ich glaube, jeder, der hier zuschaut und zuhört, stimmt mit uns überein,

dass das nicht unbedingt die beste Lebensqualität ist. Wenn man das vermeiden kann, ist es besser. Und bedenken Sie: Wenn Sie mit Apherese therapieren, dann haben Sie so einen Zickzackverlauf. Wenn Sie am Montag apherisiert wurden, gehen Sie mit einem niedrigen Wert, und wenn Sie am nächsten Montag wiederkommen, dann ist der Wert wieder ganz oben; ab dem dritten Tag ist ja der maximale Wert schon wieder erreicht. Also, dieser Zickzackverlauf beim Cholesterin ist auch nicht gerade das Beste. Es ist aber besser als gar nichts.

Wenn wir diese Kinder, die wir nicht ausreichend gut aufs LDL behandeln können – auch meine Vorrednerin hatte gesagt, dass es immer wieder solche Kinder gibt – und die wir immer noch weiter apherisieren müssen, jetzt stattdessen mit einem Antikörper behandeln können, dann ist das ein enormer Fortschritt, auch im Hinblick auf die Kosten; denn jeder weiß, was die Apherese pro Woche kostet.

Aber das ist nicht mein Primäres. Mein Primäres ist die Lebensqualität und die kontinuierliche Senkung des LDL-Cholesterins. Ich hoffe, dass ich damit Ihre Fragen so weit beantwortet habe. Wenn nicht, fragen Sie nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Steinhagen-Thiessen. – Ich habe an dem Punkt ein bisschen intensiver nachgefragt, weil wir ja im Augenblick auch mit dem Bundesminister die Diskussion führen: Wie kann es gelingen, in die Kindervorsorgeuntersuchungen – nicht in das Neugeborenen-Screening, aber in der U9 oder Gott weiß, wo –, wo man ja eine relativ hohe Teilnahmequote hat, ein entsprechendes Screening zu integrieren? Wie kann man durch einen entsprechenden Aufklärungsbogen auch bei den Eltern überhaupt mal einen Nachdenkprozess über die Familienanamnese in Gang setzen, damit es eben nicht dieses Erstaunen gibt, was Sie in mecklenburgischem Platt – übrigens eine Herausforderung für die Protokollanten – vorgetragen haben?

(Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Das habe ich nur zur Erheiterung so gesagt!)

Das ist gerade der Punkt. Denn wir hatten ja ein Gespräch, das zwar in manchen Punkten konfrontativ verlaufen ist, wo aber eigentlich Klarheit herrscht: Der Kinderarzt kann screenen, er kann auch aufklären. Aber man muss die Eltern, bevor sie mit dem Kind kommen, natürlich schon mal familienanamnestisch auf den richtigen Pfad bringen, um frühzeitig entsprechende, adäquate Therapieoptionen ins Werk setzen zu können. Und im Zuge dieser Diskussionen hat es dann teilweise ein munteres Durcheinander gegeben über die Frage: Welche Statine sind überhaupt für diese junge Klientel einsetzbar und zugelassen, In-Label bzw. Off-Label? Da ging es so ein bisschen durcheinander wie Kraut und Rüben. Deshalb habe ich mir gedacht, ich nutze diese Anhörung einfach mal – wo wir uns ja eigentlich einig sind über die Bewertung –, um den allgemeinen Horizont zu erweitern und auch ein gewisses Problembewusstsein zu dokumentieren.

Frau Steinhagen, Sie hatten sich noch einmal gemeldet. Danach kommt Frau Oberhoffer, und dann würde ich aber zur normalen Befragung übergehen.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Ich würde noch ganz gerne etwas nachschieben. Wir haben ja eine 99,9-prozentige Responserate bei den Neugeborenen-Screenings.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Es ist natürlich – das darf man nicht unter den Tisch kehren – eine enorm gute Möglichkeit, dies mit all den anderen Erkrankungen, die da auf dem Löschpapier abgeprüft werden, gleich mitzumachen. Denn was interessiert uns? Uns interessieren die sozial schwachen Leute, und das sind nicht gerade die, die zur U-

Untersuchung kommen; das wissen wir auch. Darüber hinaus haben wir in unserem Land mehr und mehr Migranten. Und jeder, der so eine Spezialsprechstunde betreibt wie wir, weiß: Wo sind die häufigen Genmutationen? Die sind bei unseren Migranten. Und der Grund dafür ist, dass Vettern und Cousins heiraten, was in Syrien, in der Türkei usw. immer noch praktiziert wird. Daher haben wir von dort so viele Patienten. Die müssen wir erwischen und, wie gesagt, die sozial Schwachen. Das ist das eine.

Das andere ist: Wenn wir das zum Zeitpunkt der Geburt machen, dann sind die Eltern sehr vulnerabel und auch aufschlussfähig für den Lebensstil; denn wir müssen ja nicht nur daran denken, dass die Eltern das auch haben. Auch die Geschwister haben das. Die Kinder werden in der Familie groß, und da ist es doch sehr wichtig – das weiß jeder –: Essen ist Gewohnheit, Sport ist Gewohnheit. Wenn es uns da gelingen würde, durch gute Aufklärung, durch gute Führung dieser Familien so früh wie möglich einen gesunden Lebensstil anzustoßen, dann wäre das, denke ich, viel besser, als wenn man das erst später macht. Und wie gesagt: Die 99,9-prozentige Responserate ist nicht zu unterschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Prof. Steinhagen. – Jetzt hatte ich noch mal Frau Oberhoffer-Fritz und dann Fragen.

**Frau Prof. Dr. Oberhoffer-Fritz (TU München):** Ich wollte nur ganz gerne hinzufügen: Wir haben ja auch entsprechende Leitlinien für dieses Kollektiv. Die werden zwar gerade von unserer Fachgesellschaft überarbeitet, aber da sind auch die zugelassenen Medikationen entsprechend aufgeführt. Das wollte ich nur ergänzend sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank, Frau Oberhoffer. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank. – Vielleicht auch noch ein Satz. Wir hatten ja auch einen Antrag gestellt zur U9/U10; da ist das ja auch noch in Aufklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau.

**Frau Teupen:** Es war ja schon immer Teil der J1, die Familienanamnese zu untersuchen und bei Verdacht das Gesamtcholesterin zu ermitteln. Das steht auch schon lange drin; es wird vielleicht gar nicht so umgesetzt. – Aber eine andere Frage hätte ich jetzt noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur eine Bemerkung, Frau Teupen, damit das nicht so stehen bleibt. Bei der J1, das finde ich ganz possierlich. Nur haben wir folgende Situation – um auch Frau Steinhagen ein bisschen zu widersprechen –: Wir haben bei der U9 – und, wenn wir die künftige U10 noch implementieren, auch noch dort – sehr hohe Teilnahmequoten, weil es damals mal einen Landesminister gab, der gegen den Widerstand der Bundesregierung so ein Mahnverfahren eingeführt hat,

(Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité): Ja, genau!)

das dazu führt, dass die Jugendämter kommen. Dieser Landesminister, der damals gegen Frau von der Leyen als Bundesfamilienministerin gekämpft hat, hieß Hecken. Seither gibt es eine tiefe Freundschaft zwischen Frau von der Leyen und mir, weil sie eben das Elternrecht priorisiert hat und ich gesagt habe: Dem Elternrecht stehen auch Verpflichtungen gegenüber, und gerade in sozial schwachen Kontexten haben wir da eben Probleme. Also, bei der U9 oder U10, bei den Kindervorsorgeuntersuchungen, haben wir noch sehr hohe Teilnahmequoten. Bei der J-Untersuchung ist es so: Wenn die Teenies dann mal pubertierend sind, gehen sie nicht mehr zum Kinderarzt. Da ist Ende im Gelände, und da habe ich dann auch keine Möglichkeit mehr, sie zu monitoren. Die anderen fangen wir doch noch relativ breit ein.

Aber, Frau Teupen, das wollte ich nur an der Stelle ergänzen. Entschuldigung, das war keine Unhöflichkeit. Deshalb will ich das lieber in der von Ihnen angeregten U10, die ich immer U9/neu nenne, implementieren als in der J1, weil wir dort eben nur 30 Prozent sehen. Und 30 Prozent sind zu wenig; das ist ganz klar. – Okay. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Genau; interessante Anhörung. – Ich hätte noch mal eine Frage zur Studie und zur Umsetzung der zVT; darum geht es ja auch an der Stelle. Da schreibt das IQWiG auf Seite 19 der Nutzenbewertung, dass bei 47 Kindern keine Intensivierung der Statintherapie stattgefunden hat aufgrund „regionaler Praxis oder lokaler Leitlinie“. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Das hat uns doch etwas irritiert, weil wir gehört haben, dass die ja eigentlich optimiert war. Vielleicht können Sie sagen, was darunter zu verstehen ist. Das hat uns so ein bisschen verwundert. Es sind ja relativ viele Kinder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen?

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Charité):** Ich habe das gar nicht verstanden.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Wir rätseln gerade noch, an wen die Frage ging, ob sie an den pU ging oder an das IQWiG.

**Frau Teupen:** An den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** An den pU.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke, Frau Teupen. – Frau Kretschmer übernimmt.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Genau. – Dazu möchte ich einmal sagen, dass die maximal tolerierbare Statindosis länderspezifisch unterschiedlich ist und daher immer im Versorgungskontext betrachtet werden muss. Da es sich bei der Studie EFC14643 um eine internationale Zulassungsstudie handelt, wurden die Anforderungen an eine maximal tolerierbare Statindosis damit aus unserer Sicht erfüllt; wenn das Ihre Frage beantwortet. Das IQWiG zielte also darauf ab, dass es sich hier eben um länderspezifisch unterschiedliche maximale Dosen handelt und wir dadurch nicht den deutschen Versorgungskontext abdecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielleicht kann sie noch ein bisschen was dazu sagen; denn letztendlich geht es ja um die Fachinformation, die Zulassung. Wenn das jetzt eine Europazulassung ist, dann gelten doch die Dosierungen eigentlich gleich, oder? Aber vielleicht habe es auch nicht ganz verstanden. Ich weiß, was Sie gesagt haben, aber vielleicht können Sie bitte noch mal den Kritikpunkt aufmachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Junge?

**Frau Junge (IQWiG):** Es handelt sich ja bei der Studie EFC14643 um eine multinational durchgeführte Studie, und bei der Durchführung multinationaler Studien sind die nationalen Zulassungen in der Regel zu berücksichtigen. Dennoch müssen wir bei der frühen Nutzenbewertung schauen, inwieweit die Vorgaben der in Deutschland geltenden Zulassungen in den Studien allgemein erfüllt sind.

In der Studie ist es so gewesen, dass explizit für einige der Patienten angegeben wurde – nämlich für 22 in der Q4W-Kohorte, die insgesamt 79 Patienten umfasst –, dass sie bereits zu Studienbeginn eine maximal verträgliche Statindosis erhalten haben. Für diese anderen 47 Patienten, die eben genannt wurden, ist nicht mehr eskaliert worden aufgrund der Zulassung. Für uns ist es nicht ersichtlich gewesen bzw. einfach nicht sichergestellt, dass diese 47 Patienten tatsächlich auch eine maximal tolerierbare Dosis bekommen haben; denn dann

hätten sie ja tatsächlich eigentlich zu diesen 22 Patienten hinzugerechnet werden können. Das hat sich uns nicht erschlossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Junge. – Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Ja, es ist okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. Wer möchte weiterfragen? – Keiner? Dann können wir ja das Fachgespräch über die Herz-Kreislauf-Initiative fortsetzen. Fragen von den Bänken? – Keine. Ich glaube, es ist ja auch bezogen auf die Dossierbewertung alles klar.

Dann sind wir schon durch. Dann würde ich Ihnen, Frau Zietze – ich nehme an, Sie machen das – noch einmal die Möglichkeit geben, ein kurzes Fazit zu ziehen, und dann könnten wir die Anhörung beenden.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Ja, Herr Hecken, vielen Dank. – Ich mache es kurz. Alirocumab zeigte in der Zulassungsstudie bei Kindern ab 8 Jahren einen deutlichen Effekt in der Senkung von LDL-C, was dem vorrangigen therapeutischen Ziel der Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie entspricht. Damit ist der Wirkstoff also eine weitere wichtige medikamentöse Option zur Deckung des therapeutischen Bedarfs, insbesondere in dieser jungen Altersgruppe ab 8 Jahren. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Wir werden das, was heute diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere weitere Diskussion miteinbeziehen. Ich bitte um Entschuldigung: Das war jetzt keine Missachtung, aber die Gelegenheit war so günstig und betrifft ja auch das Therapiegebiet. Es ist für Sie ja auch von Relevanz, dass wir uns kurz ausgetauscht haben über die Frage: Wie geht man mit den Kindern um, und wie kann man diese möglichst breiter und früher erfassen, damit keine irreversiblen Schäden eintreten? Das ist, glaube ich, ein ganz relevantes Thema. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Der Rest der Gruppe Unterausschuss Arzneimittel macht dann weiter um 15:15 Uhr mit der nächsten Anhörung.

Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön. Einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr



## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-277-z Alirocumab**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Alirocumab

#### Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

LDL-Apherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### LDL-Apherese:

Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren

#### Ezetimib:

- Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben
- IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib

#### Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV

Für Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt folgender Beschluss vor:

- Evolocumab vom 16. Juni 2022

#### Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III

35. Lipidsenker  
35a. Evolocumab  
35b. Alirocumab

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alirocumab C10AX14 Praluent®	<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, und <b>bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li> </ul>
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:</b>	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u>                      Behandlung von <b>primärer Hypercholesterinämie</b> oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u>                      Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u>                      Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie</u></p>

	<p><i>Für Kinder (8 – 13 Jahre) werden 10 – 20 mg einmal täglich empfohlen, da höhere Dosierungen als 20 mg bei diesen nicht untersucht wurden. Für Jugendliche (14 – 18 Jahre) beträgt die empfohlene Dosierung 10 – 40 mg pro Tag (bei Anwendung bei Mädchen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6, Ergebnisse der Studie siehe Abschnitt 5.1). [...]</i></p> <p><u><i>Pharmakodynamische Eigenschaften; Klinische Wirksamkeit: <b>Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre)</b></i></u> <i>Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. [...] Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin in Erwachsenen. [...]</i> <i>Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei den untersuchten endokrinen Parametern [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung, keine Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner-Stadien beobachtet. Die Power der Studie, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, war gering. Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen.</i></p> <p>(FI Pravastatin AbZ 2018-09)</p>
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDLCholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und <b>Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie</b>, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u><i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></i></u> <i>In einer 3-jährigen Studie zur Bewertung von Gesamtreifung und -entwicklung [...] sowie Messung von Größe und Gewicht wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf Wachstum und Geschlechtsreife festgestellt.</i></p> <p><u><i>Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie <b>bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren</b></i></u> <i>[...] In eine zweite offene, einarmige Studie wurden 271 Jungen und Mädchen mit Heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 6 bis 15 Jahren aufgenommen und bis zu 3 Jahre lang mit Atorvastatin behandelt. Für eine Aufnahme in die Studie musste eine bestätigte HeFH und ein Baseline-LDL-C-Wert <math>\geq 4</math> mmol/l (ca. 152 mg/dl) vorliegen. An der Studie nahmen 139 Kinder mit Tanner-Entwicklungsstadium 1 teil (im Allgemeinen im Alter von 6 bis 10</i></p>

Jahren). Bei Kindern unter 10 Jahren betrug die Initialdosis Atorvastatin (einmal täglich) 5 mg als Kautablette. Kinder ab 10 Jahren erhielten eine Initialdosis von 10 mg Atorvastatin (einmal täglich).

Bei allen Kindern konnte die Dosis erhöht werden, um einen LDL-C-Zielwert von < 3,35 mmol/l zu erreichen.[...]. Der mittlere (+/- SD) Baseline-LDL-C-Wert lag bei 6,12 (1,26) mmol/l, d. h. ca. 233 (48) mg/dl. [...]. Die Daten zeigten keinen Hinweis auf eine Auswirkung des Arzneimittels auf die Parameter für Wachstum und Entwicklung (d. h. Größe, Gewicht, BMI, Tanner-Stadium, Prüferbeurteilung von Reife und Entwicklung insgesamt) bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH, die im Rahmen der 3-jährigen Studie mit Atorvastatin behandelt wurden. Es wurden keine prüferbeurteilten Arzneimittelwirkungen auf Größe, Gewicht oder BMI nach Alter oder Geschlecht pro Termin festgestellt.

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren**

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die in eine offene Phase übergang, wurden 187 Jungen und Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...], die an heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder einer schweren Hypercholesterinämie litten, für 26 Wochen auf Atorvastatin (n = 140) oder Placebo (n = 47) randomisiert und erhielten anschließend alle Atorvastatin für weitere 26 Wochen. [...] In der 26-wöchigen Doppelblindphase führte Atorvastatin zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Gesamtcholesterin, LDL-C, Triglyceriden und Apolipoprotein B. [...]

Eine weitere Kinderstudie mit Atorvastatin im Vergleich zu Colestipol bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 10 bis 18 Jahren zeigte, dass in der Woche 26 Atorvastatin (n = 25) im Vergleich zu Colestipol (n = 31) zu einem signifikanten ( $p < 0,05$ ) Abfall des LDL-C führte.

In einer Compassionate-Use-Studie wurden Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie (einschließlich homozygoter Hypercholesterinämie) behandelt. [...]. Die Studie ging über drei Jahre und das LDL-Cholesterin wurde um 36 % gesenkt.

Langzeiterfahrungen zu den Auswirkungen einer Atorvastatintherapie in der Kindheit auf eine verringerte Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen nicht vor. [...]

(FI Atorvastatin Hennig® 2023-03)

Fluvastatin  
C10AA04  
generisch

**Dyslipidämie**

Behandlung von Erwachsenen mit **primärer Hypercholesterinämie** oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.

**Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit**

Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1).

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

Vor Beginn einer Behandlung mit Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen **ab 9 Jahren** mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sollten die Patienten auf eine cholesterinarme Standarddiät gesetzt werden, die auch während der Behandlung beibehalten werden sollte. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 20 mg Fluvastatin. Dosisanpassungen sollten im Abstand von 6 Wochen erfolgen.[...] Die maximale Tagesdosis beträgt 80 mg Fluvastatin entweder durch Gabe von 40 mg zweimal täglich oder als Fluvastatin 80 mg Retardtablette einmal täglich. Die Anwendung von Fluvastatin in Kombination mit Nikotinsäure,

*Colestyramin oder Fibraten wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

**Kinder und Jugendliche**

**Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

*Bei Patienten unter 18 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheit nicht über einen Behandlungszeitraum von mehr als zwei Jahren untersucht. Es liegen keine Daten zur physischen, intellektuellen und sexuellen Reifung bei Langzeitbehandlung vor. Die langfristige Wirksamkeit einer Therapie mit Fluvastatin im Kindesalter zur Reduzierung der Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht [...]. Fluvastatin wurde nur bei Kindern ab 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht [...]. Bei präpubertären Kindern sollten vor Einleitung der Behandlung die potenziellen Risiken und Vorteile sorgfältig bewertet werden, da für diese Gruppe nur sehr beschränkte Erfahrungen vorliegen.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fluvastatin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von **9-16 Jahren** mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde in 2 offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. 114 Patienten (66 Jungen und 48 Mädchen) erhielten Fluvastatin [...].*

*In die erste Studie wurden 29 präpubertäre Jungen im Alter von 9-12 Jahren [...] aufgenommen. [...]*

*In die zweite Studie wurden 85 männliche und weibliche Patienten im Alter von 10-16 Jahren aufgenommen [...] [...]*

*In der ersten Studie (mit präpubertären Jungen) senkte Fluvastatin [...] die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 21 % bzw. 27 %. [...]. In der zweiten Studie (mit pubertären oder postpubertären Mädchen und Jungen) senkte [...] Fluvastatin die Plasmaspiegel des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins um 22 % bzw. 28 %. [...] [...]*

(FI Fluvastatin ratiopharm® 2021-11)

Rosuvastatin  
C10AA07  
Rosuvastatin  
Crestor®

**Behandlung von Hypercholesterinämie**

**Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren** mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.

**Homozygote familiäre Hypercholesterinämie**

**Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren** mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

**Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse**

Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*[...] Nach einer 2-jährigen Behandlung mit der Studienmedikation wurde kein Einfluss auf Wachstum, Gewicht, BMI oder geschlechtliche Reifung festgestellt.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften**

**Kinder und Jugendliche**

*Die Wirkung von einmal täglich 20 mg Rosuvastatin versus Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Cross-Over-Studie bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie beinhaltete eine aktive 4-wöchige Diät-Einführungsphase, in der die Patienten mit 10 mg Rosuvastatin behandelt wurden, eine Cross-Over-Phase, die aus einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin bestand, vorausgegangen oder gefolgt von einer 6-wöchigen Placebo-Behandlung und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, in der alle Patienten mit 20 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Patienten, die die Studie mit Ezetimib oder Apherese-Therapie begonnen hatten, setzten ihre Behandlung während der kompletten Studie fort.*

*Es wurde eine statistisch signifikante ( $p = 0,005$ ) Reduktion von LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es traten statistisch signifikante Senkungen bei Gesamt-C (20,1 %,  $p = 0,003$ ), nonHDL-C (22,9 %,  $p = 0,003$ ) und ApoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ) auf. Ebenfalls wurden Senkungen bei TG, LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, verglichen mit Placebo, festgestellt. Die Reduktion von LDL-C nach 6-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit Placebo folgte, wurde während einer 12-wöchigen kontinuierlichen Therapie aufrechterhalten. [...]*

(FI Rosuvastatin Crestor® 2023-07)

Simvastatin  
C10AA01  
generisch

**Hypercholesterinämie**

Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

**Kardiovaskuläre Prävention**

Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**



*Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen (Jungen; Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche, im Alter **zwischen 10 und 17 Jahren**) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis [...]. Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 – 40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. [...] Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.*

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter **zwischen 10 und 17 Jahren** wurden in einer kontrollierten klinischen Studie [...] untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Plazebo behandelten Patienten entsprach. Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht. In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung [...] beobachtet. Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. [...]*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten [...] im Alter **zwischen 10 und 17 Jahren** [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Plazebo. [...] Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Plazebo.*

*Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. [...] Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin [...] führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDLCholesterinwertes um 36,8 % (Plazebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Plazebo: 0,5 %) und der medianen Triglyzeridwerte um 7,9 % (Plazebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der mittleren HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Plazebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit HeFH sind nicht bekannt. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.*

(FI Simva-Hennig® 2023-02)

Pitavastatin  
C10AA08  
LIVAZO

Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, **Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren** mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:

*Die Anwendung von Livazo bei Kindern sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie durchgeführt werden und der Therapiefortschritt sollte regelmäßig überprüft werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 1 mg einmal täglich. [...] Bei Kindern ab 10 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 4 mg.  
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitavastatin STADA bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkung auf Wachstum und sexuelle Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren vor, die Livazo einnehmen. [...]*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie NK-104-4.01EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie [...] 12 Wochen lang Pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg oder Placebo täglich. Zu Studienbeginn war bei den meisten Patienten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert worden [...]. Durch Pitavastatin 1, 2 und 4 mg wurde der mittlere LDL-C-Wert um 23,5 %, 30,1 % bzw. 39,3 % gesenkt, verglichen mit 1,0 % für Placebo. In einer 52-wöchigen offenen Verlängerungs- und Sicherheitsstudie NK-104-4.02EU [...] erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre alt) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie 52 Wochen lang Pitavastatin. [...] Die Mehrzahl der Patienten (n = 103) wurde auf täglich 4 mg Pitavastatin hochtitriert. Das mittlere LDL-C war am Endpunkt in Woche 52 um 37,8 % reduziert. [...] Die Senkung des mittleren LDL-C-Werts am Endpunkt in Woche 52 betrug 40,2 % für Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 10 Jahren (n = 42), 36,7 % für Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 16 Jahren (n = 61) und 34,5 % für Patienten im Alter von ≥ 16 bis < 17 Jahren (n = 9). [...]. Darüber hinaus war der mittlere Gesamtcholesterin-Wert am Endpunkt in Woche 52 um 29,5 % und der mittlere Triglyzerid-Wert um 7,6 % gesunken. [...]*

*Der Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Pitavastatin bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren und bei der Behandlung von Kindern aller Altersklassen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie gewährt.*

(FI Livazo 2023-02)

Lovastatin  
C10AA02  
Lovastatin  
ratiopharm®

Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient **primäre Hypercholesterinämie** hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben  
Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist.

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lovastatin bei Kindern ist bisher noch nicht hinreichend nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben. Dosierungsempfehlungen können jedoch nicht gegeben werden.*

	<p><b><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></b></p> <p><b><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u></b></p> <p><i>Bei Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie ist die Wirksamkeit von Lovastatin herabgesetzt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Patienten keine funktionierenden LDL-Rezeptoren besitzen. Unter Lovastatin kommt es bei diesen homozygoten Patienten allem Anschein nach mit höherer Wahrscheinlichkeit als sonst zu einem Anstieg der Serumtransaminasen (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p><b><u>Kinder und Jugendliche</u></b></p> <p><i>In limitierten kontrollierten Studien [...] gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen oder [...] Mädchen. [...] Lovastatin wurde weder bei präpubertären Kindern noch [...] bei Patienten unter 10 Jahren hinreichend untersucht.</i></p> <p><b><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u></b></p> <p><i>In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 132 Jungen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 48 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 67) oder Placebo (n = 65). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 19,3 %, den mittleren LDL-Wert um 24,2 % und die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 21 % signifikant. Ähnlich erhielten in einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie 54 Mädchen im Alter <b>zwischen 10 und 17 Jahren</b>, [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [...] über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert Lovastatin (n = 35) oder Placebo (n = 19). [...] Lovastatin verringerte den mittleren Ausgangswert des Gesamt-Cholesterins um 22,4 %, den mittleren LDL-Wert um 29,2 %, die mittleren Apolipoprotein B-Werte um 24,4 % und die mittleren Triglyzeridwerte um 22,7 % signifikant. Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag wurden bei Kindern nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Lovastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.</i></p> <p>(FI Lovastatin ratiopharm® 2023-03)</p>
<b>Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)</b>	
Colesevelam C10AC04 Cholestagel®	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.</p> <p>Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.</p> <p>Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b></p>

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cholestagel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 und 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und die Wirkung von täglich 1,9 g bzw. 3,8 g Cholestagel in einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 194 Jungen und Mädchen [...] **im Alter von 10 – 17 Jahren** mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei einer stabilen Statindosis (47 Patienten, 24 %) oder behandlungsnaiv in Bezug auf lipidsenkende Behandlungen (147 Patienten, 76 %) untersucht. Bei allen Patienten zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 11 % bei 3,8 g/Tag und 4 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Erhöhung von 3 % in der Placebogruppe. Bei Statin-naiven Patienten unter Monotherapie zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LCL-C von 12 % bei 3,8 g/Tag und 7 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Senkung von 1 % in der Placebogruppe [...]. Es wurden keine signifikanten Effekte auf das Wachstum, die sexuelle Reife, die Spiegel fettlöslicher Vitamine oder die Gerinnungsfaktoren festgestellt, und das Profil der Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem der Placebogruppe.*

*Cholestagel wurde bisher in klinischen Prüfungen nicht direkt mit anderen Gallensäuren- Komplexbildnern verglichen.*

*Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die zeigen konnten, ob eine Monotherapie mit Cholestagel oder eine Kombinationstherapie Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität aufweist.*

(FI Cholestagel® 2021-01)

Colestyramin  
C10AC01  
Generisch

- Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel **bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie** zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.
- Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins **bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie** angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.  
[...]

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Für Kinder **wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet** [...]. Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, ist es sinnvoll, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis/Tag zu beginnen. Anschließend sollte die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden.*

(FI Colestyramin-ratiopharm® 2021-02)

**Andere Lipidsenker**

Ezetimib  
C10AX09  
Ezetrol®

### Primäre Hypercholesterinämie

EZETROL ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (**heterozygoter familiärer** und nicht familiärer) **Hypercholesterinämie**, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.

### Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.

### Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)

EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

### Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

*Die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten.*

*Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden [...] beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Wenn EZETROL zusammen mit einem Statin verordnet wird, sind die Dosierungsempfehlungen für die Anwendung des Statins bei Kindern zu beachten. [...]*

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib bei Patienten **im Alter von 6 bis 10 Jahren** mit heterozygoter familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer 12-wöchigen kontrollierten klinischen Studie untersucht. [...].*

*Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].*

*[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

### Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

*[...].*

*In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie erhielten 138 Patienten (59 Jungen und 79 Mädchen) zwischen 6 und 10 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten zwischen 3,74 und 9,92 mmol/l über einen Zeitraum von 12 Wochen randomisiert entweder EZETROL 10 mg oder Placebo. Nach 12 Wochen führte EZETROL im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Erniedrigung von Gesamtcholesterin (– 21 % vs 0 %), LDL-Cholesterin (– 28 % vs – 1 %), Apo-B (– 22 % vs – 1 %) und non-HDL-Cholesterin (– 26 % vs 0 %). [...]*

*In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

(FI Ezetrol® 2021-01)

Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®	<p><u>Hypercholesterinämie</u> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (<b>heterozygoter familiärer</b> und nicht familiärer) <b>Hypercholesterinämie</b> oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht</li><li>- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden</li></ul> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u> Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten. Jugendliche ab 10 Jahren: [...] Die klinische Erfahrung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (<b>im Alter von 10 bis 17 Jahren</b>) ist begrenzt. [...] Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg/10 mg pro Tag am Abend [...] Die Erfahrung bei Kindern vor der Pubertät ist begrenzt.</p>
---	---

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimib zusammen mit Simvastatin bei Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in einer kontrollierten klinischen Studie mit heranwachsenden Jungen [...] und Mädchen [...] untersucht. In dieser begrenzten kontrollierten Studie war im Allgemeinen keine Auswirkung auf Wachstum oder sexuelle Entwicklung bei den heranwachsenden Jungen oder Mädchen erkennbar [...].*

*[...] Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

**Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche**

*In einer multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie wurden 142 Jungen [...] und 106 Mädchen [...] im Alter von 10 bis 17 Jahren [...] mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) [...] untersucht. Sie erhielten randomisiert 6 Wochen entweder 10 mg Ezetimib mit Simvastatin [...] oder Simvastatin allein [...], danach 27 Wochen Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin oder [...] Simvastatin allein sowie im Anschluss daran in einer offenen Studienverlängerung 20 Wochen Ezetimib mit Simvastatin [...]. Nach 6 Wochen führte die gemeinsame Gabe von Ezetimib und Simvastatin [...] zu signifikant niedrigeren Werten von Gesamtcholesterin (38 % vs. 26 %), LDL-Cholesterin (49 % vs. 34 %), Apolipoprotein B (39 % vs. 27 %) und Non-HDL-Cholesterin (47 % vs. 33 %) als Simvastatin [...] allein. Die Ergebnisse der Triglyzeridwerte [...] und HDL-Cholesterin [...] waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Nach 33 Wochen stimmten die Ergebnisse mit den Werten nach 6 Wochen überein, wobei signifikant mehr Patienten unter Ezetimib zusammen mit [...] Simvastatin [...] das gemeinsame Behandlungsziel [...] für LDL-Cholesterin erreichten als Patienten unter [...] Simvastatin [...]. Nach 53 Wochen, dem Ende der offenen Studienverlängerung, wurden die Wirkungen auf die Lipidwerte beibehalten. [...] Die Langzeitwirkung der Therapie mit Ezetimib bei Patienten unter 17 Jahren auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.*

(FI Inegy® 2023-07)

Ezetimib/  
Atorvastatin  
C10BA05  
Atozet®

**Hypercholesterinämie**

Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (**heterozygoter familiärer** und nicht familiärer) **Hypercholesterinämie** oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:

- Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht
- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden

**Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)**

Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atozet bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.*

Pharmakodynamische Eigenschaften:

*[...] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Atozet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Hypercholesterinämie und gemischter Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).*

(FI Atozet® 2023-07)

**PCSK9-Inhibitoren**

Evolocumab  
C10AX13  
Repatha

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und **bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie** zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

(FI Repatha, 2023-03)



## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-277z (Alirocumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 30. November 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	9
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen .....	18

## Abkürzungsverzeichnis

ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hefh	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
Hofh	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Alter von  $\geq 8$  bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *heterozygote familiäre Hypercholesterinämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.08.2023, die Handsuche am 01.11.2023 durchgeführt. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1379 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Vuorio A et al., 2019 [2].**

Update von 2017

Statins for children with familial hypercholesterolemia

+ Anagnostis P. et al., 2020 [1]

#### **Fragestellung**

#### **Methodik**

##### Population:

- Children and adolescents aged up to 18 years of age (at start of study) with clinical diagnosis of heterozygous FH based on genetic testing or clinical criteria (the level of serum total cholesterol is higher than the age-adjusted normal upper limit and at least one parent has been diagnosed with hypercholesterolemia).

##### Intervention:

- Active treatment with a statin (e.g. lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin)

##### Komparator:

- another statin, or with placebo, or with other lipid-lowering agents (fibric acids, resins), or with diet alone or with no treatment

##### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - 1. Change in carotid intima-media thickness
  - 2. Change in serum LDL cholesterol level
  - 3. Change in measures of growth and maturation, e.g. age of onset of puberty
- Secondary outcomes
  - 1. Liver dysfunction: change in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels
  - 2. Myopathy: change in serum creatine kinase (CK) levels
  - 3. Rhabdomyolysis (degeneration of skeletal muscle tissue) or death due to rhabdomyolysis
  - 4. Change in endothelial function (measured by flow-mediated dilation of the brachial artery)
  - 5. Change in serum total and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride (TG) level
  - 6. Quality of life
  - 7. Compliance to study medication
  - 8. Other adverse events which may be associated with statins

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated with each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE
- Date of most recent search: 04 November 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine randomized placebo-controlled studies were included (N=1177)

Charakteristika der Population/Studien:

- In the most recent study either documented genetic eKect or LDL-C  $\geq 160$  mg/dL or LDL-C > 130 mg/dL and male, early CVD in family, HDL-C < 45 mg/dL, TG > 150 mg/dL, lipoprotein(a) > 75 nmol/L, type 2 diabetes mellitus diagnosed and blood pressure > 95th percentile for age and height were required (Braaskamp 2015a).
- The age of the study participants ranged from 6 years to 18 years; 51% were males. The mean (SD) baseline LDL cholesterol in the study groups varied from 5.28 (1.08) mmol/L (de Jongh 2002a) to 6.48 (0.98) mmol/L (Stein 1999).

Qualität der Studien:

	Wiegman 2004	Stein 1999	McCrindle 2003	Knipscheer 1996	de Jongh 2002a	Couture 1998	Clauss 2005	Braaskamp 2015a	Amis 2010	
Random sequence generation (selection bias)	+	?	?	?	?	?	+	?	?	
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
Blinding (performance bias and detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	?	+	?	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	

Studienergebnisse:

- Change in serum LDL cholesterol level
  - Five studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; (de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative reductions was -24.59% (95% CI -30.11 to -19.08) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a) at six months (four studies) it was -34.97% (95% CI -37.51 to -32.44) (Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005) at one year (two studies) it was -26.94% (95% CI -31.64 to -22.23) (Stein 1999; de Jongh 2002a)
  - The studies can be considered clinically comparable even though the results showed statistical heterogeneity. This heterogeneity was present at six months (IQ = 86%) and at one year (IQ = 81%), but not at one month. The heterogeneity is most likely

due to multiple factors such as variation in statin type, statin dosage and duration of study

- Change in measures of growth and maturation
  - Three studies (de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Wiegman 2004). The effect of statins on puberty was measured by the change in Tanner stage.
  - The pooled estimate of the RR at six months (two studies) was -0.99 (95% CI -0.66 to 1.50) (de Jongh 2002a; McCrindle 2003), at one year (one study) 0.89 (95% CI 0.51 to 1.54) (de Jongh 2002a) and at two years (one study) 0.95 (95% CI 0.77 to 1.18) (low-quality evidence)
- Change in serum total cholesterol levels
  - Five studies (Stein 1989; Knipscheer 1996; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005). One study reported mean relative reductions of serum total cholesterol levels but not the SDs (Braaskamp 2015a).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative reductions was -18.31% (95% CI -22.55 to -14.06) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a), at six months (four studies) -24.28% (95% CI -26.09 to -22.47) (Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005) and at one year (two studies) -27.60% (95% CI -30.64 to -24.57) (Stein 1999; de Jongh 2002a)
- Change in serum HDL cholesterol levels
  - Five studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005). One study reported HDL cholesterol levels using the relative difference between the mean HDL values in the beginning and at the end of the study (Avis 2010) and one study reported mean percentage change in HDL cholesterol without SD (Braaskamp 2015a).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative change was 3.00% (95% CI -2.47 to 8.47) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a), at six months (four studies) 4.18% (95% CI 1.54 to 6.82) (Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005) and at one year (two studies) 2.56% (95% CI -1.17 to 6.29) (Stein 1999; de Jongh 2002a)
- Change in serum TG levels
  - Four studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; McCrindle 2003; Clauss 2005). One study reported TG levels using the relative difference between the mean TG values in the beginning and at the end of the study (Avis 2010) and one study reported mean percentage change without the SD (Braaskamp 2015a).
  - At one month (three studies) the pooled estimate of the difference in mean relative change was 10.31% (95% CI -5.11 to 25.74) (Knipscheer 1996; Clauss 2005; Braaskamp 2015a), at six months (three studies) -9.34% (95% CI -18.90 to 0.22) (Stein 1999; McCrindle 2003; Clauss 2005) and at one year (one study) 0.00% (95% CI -18.09 to 18.09) (Stein 1999)
- Adverse events
  - Six studies (Knipscheer 1996; Stein 1999; de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005; Avis 2010).
  - At one month (two studies) the estimate of the RR was 0.86 (95% CI 0.65 to 1.13) (Knipscheer 1996; Avis 2010) at six months (three studies) 1.02 (95% CI 0.82 to 1.27) (de Jongh 2002a; McCrindle 2003; Clauss 2005), at one year (two studies) 1.01 (95% CI 0.81 to 1.26) (moderate-quality evidence) (Stein 1999; de Jongh 2002a).

## Referenzen

Avis 2010 {published data only}

AvisHJ, HuttenBA, GagnéC, LangsletG, McCrindleBW, WiegmanA, et al. EKicacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric Cardiology* 2010;55(11):1121-6.

Braaskamp 2015a {published data only}

BraaskampMJ, StefanuttiC, LangsletG, DrogariE, WiegmannA, HounslowN, et al. EKicacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk. *Journal of Pediatrics* 2015;167(2):338-43.

Clauss 2005 {published data only}

ClaussSB, HolmesKW, HopkinsP, SteinE, ChoM, TateA, et al. Pediatrics EKicacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005;116(3):682-8.

Couture 1998 {published data only}

CoutureP, BrunLD, SzotsF, LelièvreM, GaudetD, DesprésJP, et al. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadian with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1998;18(6):1007-12.

de Jongh 2002a {published data only}

DeJonghS, StalenhoefAF, TuohyMB, MercuriM, BakkerHD, KasteleinJJ. EKicacy, safety and tolerability of simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: rationale, design, and baseline characteristics. *Clinical Biochemistry and Metabolism* 2003;11(32):157-62.

deJonghS, LilienMR, op't RoodtJ, StroesES, BakkerHD, KasteleinJJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2117-21. []

\*deJonghS, OseL, SzamosiT, GagnéC, LambertM, ScottR, et al. EKicacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106(17):2231-7.

deJonghS, StalenhoefAF, TuohyMB, MercuriM, BakkerHD, KasteleinJJ. EKicacy, safety and tolerability of simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia. *Clinical Drug Investigation* 2002;22(8):533-40.

Knipscheer 1996 {published data only}

KnipscheerHC, BoelenCC, KasteleinJJ, vanDiermenDE, GroenemeijerBE, van denEndeA, et al. Short-term eKicacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric Research* 1996;39(5):867-71.

McCrindle 2003 {published data only}

McCrindleBW, OseL, MaraisAD. EKicacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with a familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):74-80.

Stein 1999 {published data only}

SteinEA, IllingworthDR, Kwiterovich Jr.PO, LiacourasCA, SiimesMA, JacobsonMS, et al. EKicacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. *JAMA* 1999;281(2):137-44.

Wiegman 2004 {published data only}

WiegmanA, HuttenBA, deGrootE, RodenburgJ, BakkerHD, BüllerHR, et al. EKicacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2004;292(3):331-7.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Statin treatment is an effective lipid-lowering therapy in children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH). No safety issues were identified in the short term up to two years. Since statin treatment in children with FH is not acutely or subacutely a life-saving treatment, it would be difficult to accept any clinically significant adverse events in this patient group. This treatment should be combined with regular pediatric follow-up and parents informed about potential side-effects and interaction with concomitant medication.



## 3.2 Systematische Reviews

Siehe Abschnitt zu Cochrane Reviews.

## 3.3 Leitlinien

**Watts GF et al.,2023 [3].**

*International Atherosclerosis Society*

International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia

### Zielsetzung/Fragestellung

This evidence-informed guidance article provides a systematic compendium of clinical recommendations, informed by best contemporary evidence, for the detection and management of patients with FH. These recommendations are supplemented with general and specific implementation strategies to optimize the deployment in models of care

### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen, wird jedoch auf Grund fehlender höherwertiger Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt.*

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; Patientenbeteiligung unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; keine Beschreibung des Umgangs mit Interessenskonflikten
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; Suche beschrieben, Umfang und Systematik nicht eindeutig dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt; Evidenztabelle jedoch nicht beigelegt
- Überprüfung der Aktualität unklar.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (to January 2023)

### LoE

- Leitlinienbewertung gemäß AGREE II

Levels of Evidence <sup>‡</sup>	
Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect <i>Bases: Randomised-controlled trials/meta-analyses/systematic reviews/good quality diagnostic studies</i>	High = A
Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate <i>Bases: Good quality clinical or observational studies</i>	Moderate = B
Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate <i>Bases: Expert opinion based on clinical experience or argument from first principles</i>	Low = C

## GoR

Classes of Recommendations <sup>†</sup>	
Strong recommendation: There is high certainty based on the evidence that the net benefit is substantial <i>Wording: should be performed; can be trusted to guide practice</i>	Strong = 1
Moderate recommendation: There is moderate certainty based on the evidence that the net benefit is moderate to substantial, or there is high certainty that the net benefit is moderate <i>Wording: should be considered; can be trusted to guide practice in most situations</i>	Moderate = 2
Weak recommendation: There is at least moderate certainty based on the evidence that there is a small net benefit <i>Wording: may be considered; can be trusted to guide practice, but care should be taken in its application</i>	Weak = 3

<sup>†</sup>This system was based on the American Heart Association/American College of Cardiology<sup>9</sup> and the National Lipid Association<sup>8</sup> cholesterol guidelines.

<sup>‡</sup>This system was based on the American Heart Association/American College of Cardiology<sup>9</sup> and the National Lipid Association<sup>8</sup> cholesterol guidelines, and adapted from the original GRADE system of evidence rating<sup>7</sup>

## Sonstige methodische Hinweise

Leitlinie wurde auf Grundlage bereits publizierter Leitlinien erstellt.

## Management of children and adolescents

1. At diagnosis, all patients should be offered counselling on following a heart-healthy, low saturated fat (<10% of total calories), high fibre diet and correcting all other behavioural risk factors for ASCVD, particularly smoking, lack of exercise, obesity and psychological stress

### **Class 1 Level B**

2. Pharmacological treatment should be offered at age 8–10 years with a LDL-cholesterol concentration >4.9 mmol/l (>190 mg/dl), recorded on two occasions with a fasting lipid profile **Class 1 Level B**

3. Pharmacological treatment should be considered for those aged 8–10 years with a LDL-cholesterol concentration >4.0 mmol/l (>160 mg/dl), recorded on two occasions with a fasting lipid profile, in the presence of multiple ASCVD risk factors or family history of premature ASCVD **Class 2 Level B**

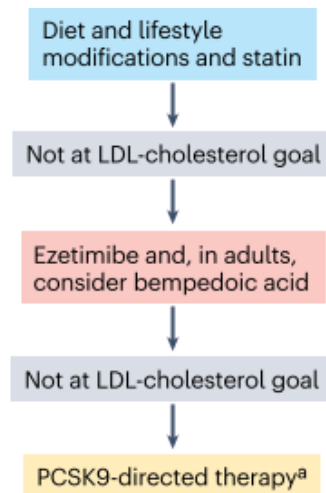
4. Initiation of pharmacological treatment at age <8 years may also be considered with a LDL-cholesterol concentration >4.9 mmol/l (>190 mg/dl), recorded on two occasions **Class 3 Level B**

7. To achieve LDL-cholesterol treatment goals, the initial medication of choice should be a statin approved in the relevant country (or jurisdiction) for use in paediatric patients

### **Class 1 Level A**

8. Other medications that should be considered, in addition to the maximal tolerated and safe dose of a statin, are ezetimibe and bile acid sequestrants **Class 2 Level B**

9. Use of a PCSK9 inhibitor may be considered according to clinical indications and regulatory approvals, with the caveat of limited evidence of long-term safety in children and adolescents **Class 3 Level B**



**Fig. 2 | Treatment algorithm for patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia.** PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

<sup>a</sup>May be considered in children and adolescents with additional risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease, noting limited long-term safety data.

### Referenzen zu den Empfehlungen

- 4 Gidding, S. S. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia - A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 132, 2167-2192 (2015).
- 5 Watts, G. F. et al. Integrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 171, 309-325 (2014).
- 6 Watts, G. F. et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ* 30, 324-349, doi:https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.943 (2021).
- 35 Safarova, M. S., Liu, H. & Kullo, I. J. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: the SEARCH study. *J. Clin. Lipidol.* 10, 1230-1239 (2016).
- 77 Wiegman, A. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur. Heart J.* 36, 2425-2437 (2015).
- 95 de Ferranti, S. D. et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 139, e603-e634, doi:10.1161/cir.0000000000000618 (2019)
- 107 Ramaswami, U. et al. Current Management of Children and Young People with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia - HEART UK Statement of Care. *Atherosclerosis* 290, 1-8 (2019)
- 118 Falkner, B. & Gidding, S. Life-Course Implications of Pediatric Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Can. J. Cardiol.* 37, 766-775, doi:https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.001 (2021).
- 119 Khoury, M. et al. The Detection, Evaluation, and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents: A Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association Clinical Practice Update. *Can. J. Cardiol.* 38, 1168-1179, doi:https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.05.002 (2022)
- 149 Harada-Shiba, M. et al. Guidance for pediatric familial hypercholesterolemia 2017. *J. Atheroscler. Thromb.* 25, 539-553, doi:https://doi.org/10.5551/jat.CR002 (2018)
- 185 Horton, A. E. et al. Integrated guidance to enhance the care of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: Practical advice for the community clinician. *J. Paediatr. Child Health* 58, 1297-1312, doi:https://doi.org/10.1111/jpc.16096 (2022).
- 350 Ference, B. A. et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease A Mendelian Randomization Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 2631-2639 (2012).
- 351 Driver, S. L. et al. Fasting or nonfasting lipid measurements: it depends on the question. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 1227-1234 (2016).
- 354 Vuorio, A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 11. Art. No.: CD006401., doi:10.1002/14651858.CD006401.pub5 (2019).
- 355 Anagnostis, P. et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* 69, 249-261 (2020).

- 356 Mamann, N. et al. Intermediate-Term Efficacy and Tolerance of Statins in Children. *J. Pediatr.* 210, 161-165, doi:10.1016/j.jpeds.2019.03.032 (2019).
- 357 Benekos, T., Kosmeri, C., Vlahos, A. & Milionis, H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 33, 533-538, doi:10.1515/jpem2019-0250 (2020).
- 358 Desai, N. K. et al. Hepatotoxicity of statins as determined by serum alanine aminotransferase in a pediatric cohort with dyslipidemia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 68, 175 (2019).
- 359 Johnson, P. K. et al. Statin-associated myopathy in a pediatric preventive cardiology practice. *The Journal of pediatrics* 185, 94-98. e91 (2017).
- 360 Joyce, N. R., Zachariah, J. P., Eaton, C. B., Trivedi, A. N. & Wellenius, G. A. Statin Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Academic Pediatrics* 17, 515-522, doi:https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.02.006 (2017).
- 361 Kavey, R.-E. W. et al. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. *CJC Open* 2, 473-482, doi:https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.06.002 (2020).
- 362 Stein, E. A. et al. Colesevelam Hydrochloride: Efficacy and Safety in Pediatric Subjects with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 156, 231-236.e233 (2010).
- 363 Kusters, D. M. et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 166, 1377-1384.e1373 (2015).
- 364 Santos, R. D. et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 383, 1317-1327, doi:10.1056/NEJMoa2019910 (2020).
- 365 Daniels, S. et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J. Clin. Lipidol.* 14, 322-330.e325, doi:https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.03.001 (2020).
- 366 Santos, R. D. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10, 732-740 (2022).
- 367 Gaudet, D. et al. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 16, 676-684, doi:https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.07.005 (2022)

## Hintergrund

Primary evidence supporting the treatment of HeFH in children derives from clinical trials of statins, ezetimibe, colesevelam and PCSK9 inhibitors, with end points related to reductions in LDL-cholesterol concentration and to safety. Systematic reviews, registry data and cohort studies have confirmed the efficacy, tolerability and safety of statins for lowering LDL-cholesterol levels (32% mean reduction in LDL-cholesterol concentration in children with HeFH receiving statin therapy between baseline and up to 48 weeks of treatment compared with placebo<sup>179</sup> statins<sup>179–186</sup> in carotid intima-media thickness<sup>146</sup>), with increased efficacy for higher doses of more potent. Trials of statins as first-line therapy also show improve. The efficacy in lowering LDL-cholesterol concentrations has also been reported for colesevelam (12% mean reduction)<sup>187</sup>, ezetimibe (27% mean reduction)<sup>1</sup> and PCSK9 inhibitors (44% mean reduction)<sup>189–191</sup>.

A systematic review of unbiased studies showed a small but significant effect of diet in lowering LDLcholesterol levels<sup>192</sup>. There are new recommendations on how best to change lifestyle-related behaviour to reduce the risk of ASCVD in children<sup>104,193</sup>. Poor adherence to treatment<sup>194</sup> treatment among paediatric specialists<sup>195</sup> and other barriers<sup>196</sup>. A family history of ASCVD and past personal experiences, inertia to initiation of need to be addressed. Genetic testing may increase the use of statins in children<sup>197</sup> can influence treatment preferences in adolescents and young adults<sup>198</sup>

A landmark study of patients with HeFH and statin therapy beginning in youth, with follow up to age 40 years, showed substantially lower rates of ASCVD and death compared with their affected parents (1% versus 26% for ASCVD; 0% versus 7% for mortality); the achieved mean LDL-cholesterol concentration was 4.16 mmol/l (161 mg/dl), and the long-term safety of treatment was confirmed<sup>41</sup>. Carotid intima-media thickness in those treated with statins was similar to that in unaffected siblings, with evidence of a dose-response effect<sup>41</sup>. Longer term observational studies (over 3–9 years), combined with clinical experience, also suggest minimal adverse effects of statins, without evidence of muscle injury, liver dysfunction or incident diabetes<sup>181–186</sup>

41. Luirink, I. et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolaemia. *N. Engl. J. Med.* 381, 1547–1556 (2019).

179. Vuorio, A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, CD006401 (2019).

180. Anagnostis, P. et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* 69, 249–261 (2020).

181. Mamann, N. et al. Intermediate-term efficacy and tolerance of statins in children. *J. Pediatr.* 210, 161–165 (2019).
182. Benekos, T., Kosmeri, C., Vlahos, A. & Milionis, H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 33, 533–538 (2020).
183. Desai, N. K. et al. Hepatotoxicity of statins as determined by serum alanine aminotransferase in a pediatric cohort with dyslipidemia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 68, 175 (2019).
184. Johnson, P. K. et al. Statin-associated myopathy in a pediatric preventive cardiology practice. *J. Pediatr.* 185, 94–98.e1 (2017).
185. Joyce, N. R., Zachariah, J. P., Eaton, C. B., Trivedi, A. N. & Wellenius, G. A. Statin use and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Acad. Pediatr.* 17, 515–522 (2017).
186. Kavey, R.-E. W. et al. Effectiveness and safety of statin therapy in children: a real-world clinical practice experience. *CJC Open* 2, 473–482 (2020).
187. Stein, E. A. et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 156, 231–236.e1–3 (2010).
188. Kusters, D. M. et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J. Pediatr.* 166, 1377–1384.e1–3 (2015).
189. Santos, R. D. et al. Evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 383, 1317–1327 (2020).
190. Daniels, S. et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY KIDS study. *J. Clin. Lipidol.* 14, 322–330.e5 (2020).
191. Santos, R. D. et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 10, 732–740 (2022).

### Clinical recommendations on the treatment of familial hypercholesterolaemia by lipoprotein apheresis

*Anmerkung zur LL: Empfehlungen umfassen z.T. erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten zusammen*

5. All diet and drug therapy to lower LDL-cholesterol concentrations should be continued during treatment with lipoprotein apheresis, and comprehensive psychosocial support should be offered to all patients receiving lipoprotein apheresis **Class 1 Level A**

7. Angiotensin-converting enzyme inhibitors should not be used in patients undergoing lipoprotein apheresis based on apolipoprotein B adsorption, and angiotensin-receptor blocking agents should be substituted **Class 1 Level A**

12. Adjunctive therapy with a PCSK9 inhibitor, either evolocumab or alirocumab, should be attempted in all patients with FH before starting or while receiving lipoprotein apheresis. These therapies will be effective mainly in patients with HeFH and often may replace lipoprotein apheresis. Injected therapeutic agents should be administered soon after, but not immediately before, a lipoprotein apheresis procedure **Class 1 Level B**

However, its use in other forms of severe hyperlipidaemia, such as statin-refractory HeFH, is diminishing because of the efficacy of PCSK9 inhibitors<sup>223,268</sup>

However, lipoprotein apheresis will continue to be the last resort in patients ineligible for, refractory to or intolerant of cholesterol-lowering drugs<sup>27</sup>

27. Nieuwlaat, R., Schwalm, J.-D., Khatib, R. & Yusuf, S. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 34, 1262–1269 (2013).

223. Kawashiri, M.-a et al. Impact of evolocumab treatment on low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients withdrawn from regular apheresis. *Atherosclerosis* 265, 225–230 (2017).

268. Baum, S. J. et al. Effect of evolocumab on lipoprotein apheresis requirement and lipid levels: results of the randomized, controlled, open-label DE LAVAL study. *J. Clin. Lipidol.* 13, 901–909 (2019).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023)  
am 07.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh hypercholesterolemia]
2	[mh cholesterol/BL]
3	(hypercholesterolemi* OR hypercholesteremi* OR hypercholesterolaemi* OR hypercholaesteremi* OR cholesterolaemi* OR cholesterolemi* OR dyscholesterolaemi* OR dyscholesterolemi*):ti,ab,kw
4	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND cholesterol):ti OR (lipid* AND lowering):ti
5	[mh "hyperlipoproteinemia type II"] OR [mh "hyperlipoproteinemia type III"]
6	[mh "lipoproteins, ldl"/BL]
7	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND (LDL OR (low-density NEXT lipoprotein*) OR (beta NEXT lipoprotein*))) OR dysbetalipoproteinemi* OR dysbetalipoproteinaemi* OR hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi*):ti
8	((hyperlipoproteinemia OR hyperlipoproteinaemia) AND ("type 2" OR "type 2a" OR "type 2b" OR "type IIa" OR "type IIb" OR "type II" OR "familial combined" OR "type 3" OR "type III" OR broad-beta)):ti,ab,kw
9	(hyperbetalipoproteinemia* OR hyperbetalipoproteinaemia* OR hyper-beta-lipoproteinemia* OR hyper-beta-lipoproteinaemia* OR dysbetalipoproteinemia* OR dysbetalipoproteinaemia* OR "broad beta disease"):ti,ab,kw
10	((lipoproteinemia* OR lipoproteinaemia*) AND hyper-low-density):ti,ab,kw
11	("apolipoprotein b-100" AND familial AND defective):ti,ab,kw
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #9 OR #10 OR #11
13	[mh ^dyslipidemias] OR [mh hyperlipidemias]
14	(dyslipidemi* OR dyslipidaemi* OR dyslipoproteinemia* OR dyslipoproteinaemia*):ti,ab,kw
15	[mh triglycerides/BL]
16	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND triglyceride*) OR hypertriglyceridemia* OR hypertriglyceridaemi*):ti
17	[mh "lipoproteins, hdl"/BL]
18	((high OR elevat* OR serum OR plasma OR concentration* OR level* OR blood) AND (HDL OR high-density lipoprotein*)) OR hyperlipidemi* OR hyperlipidaemi*):ti
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#12 OR #19
21	#20 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to Aug 2023



## Systematic Reviews in PubMed am 07.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[mh]
2	cholesterol/blood[mh]
3	(hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesteremi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab] OR hypercholesteraemi*[tiab] OR cholesterolaemi*[tiab] OR cholesterolemi*[tiab] OR dyscholesterolaemi*[tiab] OR dyscholesterolemi*[tiab])
4	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND cholesterol[ti]) OR (lipid*[ti] AND lowering[ti])
5	hyperlipoproteinemia type II[mh] OR hyperlipoproteinemia type III[mh]
6	lipoproteins, ldl/blood[mh]
7	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND (LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti])) OR dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti]
8	((hyperlipoproteinemia[tiab] OR hyperlipoproteinaemia) AND (type 2[tiab] OR type 2a[tiab] OR type 2b[tiab] OR type IIa[tiab] OR type IIb[tiab] OR type II[tiab] OR familial combined[tiab] OR type 3[tiab] OR type III[tiab] OR broad-beta[tiab]))
9	(hyperbetalipoproteinemia*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinaemia*[tiab] OR "broad beta disease"[tiab])
10	((lipoproteinemia*[tiab] OR lipoproteinaemia*[tiab]) AND hyper-low-density[tiab])
11	(apolipoprotein b-100[tiab] AND familial[tiab] AND defective[tiab])
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR

#	Suchfrage
	"risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 02.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	hypercholesterolemia[mh]
2	cholesterol/blood[mh]
3	(hypercholesterolemi*[tiab] OR hypercholesteremi*[tiab] OR hypercholesterolaemi*[tiab] OR hypercholesteraemi*[tiab] OR cholesterolaemi*[tiab] OR cholesterolemi*[tiab] OR dyscholesterolaemi*[tiab] OR dyscholesterolemi*[tiab])
4	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND cholesterol[ti]) OR (lipid*[ti] AND lowering[ti])
5	hyperlipoproteinemia type II[mh] OR hyperlipoproteinemia type III[mh]
6	lipoproteins, ldl/blood[mh]
7	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND (LDL[ti] OR low-density lipoprotein*[ti] OR beta lipoprotein*[ti])) OR dysbetalipoproteinemi*[ti] OR dysbetalipoproteinaemi*[ti] OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti]
8	((hyperlipoproteinemia[tiab] OR hyperlipoproteinaemia) AND (type 2[tiab] OR type 2a[tiab] OR type 2b[tiab] OR type IIa[tiab] OR type IIb[tiab] OR type II[tiab] OR familial combined[tiab] OR type 3[tiab] OR type III[tiab] OR broad-beta[tiab]))
9	(hyperbetalipoproteinemia*[tiab] OR hyperbetalipoproteinaemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinemia*[tiab] OR hyper-beta-lipoproteinaemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinemia*[tiab] OR dysbetalipoproteinaemia*[tiab] OR "broad beta disease"[tiab])
10	((lipoproteinemia*[tiab] OR lipoproteinaemia*[tiab]) AND hyper-low-density[tiab])



#	Suchfrage
11	(apolipoprotein b-100[tiab] AND familial[tiab] AND defective[tiab])
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	dyslipidemias[mh:noexp] OR hyperlipidemia[mh]
14	dyslipidemi*[tiab] OR dyslipidaemi*[tiab] OR dyslipoproteinemia*[tiab] OR dyslipoproteinaemia*[tiab]
15	triglycerides/blood[mh]
16	(((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND triglyceride*[ti]) OR hypertriglyceridemia*[ti] OR hypertriglyceridaemi*[ti])
17	lipoproteins, hdl/blood[mh]
18	((high[ti] OR elevat*[ti] OR serum[ti] OR plasma[ti] OR concentration*[ti] OR level*[ti] OR blood[ti]) AND (HDL[ti] OR high-density lipoprotein*[ti])) OR hyperlipidemi*[ti] OR hyperlipidaemi*[ti]
19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	#12 OR #19
21	(#20) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
22	(((#21) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])))
23	(#22) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Anagnostis P, Vaitis K, Kleitsioti P, Mantsiou C, Pavlogiannis K, Athyros VG, et al.** Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* 2020;69(2):249-261.
2. **Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen P, Humphries S, Tonstad S, Wiegman A, et al.** Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(11). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub5>.
3. **Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al.** International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2023;20(12):845-869.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo