

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3B

Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 02.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
Tabelle 3-2: Serumlipide und klinische Kennzeichen der Dyslipidämien.....	20
Tabelle 3-3: Behandlungsempfehlungen der ESC/EAS in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko und LDL-C-Wert (modifiziert nach [19]).....	24
Tabelle 3-4: Übersicht der Studien zur Prävalenz von Hypercholesterinämie in Deutschland.....	33
Tabelle 3-5: Verordnungen von Lipidsenkern (ohne Statin) und Anzahl behandelter Patienten (Arzneimittelverordnungsreport 2014).....	35
Tabelle 3-6: Verordnungen von Lipidsenkern und Anteil der behandelten Patienten (BARMER GEK Verordnungsreport 2012).....	36
Tabelle 3-7: Bestimmung der Basispopulation für Patienten mit einer Statinintoleranz.....	37
Tabelle 3-8: Patienten der Basispopulation mit mindestens einem Statinwechsel.....	38
Tabelle 3-9: Patienten der Basispopulation differenziert nach Therapiedauer bis Abbruch der Statintherapie.....	39
Tabelle 3-10: Patienten der Basispopulation mit einer Statin-assoziierten Myopathie.....	39
Tabelle 3-11: Patienten mit einer Statinintoleranz (Zielpopulation).....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	41
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	55
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	58
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr.....	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	69
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	71
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	73

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei mit Alirocumab in kontrollierten Studien behandelten Patienten 87

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung 90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Resultierender Vergleich unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets von Alirocumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA-Beratungsgespräch	12
Abbildung 3-2: Vergleich in der Studie ALTERNATIVE	12
Abbildung 3-3: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile (Quelle: Sanofi Aventis)	15
Abbildung 3-4: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt. (modifiziert nach [5])	16
Abbildung 3-5: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors. (modifiziert nach [5])	17
Abbildung 3-6: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplikationen (modifiziert nach [31])	22
Abbildung 3-7: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen kumulativer LDL-C-Exposition mit steigendem Alter und kardiovaskulärem Risiko (modifiziert nach [32])	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Anti-Drug-Antikörper</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey
CYP3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
DDD	Defined Daily Dose
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EU	Europäische Union
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FI	Fachinformation
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GC	Gesamtcholesterin
GEDA	Studie Gesundheit in Deutschland aktuell
GSTel	Telefonische Gesundheitssurveys
<i>gof</i>	<i>Gain of Function</i>
HDL	<i>High-Density</i> Lipoprotein
heFH	heterozygote FH
hoFH	homozygote FH
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
i.d.R.	In der Regel
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-Density</i> Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
<i>lof</i>	<i>Loss of Function</i>
Lp(a)	Lipoprotein(a)
mLMT	maximal verträgliche medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
N	Normpackung (N2=mittlere Packung; N3=große Packung)
NAb	Neutralisierender Antikörper
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SAM	Statinassoziierte Myopathie
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TG	Triglyzeride
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) lautet wie folgt [1]:

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder*
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.*

Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung von Alirocumab drei Anwendungsgebiete, die im Rahmen des Nutzendossiers getrennt betrachtet werden. Die Formulierung der durch den G-BA festgelegten Teilanwendungsgebiete und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Tabelle 3-1 dargestellt, zusätzlich ist in der Tabelle die Bezeichnung der Teilanwendungsgebiete im Dossier aufgeführt.

Das Anwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie „**anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie**“.

Tabelle 3-1: Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier	Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA Beratung (2015-B-017)
		<p>Für Alirocumab, begleitend zu einer Diät, zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind <p>ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>
A	Für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen:	Für Patienten, für die Statine in Frage kommen:
	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
B	Für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statintoleranz):	Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt:
	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie	
C	Für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:	Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen)	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die zweckmäßig Vergleichstherapie „anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie“ für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen, wurde im Rahmen der G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 festgelegt [2]. Im September 2015 erfolgte eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der Bezeichnung der Teilpopulationen durch den G BA aufgrund der Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Alirocumab im Juli 2015.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Festlegung des G-BA wird bedingt gefolgt.

Die Basis zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Alirocumab ist das Anwendungsgebiet gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Laut Fachinformation kann Alirocumab bei Patienten mit Statintoleranz **als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien** verordnet werden [1]. Dementsprechend sieht Sanofi den Vergleich mit einer lipidsenkenden **Monotherapie** als nicht sinnvoll an. Die folgende Abbildung 3-1 soll diese Einschätzung verdeutlichen.



Abbildung 3-1: Resultierender Vergleich unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets von Alirocumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA-Beratungsgespräch

Auch entsprechend den evidenzbasierten Leitlinien der AkdÄ und der ESC/EAS wird empfohlen, eine Kombination von mehreren lipidsenkenden Arzneimitteln bei Patienten mit Statintoleranz und unzureichendem Ansprechen einzusetzen [3, 4]. Dies gilt insbesondere für Patienten, die unter einer Monotherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

Im Rahmen der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE, die im Anwendungsgebiet B für die Nutzenbewertung herangezogen wird, erhielten die Patienten – in Abhängigkeit vom LDL-C-Wert und individuellem kardiovaskulären Risiko – Alirocumab zusätzlich zu einer bestehenden LMT (lipidmodifizierende Therapie bzw. lipidsenkende Therapieprinzipien) oder als Monotherapie. Die Patienten des Vergleichsarms mit der Behandlung Ezetimib hatten ebenso die Möglichkeit, eine lipidsenkende Mono- oder Kombinationstherapie zu erhalten (vgl. Abbildung 3-2).

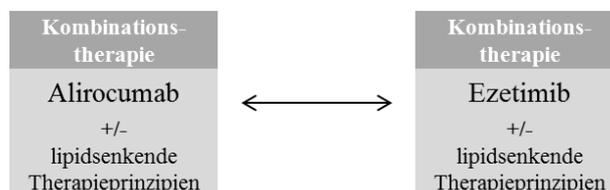


Abbildung 3-2: Vergleich in der Studie ALTERNATIVE

Zusammenfassend ist aus Sicht von Sanofi der Vergleich von Patienten, die Alirocumab +/- weitere LMT erhalten haben, versus Patienten, die eine andere lipidsenkende Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben, medizinisch sinnvoll. Dieser Vergleich ist in der Studie ALTERNATIVE abgebildet und steht im Einklang mit dem Anwendungsgebiet von Alirocumab.

Dennoch wurde dem Wunsch des G-BA entsprochen, und der Vergleich der Monotherapien wurde in Form von Subgruppenauswertungen dargestellt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab wurde der Fachinformation entnommen. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2015-B-017) zitiert. Zur Rationale einer lipidsenkenden Mono- oder Kombinationstherapie wurden die Leitlinien der AkdÄ und ESC/EAS herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-017.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>].
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Alirocumab (Praluent[®]) ist in Deutschland zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie zugelassen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [1]. Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind unterschiedliche Formen von Fettstoffwechselstörungen. Dabei handelt es sich um pathologische Veränderungen der relativen Anteile der Lipoproteine im Blut, die mit einer Erhöhung der Cholesterin-, Triglyzerid- und/oder Apolipoprotein-Konzentrationen einhergehen können. Das primäre Ziel der Therapie mit Alirocumab ist eine Verminderung des Risikos von kardiovaskulären Folgeerkrankungen der Dyslipidämie durch eine Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut.

3.2.1.1 Lipidstoffwechsel

Lipide wie Cholesterin liegen im Blut in Form von Lipoproteinen vor. Dabei handelt es sich um große Komplexe aus Lipiden und verschiedenen Apolipoproteinen, welche neben ihrer Rolle als Strukturproteine auch für die Interaktion der Lipoproteine mit den spezifischen Rezeptoren von Bedeutung sind.

Die Lipoproteine werden anhand ihrer Dichte eingeteilt (Übersicht in [2]):

- Chylomikronen sind triglyzeridreiche Partikel sehr geringer Dichte, die von Enterozyten des Darms gebildet werden und Lipide aus der Nahrung in die restlichen Gewebe des Körpers transportieren.
- VLDL-Partikel (*very low density* Lipoprotein) werden in der Leber gebildet und enthalten endogene Triglyzeride, Phospholipide sowie Cholesterin. VLDL dienen vor allem dem Transport von Triglyzeriden zum Muskel- und Fettgewebe. Dort werden Triglyzeride und Phospholipide durch endothelständige Lipoproteinlipasen hydrolysiert und VLDL über die Zwischenstufe IDL (*intermediate density* Lipoprotein) in cholesterinreiche LDL umgewandelt.

- LDL-Partikel (*low density* Lipoprotein) enthalten 60 – 70 % des Gesamtcholesterins im Serum und dienen dem Transport von Cholesterin in Form von Cholesterinestern aus der Leber in die restlichen Zellen des Körpers. Der Proteinanteil der LDL, Apolipoprotein B-100 (ApoB-100), ist der Ligand für die Bindung von LDL an den LDL-Rezeptor. Über diesen werden zirkulierende LDL-Partikel in die Zellen aufgenommen. Der Großteil der LDL-Partikel wird durch Hepatozyten wieder aus der Zirkulation entfernt.
- Lipoprotein(a)-Partikel (Lp(a)) ähneln im Aufbau den LDL-Partikeln, enthalten aber neben ApoB-100 das Apolipoprotein(a) (Apo(a)). Die Funktion von Lp(a) ist bisher nicht geklärt.
- HDL-Partikel (*high density* Lipoprotein) nehmen in der Peripherie Cholesterin auf, z.B. aus den Wänden von Blutgefäßen, und dienen dem reversen Transport des freien Cholesterins in die Leber. Dabei enthalten HDL 20 – 30 % des Gesamtcholesterins im Serum.

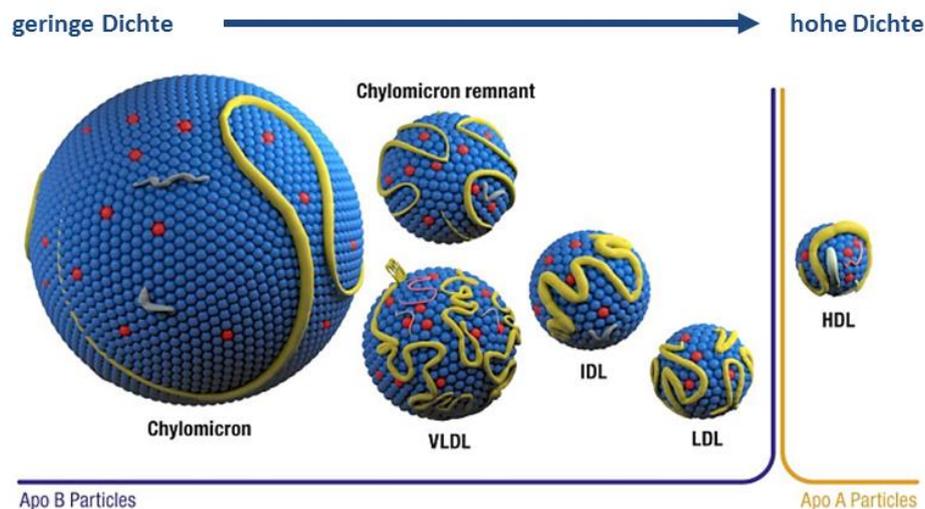


Abbildung 3-3: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile (Quelle: Sanofi Aventis)

Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil der Plasmamembranen, dient zudem als Vorstufe für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäuren und spielt eine zentrale Rolle bei der Ausbildung der Myelinscheiden der Axone [3]. Der Bedarf an Cholesterin wird zu einem großen Teil über die endogene Cholesterinbiosynthese in der Leber gedeckt, während nur ein kleinerer Anteil des Cholesterins der Nahrung entstammt. Cholesterin wird im Blut in Form von Lipoproteinen transportiert, der Hauptteil als LDL-C (60 - 70 %) und HDL-C (20 - 30 %).

Der größte Anteil des LDL-C wird durch Hepatozyten wieder aus der Blutbahn entfernt. LDL-Partikel binden über das Oberflächenprotein ApoB-100 an den LDL-Rezeptor auf der Oberfläche der Hepatozyten und werden mittels Endozytose in die Zellen aufgenommen [3].

Im Endosom kommt es zu einer pH-Wert-Absenkung, infolge dessen der Komplex aus LDL-Rezeptor und LDL dissoziiert. Der Lipoproteinkomplex wird lysosomal aufgespalten, um die Lipid- und Proteinanteile freizusetzen, während der LDL-Rezeptor mit Hilfe von Vesikeln zurück an die Zelloberfläche transportiert wird und erneut LDL-C binden kann (siehe Abbildung 3-4) [4]. Neben LDL bindet der LDL-Rezeptor auch die ApoB-100-haltigen VLDL- und IDL-Partikel.

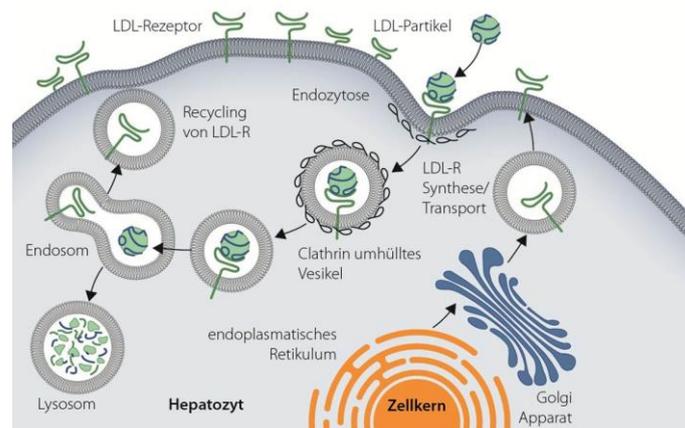


Abbildung 3-4: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt. (modifiziert nach [5])

Die Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Cholesterin-Stoffwechsels. PCSK9 bindet spezifisch an den LDL-Rezeptor sowohl auf der Oberfläche von Hepatozyten als auch intrazellulär und verhindert die pH-Wert-abhängige Dissoziation von LDL-Rezeptor und LDL-Partikel, wodurch die lysosomale Degradation des Rezeptors nach dessen endozytotischer Aufnahme induziert wird. Der LDL-Rezeptor wird somit nicht mehr in den Recycling-Kreislauf zurückgeführt [5-8]. PCSK9 verringert dadurch die Menge an LDL-Rezeptor, die zur Aufnahme von LDL-C zur Verfügung steht, wodurch sich die LDL-C-Konzentration im Blut erhöht (siehe Abbildung 3-5).

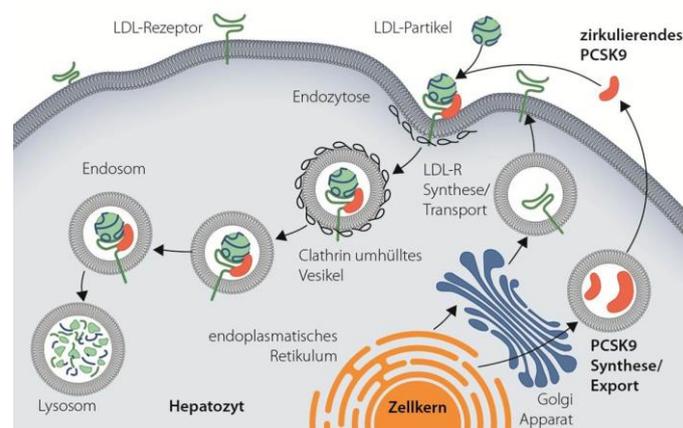


Abbildung 3-5: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors. (modifiziert nach [5])

Die Expression des LDL-Rezeptors wird ebenso wie die Expression von PCSK9 über die intrazelluläre Cholesterinmenge reguliert. Bei einer hohen intrazellulären Cholesterinkonzentration wird die Expression des LDL-Rezeptors gehemmt. Bei einer niedrigen intrazellulären Cholesterinkonzentration kommt es zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP-2, der sowohl die Expression des LDL-Rezeptors als auch von PCSK9 induziert [8-10]. PCSK9 stellt also einen negativ regulierenden Rückkopplungsmechanismus dar, um die LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten zu begrenzen.

3.2.1.2 Dyslipidämien

Dyslipidämien umfassen ein breites Spektrum von Störungen des Lipidstoffwechsels und können primäre und sekundäre Ursachen haben [11]. Als primäre Dyslipidämien bezeichnet man vererbte Stoffwechselstörungen. Dabei können genetisch bedingte Rezeptorfunktionsstörungen, Defekte in der Synthese oder Aktivität von Enzymen des Fettstoffwechsels oder Veränderungen der Lipid- und Apolipoproteinsynthese vorliegen. Sekundäre Dyslipidämien sind hingegen Symptome anderer Erkrankungen, wie Adipositas, Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leber- und Nierenerkrankungen, oder Folge eines bestimmten Lebensstils. Dementsprechend zielt die Therapie der sekundären Dyslipidämien auf die Behandlung der Grunderkrankung ab, während im Falle von primären Dyslipidämien durch eine lipidmodifizierende Therapie das Risiko für Folgeerkrankungen reduziert werden soll.

Traditionell werden Dyslipidämien auf Basis der elektrophoretisch aufgetrennten Lipoprotein-Fractionen eingeteilt (Typ I bis V nach Fredrickson) [11]. Dabei entspricht Typ II den Hypercholesterinämien und Typ IIa der familiären Hypercholesterinämie. Heutzutage wird jedoch meist eine klinisch orientierte Einteilung der Dyslipidämien anhand der veränderten Plasmalipide vorgenommen. Man unterscheidet dabei verschiedene Formen der Hypercholesterinämien, Hypertriglyzeridämien sowie gemischte Dyslipidämien. Reine Triglyzeridämien werden in der Folge nicht weiter betrachtet, da sie außerhalb des Anwendungsgebietes von Alirocumab liegen.

Primäre Hypercholesterinämien

Primäre Hypercholesterinämien sind durch chronisch erhöhte Serumkonzentrationen an Gesamtcholesterin und im besonderen LDL-Cholesterin (LDL-C) gekennzeichnet und stehen mit dem frühzeitigen Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in einem kausalen Zusammenhang [12, 13]. Da es sich um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, sind die LDL-C-Werte bereits im Kindesalter erhöht.

Polygene Hypercholesterinämie

Die häufigste genetische Ursache für erhöhte LDL-C-Werte ist die polygene Hypercholesterinämie [2, 11]. Dabei liegen genetische Varianten unterschiedlicher Gene des Lipidstoffwechsels vor, die für sich genommen keinen großen Einfluss auf den LDL-C-Spiegel hätten, die aber kumulativ eine Erhöhung der LDL-C-Konzentration im Blut bewirken. Das Ausmaß der Erhöhung der LDL-C-Werte variiert dabei individuell und in Abhängigkeit von weiteren Faktoren, wie beispielsweise der Ernährung. Im Allgemeinen sind die LDL-C-Werte aber weniger stark erhöht als bei FH-Patienten [11, 14]. Familienangehörige von Patienten mit polygener Hypercholesterinämie haben nur selten ebenfalls erhöhte Cholesterinwerte [2].

Familiäre Hypercholesterinämie

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um eine meist autosomal co-dominant vererbte Erkrankung des Cholesterinstoffwechsels. In 85 – 90 % der Fälle ist dabei der LDL-Rezeptor betroffen [15]. So sind bereits über 1700 *LDLR*-Mutationen bekannt, die mit FH assoziiert sind und zum vollständigen Fehlen des Rezeptors oder Defekten u.a. bei der LDL-Bindung, Rezeptor-Internalisierung oder beim Rezeptor-Recycling führen können [3, 16]. In 5 – 10 % der Fälle liegt, zumindest in nordeuropäischen Populationen, eine Mutation des *APOB*-Gens vor [15]. Diese Mutationen führen zu einer verminderten Bindung von LDL-Partikeln an den LDL-Rezeptor, wohingegen die Funktion des LDL-Rezeptors nicht eingeschränkt ist. In weniger als 5 % der FH-Patienten ist eine Mutation des *PCSK9*-Gens für die Erhöhung des LDL-C-Spiegels ursächlich [15]. Dabei handelt es sich um *gain of function*-Mutationen, die zu einer verstärkten Aktivität von PCSK9 und infolgedessen zu einer verringerten Anzahl LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten führen.

Klinisch lassen sich Patienten mit unterschiedlichen Mutationen nicht unterscheiden. Die Höhe des Cholesterinspiegels variiert stark und ist von individuellen Faktoren sowie von der ursächlichen Mutation abhängig. Generell zeigen Patienten mit homozygoter Ausprägung der FH (hoFH) die höchsten LDL-C-Konzentrationen mit Werten von 650 – 1000 mg/dl [15]. Dabei kann entweder die gleiche Mutation (echt-homozygot) oder verschiedene Mutationen (compound-heterozygot) in beiden Allelen des gleichen Gens vorliegen oder zwei Mutationen in zwei verschiedenen am LDL-Stoffwechsel beteiligten Genen (doppelt-heterozygot). Im Falle einer einfachen heterozygoten FH (heFH) ist lediglich ein Allel des betroffenen Gens defekt, während das zweite Allel intakt bleibt. heFH-Patienten zeigen typischerweise LDL-C-Werte zwischen 300 und 550 mg/dl [15]. Die Höhe der LDL-C-Werte ist bei heFH-Patienten stärker von weiteren genetischen Faktoren oder anderen Einflüssen abhängig als bei hoFH-

Patienten. Das bedeutet, dass heFH-Patienten mit derselben ursächlichen Mutation sehr unterschiedliche LDL-C-Werte aufweisen können.

Eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Form der Hypercholesterinämie (ARH, autosomal-rezessive Hypercholesterinämie) betrifft das *LDLRAP1*-Gen (LDL-Rezeptor-Adapterprotein 1) [17, 18]. LDLRAP1 ist ein Adaptorprotein, welches an den zytoplasmatischen Teil des LDL-Rezeptors bindet und insbesondere in Hepatozyten eine essentielle Rolle bei der Internalisierung des Rezeptors spielt. Bei Vorliegen einer homozygoten *LDLRAP1*-Mutation ist die LDL-C-Aufnahme in der Leber im gleichen Maße verringert wie bei hoFH-Patienten und die Betroffenen zeigen Symptome einer FH, deren Schwere zwischen heFH- und hoFH-Patienten liegt.

Gemischte Dyslipidämien

Gemischte Dyslipidämien sind neben erhöhten Cholesterinwerten meist durch hohe Triglyzeridkonzentrationen sowie verringerte HDL-C-Werte im Serum gekennzeichnet. Dies kann verschiedenste Ursachen haben. Gemischte Dyslipidämien sind komplexe Erkrankungen, deren Phänotyp durch das Zusammenwirken multipler genetischer Varianten und sekundärer Faktoren bestimmt wird.

Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Eine Form der familiären gemischten Dyslipidämien ist die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL, Typ-IIb-Hyperlipoproteinämie). Bei Patienten mit FCHL liegt eine Überproduktion kleiner, ApoB-100-reicher VLDL-Partikel vor [11]. Im Gegensatz zur familiären Hypercholesterinämie ist der LDL-Rezeptor-Abbauweg intakt. Die genetische Ursache der Erkrankung ist noch unklar [19]. Der Phänotyp dieser autosomal dominant vererbten Erkrankung kann auch bei Mitgliedern einer Familie individuell verschieden sein und ist durch mäßig erhöhte Lipidwerte im Serum gekennzeichnet. Die FCHL kann sich als reine Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie oder als gemischte Hyperlipoproteinämie mit gleichzeitiger Erhöhung der LDL-C- und Triglyzeridkonzentration manifestieren.

3.2.1.3 Klinische Symptomatik und Folgeerkrankungen der Dyslipidämien

Eine pathologische Veränderung der Lipide im Serum verursacht per se zunächst keine Symptome oder krankheitsbedingten Beschwerden. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Dyslipidämie kommt es aber mit zunehmender Erkrankungsdauer zu charakteristischen klinischen Zeichen und zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (vgl. Tabelle 3-2).

Ein charakteristisches Zeichen für sehr schwere Hypercholesterinämien sind Xanthome. Es handelt sich dabei um gelbliche cholesterinreiche Fettablagerungen in der Haut. Diese werden durch Makrophagen gebildet, welche Fette - insbesondere Cholesterin - eingelagert haben und sich zu Schaumzellen entwickeln. Das Ausmaß und der Zeitpunkt der Entstehung von Xanthomen korrelieren mit dem Ausmaß und der Dauer der Hypercholesterinämie. Bei FH-Patienten treten typischerweise tendinöse Xanthome (Sehnenxanthome) auf. Grundsätzlich

können sich bei allen Patienten mit sehr hohen Serumcholesterin-Werten Xanthome unterschiedlicher Form und Lokalisation entwickeln (vgl. Tabelle 3-2). Patienten mit polygener Hypercholesterinämie, deren LDL-C-Werte meist niedriger sind als bei Patienten mit familiären Dyslipidämien, entwickeln im Allgemeinen keine Xanthome. Des Weiteren können bei Hypercholesterinämie-Patienten Xanthelasma, kleine Xanthome im Bereich des Augenlids, auftreten. Ein anderes Zeichen bei Patienten mit Hypercholesterinämie sind ringförmige Cholesterinablagerungen am Rande der Cornea (Arcus lipoides cornea). Im Gegensatz zum nicht-pathologischen Arcus senilis bei älteren Menschen ist das Auftreten eines Arcus lipoides bei jüngeren Menschen (Männer < 50 Jahre bzw. Frauen < 60 Jahre) ein Hinweis auf das Vorliegen einer Hypercholesterinämie.

Die schwerwiegendste Folge einer Hypercholesterinämie ist die Entwicklung einer Atherosklerose und infolgedessen das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist mit der Höhe des LDL-C-Spiegels und der Dauer der Erkrankung assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1.4).

Tabelle 3-2: Serumlipide und klinische Kennzeichen der Dyslipidämien.

Dyslipidämie		Serumlipide/ -Lipoproteine	mögliche klinische Symptome	Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ^a
primäre Hypercholesterinämien	polygene Hypercholesterinämie	LDL-C↑ 250 – 300 mg/dl [11]	-	erhöht
	familiäre Hypercholesterinämie:			
	heFH	LDL-C↑ < 500 mg/dl [11] 190 - 450 mg/dl [16]	tendinöse Xanthome, Xanthelasma, Arcus lipoides cornea	hoch / sehr hoch
	hoFH ^b	LDL-C↑↑ > 500 mg/dl [11] 400 - >1000 mg/dl [16]	bereits in früher Kindheit: tendinöse, kutane und subkutane tuberöse Xanthome, Xanthelasma, Arcus lipoides cornea	sehr hoch (kardiovaskuläre Ereignisse bereits in Kindheit/Jugend möglich)
gemischte Dyslipidämien	familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL)	TC↑ (inklusive LDL-C) oder TG↑ oder TC↑ + TG↑ [11, 19] häufig unterschiedliche Hyperlipidämie-Muster innerhalb einer Familie	Xanthome, Xanthelasma, Arcus lipoides cornea	hoch / sehr hoch
LDL-C: LDL-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin; TG: Triglyzeride				
^a Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht sich bei Vorliegen weiterer, LDL-C-unabhängiger Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes mellitus, Rauchen etc.). Vgl. auch Tabelle 3-3.				
^b Alirocumab ist für Behandlung von hoFH-Patienten nicht zugelassen.				

Bei hoFH-Patienten zeigen sich klinische Symptome und kardiovaskuläre Manifestationen aufgrund der schwerwiegenderen Hypercholesterinämie deutlich früher als bei anderen

Hypercholesterinämie-Formen. So sind bei hoFH-Patienten meist bereits in früher Kindheit Xanthome sichtbar und kardiovaskuläre Ereignisse können bereits in den ersten beiden Lebensdekaden auftreten [13, 20]. Auch bei heFH-Patienten ist das kardiovaskuläre Risiko hoch, jedoch verläuft die Erkrankung bis zum Erwachsenenalter im Allgemeinen asymptomatisch. So entwickeln sich klinische Zeichen wie Xanthome oder Arcus lipoides corneae wesentlich später als bei hoFH-Patienten oder fehlen bei vielen Patienten ganz. Die akute koronare Herzkrankheit manifestiert sich bei Männern mit heFH im Schnitt in der 4. bis 5. Lebensdekade, bei Frauen in der 5. bis 6. Lebensdekade [21, 22]. Der Zeitpunkt ist abhängig von der Höhe der LDL-C-Werte und dem Vorliegen weiterer, LDL-C-unabhängiger Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes mellitus, Rauchen usw. (vgl. auch Abbildung 3-7). Bei Patienten mit FCHL zeigen sich eventuelle klinische Symptome und kardiovaskuläre Manifestationen ebenfalls erst im Erwachsenen-Alter.

3.2.1.4 LDL-C als kausaler Faktor der Atherosklerose

Die ausgeprägte Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde durch zahlreiche epidemiologische Studien, wie z.B. die Seven Countries-Studie oder die Framingham-Herz-Studie hinreichend belegt [2, 23]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang niedrigen LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem verringerten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen [24-27] (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2).

Auch auf zellulärer und molekularer Ebene gilt die kausale Rolle von LDL-C bei der Entstehung von Atherosklerose als belegt. In einem frühen Stadium der Atherosklerose kommt es zur Diffusion von LDL-C in den subendothelialen Bereich von Arterien, wo das aggregierte LDL-C oxidativ modifiziert wird (oxLDL-C) [28]. Infolge dessen kommt es zur Einwanderung von Monozyten in den subendothelialen Raum. Diese differenzieren zu Makrophagen, nehmen das akkumulierte oxLDL-C über Scavenger-Rezeptoren und rezeptorunabhängige Mechanismen auf und entwickeln sich zu Schaumzellen [29]. Parallel dazu kommt es zur Proliferation glatter Muskelzellen, welche gleichfalls oxLDL-C über Scavenger-Rezeptoren aufnehmen und sich zu Schaumzellen entwickeln können [29]. Gleichzeitig spielen auch vaskuläre Entzündungsprozesse eine Rolle [30]. Auf diese Weise entsteht eine herdförmige Veränderung der Arterienwand, ein sogenannter Plaque, mit einem Lipidkern und einer bindegewebsartigen Kappe (siehe Abbildung 3-6).

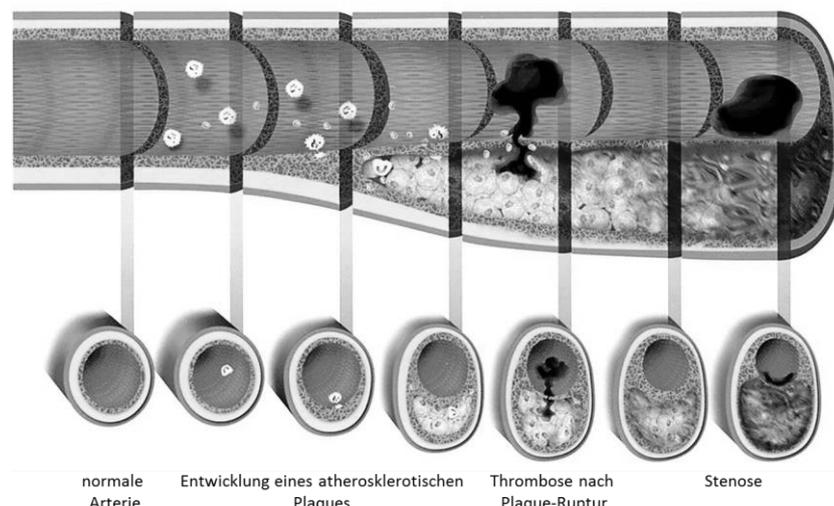


Abbildung 3-6: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplikationen (modifiziert nach [31])

Die Folge ist eine Gefäßverengung (Stenose), die bis zum vollständigen Gefäßverschluss führen kann. Ebenso kann es zum Aufbrechen des Plaques, einer Plaqueruptur, kommen, wodurch eine Blutgerinnungsreaktion in Gang gesetzt wird und ein Thrombus entsteht. Dieser kann ebenfalls zum Verschluss des Gefäßes führen. Eine weitere Komplikation ist eine Aussackung der veränderten Gefäßwand (Aneurysma).

Atherosklerose kann prinzipiell in jeder Arterie des Körpers entstehen. Innerhalb der Arterien findet man atherosklerotische Veränderungen charakteristischerweise an Gefäßverzweigungen. Je nach betroffener Arterie führt eine Atherosklerose zu schwerwiegenden Komplikationen: Angina pectoris oder Myokardinfarkt (wenn die Koronararterien betroffen sind), Schlaganfall (wenn die Halsarterien - Arteria carotis communis, Arteria carotis interna - betroffen sind), periphere arterielle Verschlusskrankheit oder abdominales Aortenaneurysma.

Atherosklerose ist ein langsam fortschreitender Prozess, der über Jahrzehnte asymptomatisch verlaufen kann. Entscheidend für das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, sind das Ausmaß und die Dauer der LDL-C-Exposition. Dies ist in Abbildung 3-7 schematisch verdeutlicht [32]. Im Laufe des Lebens kommt es zu einer kumulativen LDL-C-Exposition, bis ein theoretischer Schwellenwert überschritten wird, der ausreichend für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung ist. Diese Schwelle wird bei Hypercholesterinämie-Patienten deutlich früher erreicht als bei Patienten mit LDL-C-Werten im Normbereich. Patienten mit genetisch bedingten niedrigen LDL-C-Werten erreichen den theoretischen Schwellenwert hingegen später. Weitere Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Bluthochdruck, Rauchen oder Diabetes mellitus senken den Schwellenwert.

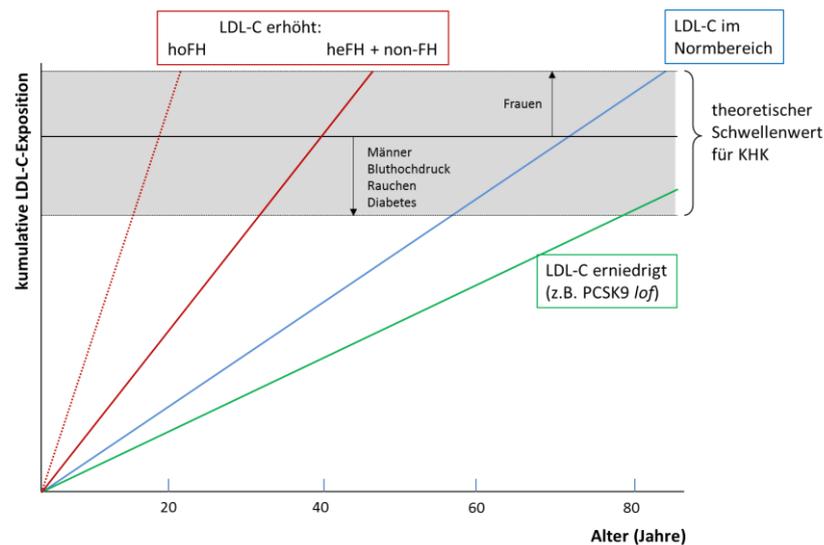


Abbildung 3-7: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen kumulativer LDL-C-Exposition mit steigendem Alter und kardiovaskulärem Risiko (modifiziert nach [32]).

3.2.1.5 Risikostratifizierung

Es existiert keine allgemein gültige Einteilung der primären Hypercholesterinämien oder gemischten Dyslipidämien in verschiedene Schweregrade oder Stadien der Erkrankung. Jedoch lässt sich eine Einteilung anhand des individuellen Risikos für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung, der schwerwiegendsten Manifestation einer Hypercholesterinämie, treffen. Die Höhe des kardiovaskulären Gesamtrisikos gibt einen Anhaltspunkt für den individuellen Therapiebedarf eines Patienten. Das kardiovaskuläre Risiko und somit die Schwere der Erkrankung wird in erster Linie durch die Höhe der LDL-C-Plasmawerte sowie durch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bestimmt (siehe oben).

Um ein patientenindividuelles Gesamtrisiko abschätzen zu können, stehen verschiedene Risikoprognose-Algorithmen zur Verfügung. Die Anwendung dieser Risikoprognose-Instrumente ist ausschließlich für Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärpräventionspatienten) geeignet. Hypercholesterinämie-Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall hatten, haben generell ein hohes Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse und sollten in jedem Fall eine medikamentöse Therapie zur Senkung der LDL-C-Werte erhalten (Sekundärprävention). Des Weiteren führt die Anwendung der Risikoprognose-Algorithmen bei Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten, wie FH-Patienten, eher zu einer Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos, da die kumulative LDL-C-Exposition im Score nicht ausreichend abgebildet ist [33].

Zur Anwendung in Deutschland sind vor allem der PROCAM-Risikoscore¹ und der HeartScore bzw. SCORE² geeignet [11]. Der PROCAM-Algorithmus ermittelt die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt (fatal oder nicht-fatal) und berücksichtigt dabei folgende Faktoren: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Herzinfarkt in der Familie sowie Diabetes mellitus. Im Gegensatz dazu gibt der SCORE die Wahrscheinlichkeit an, innerhalb von 10 Jahren ein fatales kardiovaskuläres Ereignis (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma o.ä.) zu erleiden. Dabei werden neben dem Gesamtcholesterinwert das Geschlecht, das Alter, der Raucherstatus sowie der systolische Blutdruck als Risikofaktoren berücksichtigt.

Leitlinien nutzen die Risikostratifizierung, um Therapieempfehlungen für Dyslipidämie-Patienten zu geben. Die ESC/EAS³-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien [19] definiert vier Risikokategorien mit entsprechenden Empfehlungen für medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Behandlungsempfehlungen der ESC/EAS in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko und LDL-C-Wert (modifiziert nach [19])

kardiovaskuläres Risiko	Kriterien	Empfehlungen
sehr hoch	SCORE \geq 10 % oder Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und bestehenden Organschäden Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz	wenn LDL-C \geq 70 mg/dl: ^a medikamentöse Therapie erforderlich
hoch	SCORE \geq 5 % und $<$ 10 % oder ausgeprägte einzelne Risikofaktoren wie familiäre Dyslipidämien oder starker Bluthochdruck	wenn LDL-C \geq 100 mg/dl: ^a medikamentöse Therapie erforderlich
moderat	SCORE \geq 1 % und $<$ 5 %	wenn LDL-C \geq 100 mg/dl: ^b medikamentöse Therapie sollte erwogen werden
gering	SCORE $<$ 1 %	wenn LDL-C \geq 190 mg/dl: medikamentöse Therapie sollte erwogen werden
^a Der LDL-C-Wert entspricht dem Zielwert für diese Patienten. ^b Als LDL-C-Zielwert für Patienten mit moderatem kardiovaskulären Risiko wird 115 mg/dl empfohlen.		

Bezogen auf die Zielpopulation von Alirocumab ergibt sich daraus ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko für heFH- und FCHL-Patienten, je nach bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder anderer Komorbiditäten. Bei Patienten mit polygener

¹ *Prospektive Kardiovaskular Münster Study*

² *Systematic Coronary Risk Evaluation* (Algorithmus der *European Society of Cardiology*)

³ *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society*

Hypercholesterinämie kann das kardiovaskuläre Risiko gering bis sehr hoch sein, ebenfalls in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Risikofaktoren. Die ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt eine medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Patienten mit hohem Risiko und einem LDL-C ≥ 100 mg/dl und bei Patienten mit sehr hohem Risiko und einem LDL-C ≥ 70 mg/dl.

Die deutsche Leitlinie der AkdÄ zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen definiert die Schwelle für eine medikamentöse lipidsenkende Therapie mit Hilfe des PROCAM-Algorithmus oder vergleichbarer Prognoseinstrumente. So ist eine medikamentöse lipidsenkende Therapie indiziert, wenn das 10-Jahres-Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mindestens 20 % beträgt [11].

3.2.1.6 Statintoleranz

Obwohl Statine im Allgemeinen gut verträglich sind, treten bei einem Teil der Patienten unter Statintherapie Nebenwirkungen auf, die einen Wechsel des Statins oder den Abbruch der Behandlung erforderlich machen können. Die möglichen Nebenwirkungen der Statine umfassen unter anderem muskuloskeletale Beschwerden, gastrointestinale Beschwerden, Leberschäden, periphere Neuropathie und neurokognitive Symptome [34, 35]. Am häufigsten führen jedoch die statinassoziierten Muskelsymptome (SAM, statinassoziierte Myopathie) zum Wechsel oder Abbruch der Therapie. Aufgrund von Registerdaten wird geschätzt, dass bei 7 - 29 % der Patienten unter Statintherapie eine SAM auftritt [36]. In RCT ist die Rate der Patienten mit SAM deutlich geringer, was zu einem Teil durch die Auswahlkriterien für Studienteilnehmer erklärt werden kann, die den Anteil an Patienten, die für das Auftreten von SAM prädisponiert sind, begrenzen. Risikofaktoren für das Auftreten von SAM sind hohes Alter (> 75 Jahre), niedriger BMI, weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung, genetische Faktoren (z.B. Cytochrom-P450-Isoformen), exzessiver Alkoholkonsum sowie diverse Komorbiditäten, wie z.B. Diabetes mellitus, AIDS, Leber- oder Nierenschäden [36].

Das klinische Bild der SAM ist sehr heterogen. Beschwerden wie Muskelschmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Muskelsteifheit oder Krämpfe bei Anstrengung, die meist symmetrisch auftreten und große Muskelgruppen betreffen, werden als Myalgie bezeichnet [37]. Oft empfinden Patienten zusätzlich eine Muskelschwäche. Diese Muskelsymptome treten im Allgemeinen ohne erhöhte Creatinkinase(CK)-Werte auf. Kommt es jedoch zu einer Entzündung der Muskulatur (Myositis), sind die CK-Werte im Serum meist substanziiell erhöht [37]. Da die CK aus Muskelzellen freigesetzt wird, ist die Erhöhung der CK-Werte im Serum ein Anzeichen für Nekroseschäden der Muskulatur. Die schwerwiegendste und seltenste Form der SAM ist die Rhabdomyolyse. Dabei treten neben Muskelbeschwerden und sehr stark erhöhten CK-Werten weitere Symptome wie Myoglobinämie (Freisetzung von Myoglobin aus der geschädigten Muskulatur ins Blut) und Myoglobinurie (Ausscheidung von Myoglobin über die Nieren) auf, wodurch das Risiko für ein Nierenversagen deutlich erhöht ist [36]. Bei wenigen Patienten ist auch eine subakute Form der SAM mit erhöhten CK-Werten ohne Muskelsymptome zu beobachten.

3.2.1.7 Diagnose

Da es sich bei Dyslipidämien um asymptomatische Erkrankungen handelt, erhalten viele Betroffene erst im mittleren Lebensalter eine Diagnose, wenn sich die oben beschriebenen klinischen Zeichen oder Folgeerkrankungen manifestieren. Typischerweise erfolgt die Diagnosestellung infolge eines Herzinfarkts bei einem jungen oder mittelalten Patienten, im Rahmen einer Familienanamnese (wenn Verwandte ersten Grades mit sehr hohen Cholesterinwerten und/oder frühzeitiger Atherosklerose auffallen) oder als Zufallsbefund pathologisch erhöhter Lipidwerte. Aus den oben genannten Gründen ist davon auszugehen, dass die Hypercholesterinämie bzw. Dyslipidämie vor allem bei jungen Patienten stark unterdiagnostiziert ist. Für FH wird geschätzt, dass lediglich etwa 20 % der Betroffenen diagnostiziert sind [21].

Die Basisdiagnostik besteht neben der Eigen- und Familienanamnese sowie der körperlichen Untersuchung aus einer Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride) im Nüchternblut. Zur Bestimmung des LDL-C wird meist der Gesamtcholesterinwert herangezogen. Aus diesem lässt sich mit Hilfe der Friedewald-Formel der LDL-C-Wert berechnen:

$$\text{LDL-C} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-C} - \frac{\text{Triglyzeridwert}}{5}$$

In der Formel wird für das Verhältnis von Triglyzeriden zu VLDL-Cholesterin der Faktor 5 angenommen. Jedoch führt dies bei hohen Triglyzeridwerten (> 400 mg/dl), wie sie bei der gemischten Dyslipidämie vorliegen können, zu falschen Ergebnissen, so dass in diesem Fall die Bestimmung des LDL-C durch direkte Messung erfolgen sollte. Der Normwert für LDL-C liegt bei Gesunden im Bereich bis 160 mg/dl (4,1 mmol/l). Darüber liegende LDL-C-Werte werden als hoch (> 160 mg/dl) oder sehr hoch (> 190 mg/dl bzw. 4,9 mmol/l) erachtet [2]. Die Schwelle für eine therapeutische Intervention kann jedoch nicht ohne Berücksichtigung des kardiovaskulären Gesamtrisikos festgelegt werden (vgl. Abschnitt 3.2.1.5).

Die Differentialdiagnose einer Dyslipidämie wird aufgrund der großen Variabilität der phänotypischen Ausprägung erschwert. Sekundäre Ursachen für Dyslipidämien, wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenunterfunktion oder Leber- und Nierenerkrankungen, sollten durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden. Der Nachweis der ursächlichen Mutation stellt das sicherste Kriterium für das Vorliegen einer primären Hypercholesterinämie dar. Allerdings wird dieser Nachweis dadurch erschwert, dass verschiedenste genetische Varianten die Ursache einer Hypercholesterinämie sein können, und dass nicht bei allen Hypercholesterinämie-Patienten eine ursächliche Mutation nachgewiesen werden kann.

Diagnose der FH

Für die Diagnose der FH gibt es keinen international einheitlich angewandten Kriterienkatalog, jedoch existieren verschiedene statistisch und genetisch validierte, nationale Kriterienkataloge. In den USA finden die MedPed⁴-Kriterien Anwendung, wohingegen in Europa die Kriterien des *Dutch Lipid Clinic Network* (Niederlande) und des *Simon Broome Register* (Großbritannien) verwendet werden [38-41]. Während die US-Kriterien sich an den Lipidwerten im Zusammenhang mit Alter und Familienanamnese orientieren, beziehen die europäischen Kriterien zusätzlich klinische Zeichen und nachgewiesene Mutationen ein, um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer FH zu bestimmen.

Nach den *Simon Broome Register*-Kriterien gilt das Vorliegen einer FH bei erwachsenen Patienten als sicher, wenn

- Gesamtcholesterin > 290 mg/dl oder LDL-C > 190 mg/dl und Xanthome beim Patienten oder Verwandten 1. oder 2. Grades vorliegen oder
- eine Mutation des LDL-Rezeptors, ApoB-100 oder PCSK9 nachgewiesen ist [42].

Das Vorliegen einer FH gilt als wahrscheinlich, wenn

- Gesamtcholesterin > 290 mg/dl oder LDL-C > 190 mg/dl und
- in der Familie Myokardinfarkte bei Verwandten 2. Grades unter 50 Jahren oder Verwandten 1. Grades unter 60 Jahren aufgetreten sind oder in der Familie Gesamtcholesterin-Werte > 290 mg/dl bei erwachsenen Verwandten 1. oder 2. Grades oder >260 mg/dl bei Kindern unter 16 Jahren aufgetreten sind [42].

Die Kriterien des *Dutch Lipid Clinic Network* dienen dazu, einen diagnostischen Score zu berechnen. Dabei werden für verschiedene Kriterien (Familienanamnese, Krankheitsgeschichte, Vorhandensein von klinischen Zeichen für FH sowie die Höhe des LDL-C-Werts) Punkte vergeben. Die Höhe der Gesamtpunktzahl gibt an, ob das Vorliegen einer FH möglich, wahrscheinlich oder sicher ist [42].

Diagnose einer Statinintoleranz

Laut Aussage der EAS (*European Atherosclerosis Society*) sollten bei der Diagnosestellung einer SAM folgende Aspekte berücksichtigt werden [36]:

- Klinisches Bild der Muskelsymptome
- Erhöhung der CK-Werte (Da eine Erhöhung der CK-Werte nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit SAM auftritt, wird aber eine routinemäßige Kontrolle der CK-Werte bei Patienten unter Statintherapie nicht empfohlen.)

⁴ *Make Early Diagnosis Prevent Early Death*

- Zeitlicher Zusammenhang der Symptome mit der Einnahme eines Statins bzw. dem Absetzen und der erneuten Einnahme des Statins

Darüber hinaus sollten weitere Faktoren, die Muskelbeschwerden ähnlich der SAM auslösen können, ausgeschlossen werden. Dies betrifft eine Reihe von Medikamenten (z.B. Fibrate, Immunsuppressiva, Schmerzmittel, antivirale Wirkstoffe und Entzündungshemmer), aber auch Infektionen, Autoimmunerkrankungen und genetische Faktoren [37]. Wenn die Muskelsymptome innerhalb weniger Wochen nach Absetzen des Statins deutlich zurückgehen und/oder sich innerhalb eines Monats nach erneuter Einnahme des Statins wieder verstärken, ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Statintherapie und Muskelbeschwerden sehr wahrscheinlich.

Bislang gibt es keine einheitliche Definition der Statinintoleranz, daher ist eine definitive Diagnosestellung schwierig. Laut EMA *Scientific Guideline* zur Untersuchung von Wirkstoffen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen liegt eine Statinintoleranz vor, wenn ein Patient zwei unterschiedliche Statine aufgrund von Nebenwirkungen nicht verträgt[43]. Im Rahmen des ODYSSEY-Studienprogramms wurde die Statinintoleranz wie folgt operationalisiert: Behandlungsabbruch nach Therapie mit zwei unterschiedlichen Statinen (ein Statin in der niedrigsten Dosis und ein Statin in einer beliebigen Dosis) in Verbindung mit dem Auftreten einer Myopathie (mit oder ohne CK-Wert Erhöhung).

3.2.1.8 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) im Teilanwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen (Patienten mit Statinintoleranz, siehe Abschnitt 3.2.1.6) oder Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Kontraindikationen für eine Statintherapie können sich aus Komorbiditäten, wie Lebererkrankungen, oder aus der gleichzeitigen Einnahme von bestimmten Medikamenten, wie beispielsweise CYP3A4-Hemmern⁵ oder Ciclosporin, ergeben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

⁵ Cytochrom P₄₅₀ 3A4-Inhibitoren: Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Nefazodon

Dyslipidämien sind chronische Krankheiten, die über lange Zeiträume asymptomatisch verlaufen können und i.d.R. nicht mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen. Die atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erhöhter LDL-C-Werte können jedoch schwerwiegende Ereignisse verursachen, die mit einem erheblichen Risiko für bleibende Beeinträchtigungen (z.B. Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sind und häufig zum Tod des Patienten führen. Dementsprechend ist das Ziel der Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) die Verhinderung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen durch die Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut.

Bestehende Therapieoptionen und zusätzlicher therapeutischer Bedarf

Die Basis einer lipidsenkenden Therapie sind immer die Einhaltung einer Diät und Modifikationen des Lebensstils (wie häufige Bewegung und Aufgabe des Rauchens). Bei genetisch bedingten Dyslipidämien reichen diese Maßnahmen jedoch im Allgemeinen nicht aus, um eine ausreichende LDL-C-Senkung zu erzielen, weshalb eine medikamentöse Therapie (LMT, lipidmodifizierende Therapie) angezeigt ist⁶.

Die Therapieoptionen für Patienten mit einer Statintoleranz bzw. für Patienten, bei denen Statine kontraindiziert sind, umfassen Gallensäuren-Komplexbildner, Fibrate und den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib⁷. Diese können als Monotherapie oder in Kombination verordnet werden. Mit Ausnahme der Fibrate wirken alle LMT indirekt über eine verstärkte Expression des LDL-Rezeptors. Wie für die Statine gibt es auch für Ezetimib, Fibrate und Gallensäuren-Komplexbildner Hinweise auf einen PCSK9-induzierenden Effekt, der die Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung limitiert [45].

Statinfreie LMT zeigen generell eine geringere Wirksamkeit als Statine bezüglich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung⁸. Somit erreicht ein Teil der Patienten durch die Therapie mit Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildnern oder Fibraten keine ausreichende LDL-C-Senkung. Ein weiteres Problem ist das Auftreten von Nebenwirkungen. Gallensäuren-Komplexbildner führen häufig zu Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts (sehr häufig: Obstipation und Flatulenz) [48, 49]. Fibrate sind wie Statine mit dem Auftreten von skelettmuskelassoziierten Nebenwirkungen, wie Muskelschwäche, Myositis und Rhabdomyolyse, assoziiert [50, 51].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Alirocumab

Alirocumab gehört zur neuen Klasse der PCSK9-Inhibitoren, die einen innovativen Wirkmechanismus nutzen. Es handelt sich um einen monoklonalen humanen Antikörper, der

⁶ Einfluss von Lebensstiländerungen auf den LDL-C-Spiegel [19]: Wenn in der Nahrung 1 % der gesättigten Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden, sinkt der LDL-C-Spiegel um etwa 2 mg/dl. Bei übergewichtigen Patienten kann eine Gewichtsreduktion um 10 kg eine LDL-C-Senkung von 8 mg/dl bewirken.

⁷ Der Wirkstoff Nikotinsäure ist in Deutschland seit 2013 nicht mehr zugelassen [44].

⁸ Wirksamkeit der statinfreien LMT als Monotherapien: Gallensäuren-Komplexbildner 18 - 25 % LDL-C-Senkung [19], Ezetimib 15 - 22 % LDL-C-Senkung [19], Fibrate 8 - 16 % [46, 47]

spezifisch PCSK9 bindet und dadurch der Degradation des LDL-Rezeptors entgegenwirkt. Auf diese Weise erhöht sich die Zahl der LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten, was zu einer verstärkten Aufnahme von LDL-C in die Leberzellen und zu einem Absinken der LDL-C-Konzentration im Blut führt [5, 8]. Alirocumab führt dadurch sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen LMT zu einer sehr ausgeprägten LDL-C-Senkung.

Als vollhumaner monoklonaler Antikörper zeigt Alirocumab zudem eine sehr gute Verträglichkeit mit geringen Nebenwirkungsraten.

Fazit

Bei Patienten mit einer Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Für diese Patienten ist Alirocumab eine neue wirksame Therapieoption, um kardiovaskuläre Folgeerkrankungen der Dyslipidämie - und somit Krankheitslast und Kosten - zu vermeiden. Alirocumab stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und seinem günstigen Nebenwirkungsprofil eine sinnvolle Alternative bzw. Ergänzung zu Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildnern und Fibraten dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die relevante Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) im Teilanwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Statintherapie aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen (Patienten mit Statinintoleranz, siehe Abschnitt 3.2.1.6) oder Kontraindikationen nicht in Frage kommen.

Für die relevante Zielpopulation müssen demnach folgende Kriterien erfüllt sein:

- a) Der Patient hat eine primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie.
- b) Der Patient hat eine Statinintoleranz.

Prävalenz der Hypercholesterinämie (und gemischter Dyslipidämie) in Deutschland (Kriterium a)

Bundesweit repräsentative Daten zur Prävalenz der Hypercholesterinämie bei Erwachsenen in Deutschland lieferte Anfang der 1990er Jahre der Nationale Gesundheitssurvey 1990/91 und der Gesundheitssurvey Ost 1991/92 [52]. Danach liegt ein Gesamtcholesterinspiegel⁹ von über 250 mg/dl (Hypercholesterinämie) bei 35,6 % der Frauen und 31,4 % der Männer vor. Eine nähere Differenzierung im Blick auf Krankheiten oder medizinische Behandlungen erfolgte nicht. Allerdings dürften weniger als 5 % der Studienteilnehmer cholesterinsenkende Medikamente eingenommen haben [52].

Neuere Daten stammten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98), im Rahmen dessen 7124 Personen zu unterschiedlichen gesundheitsbezogenen Themen befragt wurden [52]. Bereits im Alter von 30 bis 39 Jahren wiesen 15,2 % der Frauen und 25,1 % der Männer einen Cholesterinwert von 250 mg/dl auf. Am häufigsten ist die Hypercholesterinämie bei Frauen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren. Bei den Männern nimmt ihre Verbreitung bis zum 80. Lebensjahr zu.

Die seit 2003 bis 2006 vom Robert Koch Institut (RKI) durchgeführten bundesweiten telefonischen Gesundheitssurveys (GSTel) [54, 55] bildeten den Grundbaustein für die „Studie Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA), die ab 2009 (GEDA 2009) [56] durch das RKI in regelmäßigen Abständen durchgeführt wird. Die GEDA ist eine der Komponenten des seit 2007 etablierten Gesundheitsmonitorings des Robert Koch Instituts. Anknüpfend an die seit dem Jahr 2003 durchgeführten GSTel sollen die regelmäßig durchgeführten GEDA-Wellen der kontinuierlichen Beobachtung von Entwicklungen im Gesundheits- und Krankheitsgeschehen dienen und somit der Gesundheitsberichterstattung und der Gesundheitspolitik zeitnah Informationen zum Gesundheitszustand der erwachsenen Bevölkerung liefern. Seitdem wurden die Ergebnisse des GEDA 2010 [57] und GEDA 2012 [57] veröffentlicht. Die Datenerhebung für die GEDA 2014/2015 erfolgte bis Juli 2015, daher sind hier noch keine Ergebnisse verfügbar. Diese Querschnittsstudien liefern eine gute Übersicht über die Entwicklung der Hypercholesterinämie in Deutschland. In allen GEDA-Studien ergaben die Befragungen eine 12-Monat-Prävalenz für Patienten mit Hypercholesterinämie von etwa 20 %. Allerdings muss bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass bei einer Befragung nur die Fälle ermittelt werden konnten, bei denen eine Fettstoffwechselstörung diagnostiziert wurde und eine ärztliche Behandlung oder Kontrolle durchgeführt wird.

⁹ Zur Abschätzung von Fettstoffwechselstörungen für das Gesundheitsmonitoring in der Bevölkerung haben sich in vielen Ländern die Bestimmung des Gesamtcholesterin-Wertes und des HDL-Cholesterin-Wertes etabliert, welche auch in den Studien BGS98 und DEGS herangezogen wurden. Diese Werte sind weit weniger vom Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme beeinflusst als der LDL-C-Wert [53]. Für große epidemiologische Studien ist die Nüchternbestimmung der Blutfette nach Einhalten einer ausreichend langen Nahrungskarenz häufig nicht oder nur für einen Teil der Studienpopulation realisierbar.

Neuere, aktuelle Daten liefert die Langzeitstudie „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS), die ebenfalls einen Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des RKI darstellt. Im Gegensatz zu den GEDA-Studien sind bei der DEGS der persönliche Kontakt und eine körperliche Untersuchung der Studienteilnehmer angezeigt. Die erste Erhebungswelle (DEGS1) wurde von 2008 bis 2011 durchgeführt. Zielpopulation war die in Deutschland lebende Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren. Im Mai 2013 wurde die Publikation „Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland“ veröffentlicht, die auf Daten der Studie DEGS basiert [53]. Bei einer Stichprobengröße von $n=7013$ weisen 65,1 % (95% KI [63,1; 67,0]) der beobachteten Personen eine ärztlich diagnostizierte Dyslipidämie auf. Nur bei 27,6 % (95% KI [26,4; 28,8]) war die Dyslipidämie schon vor der DEGS1 bekannt.

Tabelle 3-4 fasst die Ergebnisse der Studien zur Prävalenz der Hypercholesterinämie in Deutschland zusammen.

Zur Prävalenz der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie konnten keine Angaben aus den in Tabelle 3-4 dargestellten epidemiologischen Studien abgeleitet werden. Eine häufig publizierte Prävalenz ist 1:500, die in der deutschen oder europäischen Leitlinie angegeben wird [11, 19].

Tabelle 3-4: Übersicht der Studien zur Prävalenz von Hypercholesterinämie in Deutschland

Studie	Methode	Stichproben- größe	Alter	Patienten mit Hypercholesterinämie	
Bundes- Gesundheitssurvey 1998 (BGS98)	Schriftliche Befragung und Untersuchung	7124	18-79	≥ 250mg/dl GC (in %) Frauen: 34,9 (behandelt 2,3) Männer: 32,2 (behandelt 1,9) ≥ 300mg/dl GC (in %) Frauen: 9,2 (behandelt 1,0) Männer: 8,3 (behandelt 0,5)	[52]
telefonischen Gesundheitssurvey (GSTel) 2003	Telefonische Befragung	8318	ab 18	Ärztlich diagnostiziertes, erhöhtes Cholesterin (in %) Frauen: 27,6; Männer 30,3 Gesamt 28,9	[55]
GSTel 2004	Telefonische Befragung	7341	ab 18	Ärztlich diagnostiziertes, erhöhtes Cholesterin (in %) Frauen: 27,6; Männer 29,7	[54]
GSTel 2005	Telefonische Befragung	7692	ab 18	Keine Publikation verfügbar	
GSTel 2006		5542			
Studie Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 Querschnittsstudie	Telefonische Befragung (unabhängige Stichprobe)	21.262	ab 18	12-Monats-Prävalenz in % [95 % KI] Frauen: 21,8 [20,7; 22,8]; Männer: 19,8 [18,7; 20,9] Gesamt: 20,8 [20,0; 21,6]	[56]
GEDA 2010 Querschnittsstudie	Telefonische Befragung (unabhängige Stichprobe)	22.050	ab 18	12-Monats-Prävalenz % [95 % KI] Frauen: 20,1 [19,1; 21,2]; Männer: 20,8 [19,8; 21,9] Gesamt: 20,5 [19,7; 21,2]	[57]
GEDA 2012 Querschnittsstudie	Telefonische Befragung (unabhängige Stichprobe)	19.294	ab 18	12-Monats-Prävalenz % [95 % KI] Frauen: 19,7 [18,6; 20,9]; Männer: 20,2 [19,1; 21,3] Gesamt: 19,9 [19,2; 20,7]	[58]
Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Langzeitstudie	Persönlicher Kontakt und körperliche Untersuchung (wenn möglich Einbezug der Patienten des BGS98 sowie neue Probanden)	8152 (gesamt), darunter 4193 Ersteingeladene und 3959 Ehemalige des BGS98 Davon wurden 7238 Personen untersucht; 914 wurden befragt.	ab 18	Prävalenz der ärztlich diagnostizierten, bekannten Dyslipidämie (GC ≥ 190 mg/dl) mit n= 7013 in % [95 % KI]: gesamt: 65,1 [63,1; 67,0] bekannt: 27,6 [26,4; 28,8] (davon 30,8 % behandelt) unbekannt: 37,5 [35,6; 39,5]	[53]
GC: Gesamtcholesterin; KI: Konfidenzintervall;					

Patienten mit einer Statintoleranz (Kriterium b)

In der Scientific Guideline der EMA zur Untersuchung von Wirkstoffen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen wird eine Statintoleranz wie folgt beschrieben [43]:

„There is no consensus definition for statin intolerance, but there should be documented evidence of intolerance due to emerging AEs to 2 different statins (administered in doses required to achieve the target LDL-C level).”

Somit liegt eine Statintoleranz vor, wenn ein Patient zwei unterschiedliche Statine aufgrund von Nebenwirkungen nicht verträgt. Im Rahmen des ODYSSEY-Studienprogramms wurde Statintoleranz wie folgt operationalisiert: Ein Patient gilt als statintolerant, wenn er zwei unterschiedliche Statine (ein Statin in der niedrigsten Dosis und ein Statin in einer beliebigen Dosis) aufgrund von skeletomuskulären Nebenwirkungen nicht verträgt.

Im Rahmen der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie wurden die Einschlusskriterien der EMA somit noch etwas genauer gefasst und bilden die Vorgehensweise der Ärzte im realen Versorgungsalltag weitgehend ab.

Für die Herleitung der Patienten mit einer Statintoleranz sollten demzufolge unterschiedliche Kriterien, wie berichtete Nebenwirkungen, ein Statinwechsel sowie ein Abbruch der Statintherapie berücksichtigt werden.

Herleitung der Patienten mit einer Statintoleranz (Szenario 1)

Verordnungsdaten können für eine Abschätzung der Patienten mit Statintoleranz bedingt herangezogen werden.

Arzneimittelverordnungsreport 2014

Zur Herleitung der Patienten mit einer Statintoleranz unter Berücksichtigung der Verordnungen von Lipidsenkern sind folgende Annahmen zu treffen:

- Jeder Patient wird kontinuierlich (365 Tage) mit seiner lipidsenkenden Therapie behandelt
- Lipidsenkende Therapien (ohne Statin) werden nur für statintolerante Patienten verordnet
- Lipidsenkende Therapien (ohne Statin) werden als Monotherapie verordnet

Unter Berücksichtigung der genannten Annahmen beträgt die Schätzung für Patienten mit einer Statintoleranz etwa 192.000 Patienten ([59]; vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Verordnungen von Lipidsenkern (ohne Statin) und Anzahl behandelter Patienten (Arzneimittelverordnungsreport 2014)

Wirkstoffgruppe	Mio. verordnete DDD in 2013	Behandelte Patienten
Ezetimib Mono	24,9	68.219
Fibrate	43,8	120.000
Colestyramin	1,4	3.836
Gesamt		192.055 (~ 192.000)

Es handelt sich dabei um eine sehr unsichere Schätzung. Zum einen ist nicht klar, ob die lipidsenkenden Therapien tatsächlich als Monotherapie verabreicht werden und nicht etwa in Kombination mit einem Statin oder als Kombination mehrerer statinfreier Lipidsenker. Ob bei den Patienten eine Statin-abhängige Nebenwirkung aufgetreten ist, ist ebenfalls nicht sicher abzuleiten. Weiterhin ist nicht klar, ob die Patienten tatsächlich 365 Tage kontinuierlich behandelt werden. Zu letzterem Punkt kann der BARMER GEK Verordnungsreport 2012 unterstützende Ergebnisse liefern, da hier neben den Verordnungen zusätzlich Patientendaten angegeben werden.

BARMER GEK Verordnungsreport 2012

Die Annahmen, die bei den Berechnungen mit den Verordnungen aus dem AVR 2014 getroffen wurden, werden hier nur teilweise herangezogen. Im BARMER GEK Verordnungsreport 2012 wurde eine spezielle Analyse zu Lipidsenkern durchgeführt [60]. Die Analyse erfolgte auf der Datenbasis der Versicherten der BARMER GEK. Herangezogen wurden alle Verordnungen für lipidsenkende Arzneimittel (ATC-Gruppe C10) aus dem Jahr 2011. Im Jahr 2011 waren insgesamt 9,1 Mio. Personen in der BARMER GEK versichert. Davon bekamen 874.146 Versicherte insgesamt 2.389.377 Packungen lipidsenkende Arzneimittel im Jahr 2011 verordnet. Dies entspricht einem Verbrauch von 216 Mio. DDD. Somit hat der durchschnittliche Patient lediglich 247 DDD pro Jahr eingenommen. Dies weicht von der oben angenommenen kontinuierlichen (365 Tage) Einnahme von Lipidsenkern ab.

Zur Herleitung der Patienten mit einer Statinintoleranz sind hier folgende Annahmen zu treffen:

- Jeder Patient nimmt im Durchschnitt 247 DDD pro Jahr – unabhängig von der lipidsenkenden Therapie – ein
- Die BARMER GEK Versichertenpopulation (9.100.000 Versicherte; 13 % der GKV-Gesamtpopulation) ist auf die GKV-Gesamtpopulation (Quelle vgl. Link in Dossievorlage, Abschnitt 3.2.4) übertragbar
- Statinfreie lipidsenkende Therapien werden nur für statinintolerante Patienten verordnet

- Statinfreie lipidsenkende Therapien werden als Monotherapie verordnet

Unter Berücksichtigung der genannten Annahmen beträgt die Schätzung für Patienten mit einer Statinintoleranz etwa 380.000 Patienten (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Verordnungen von Lipidsenkern und Anteil der behandelten Patienten (BARMER GEK Verordnungsreport 2012)

Wirkstoffgruppe	Verordnete DDD in 2011	Barmer GEK Patienten	GKV-Gesamtpopulation ^a
Ezetimib Mono	4.303.140	17.422	133.278
Fibrate	7.459.988	30.202	231.045
Colestyramin	326.823	1.323	10.121
Gesamt		48.947	374.444 (~ 380.000)

^a Zur Berechnung der Patienten in der GKV-Gesamtpopulation wurde ein Hochrechnungsfaktor von 7,65 verwendet. Dieser ergibt sich aus dem Quotienten der GKV-Gesamtpopulation (69.637.000) / Barmer-GEK-Patienten (9.100.000).

Es handelt sich dabei um eine ebenfalls sehr unsichere Schätzung. Zum einen ist nicht klar, ob die lipidsenkenden Therapien tatsächlich als Monotherapie verabreicht werden und nicht etwa in Kombination mit einem Statin. Auch ist nicht abzuleiten, ob die statinfreien Arzneimittel in Kombination untereinander eingesetzt werden. Ob bei den Patienten eine Statin-abhängige Nebenwirkung aufgetreten ist, bleibt ebenfalls unklar. Weiterhin geht aus den Daten nicht hervor, ob die Patientenpopulation der BARMER GEK uneingeschränkt auf die GKV-Gesamtpopulation übertragbar ist und ob die durchschnittliche Menge an DDD auf alle Therapien in gleicher Weise anzuwenden ist.

Herleitung der Patienten mit einer Statinintoleranz (Szenario 2)

Die für Deutschland verfügbaren Daten, die in Szenario 1 herangezogen wurden, sind somit nicht geeignet, eine valide Angabe zur Häufigkeit von Patienten mit einer Statinintoleranz abzuleiten. Aus diesem Grund wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine spezifische Analyse auf Basis von Krankenkassendaten in Auftrag gegeben [61].

In der Pilot-Studie sollten anhand von Routinedaten einer regionalen Krankenkasse (Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen) die Kriterien für Patienten mit Hypercholesterinämie und einer Statinintoleranz untersucht werden. Die Ergebnisse wurden als Grundlage für die Planung der Hauptstudie, die auf einer bundesweiten kassenartenübergreifenden Datenbasis (DaTraV Daten nach §303a-e, SGB V) durchgeführt werden soll, verwendet. Da die Daten der Hauptanalyse zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorliegen, werden im Folgenden das Vorgehen und die Ergebnisse der Pilotstudie dargestellt:

Definition der Basispopulation

Basispopulation der vorliegenden Auswertung sind erwachsene inzidente Statinempfänger der Jahre 2006 bis 2010, die keine Myopathiediagnose vor inzidenter Statinverordnung aufweisen. Die Basispopulation wurde wie in folgender Tabelle 3-7 dargestellt bestimmt:

Tabelle 3-7: Bestimmung der Basispopulation für Patienten mit einer Statintoleranz

	Einschlusskriterium	Anzahl Versicherte	Ausgeschlossene Versicherte	Rationale
	Stichprobe	362.813		Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen (Basis 2006-2012)
1	Davon durchgängig versichert in den 3 Jahren vor und 2 Jahren nach Indexdatum (erste Statinverordnung oder Zufallsdatum in den Jahren 2006 bis 2010: Analysezeitraum)	206.971	Nicht durchgängig versichert (155.842)	<ul style="list-style-type: none"> „3 Jahre vor“: Patient durfte keine Myopathie und keine Statinverordnung vor inzidenter Statinverordnung aufweisen „2 Jahre nach“: Patient wurde bezüglich Myopathie-Auftreten, Statinwechsel und Statinabbruch beobachtet
2	Davon 18 Jahre und älter zum Zeitpunkt des Indexdatums	176.948	Patient war jünger als 18 Jahre (30.023)	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene Patienten mit durchgängiger Versichertenschaft bezogen auf Analysezeitraum. Alirocumab ist für Erwachsene zugelassen.
3	Davon mit einer Statinverordnung in den Jahren 2006 bis 2010.	33.755	Keine Statinverordnung in den Jahren 2006 bis 2010 (143.193)	<ul style="list-style-type: none"> Die Analyse wurde auf die Jahre 2006 bis 2010 beschränkt, um die Abdeckung der „3 Jahre vor“ und „2 Jahre nach“ (s.o.) Indexdatum zu gewährleisten.
4	Davon inzidente Statinempfänger: Keine Statinverordnung in den 3 Jahren zuvor	18.231	Nicht inzident (15.524)	<ul style="list-style-type: none"> Es werden ausschließlich inzidente Statinempfänger betrachtet, um das Auftreten von Myopathien mit der Statingabe in Verbindung setzen zu können und um alle Statinwechsel zu erfassen
5	Davon mit einer Zieldiagnose	14.302	Keine Zieldiagnose (3.929)	<ul style="list-style-type: none"> Alirocumab ist für Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie zugelassen Relevante ICD-Codes: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8, E78.9¹⁰ Ausschlussdiagnose: ICD-Codes E78.1, E78.3, E78.6¹¹
6	Davon ohne Ausschlussdiagnose	13.078	Mit Ausschlussdiagnose (1.224)	
7	Davon ohne Myopathiediagnose 3 Jahre vor inzidenter Statinverordnung	12.138	Mit Myopathiediagnose vor inzidenter Statinverordnung (940)	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Myopathien in der Anamnese wurden ausgeschlossen, da ansonsten eine Abgrenzung zu Statin-vermittelten Myopathien erschwert werden würde.
	Basispopulation	12.138		

¹⁰ E78.0: reine Hypercholesterinämie, E78.2: Gemischte Hyperlipidämie, E78.4: Sonstige Hyperlipidämien, E78.5: Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet, E78.8: Sonstige Störungen des Lipoproteinstoffwechsels, E78.9: Störung des Lipoproteinstoffwechsels, nicht näher bezeichnet

¹¹ E78.1: reine Hypertriglyzeridämie, E78.3: Hyperchylomikronämie, E78.6: Lipoproteinmangel

Definition der Kriterien für eine Statintoleranz

Um Patienten mit einer Statintoleranz zu identifizieren, wurden in Anlehnung an die Definition zur Statintoleranz der EMA und der ODYSSEY Studien folgende Kriterien verfolgt:

1. Patienten der Basispopulation, die mindestens einen Statinwechsel aufzeigen
2. Patienten der Basispopulation, die einen Abbruch der Statin-Therapie aufzeigen
3. Erstmaliges Auftreten von Statin-assoziierten Myopathien bei Patienten der Basispopulation
4. Patienten der Basispopulation, bei denen sowohl ein Statinwechsel, eine Statin-assoziierte Myopathie als auch ein Abbruch der Statin-Therapie nachzuweisen ist.

Zu 1: Wechsel der Statinverordnung

Zur Bestimmung der Statintoleranz wurde als primäres Kriterium der „Statinwechsel“ herangezogen. Die Patienten der Basispopulation, die mindestens einen Statinwechsel im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren aufzeigten, sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Patienten der Basispopulation mit mindestens einem Statinwechsel

Anzahl Statin-Wechsel	Anzahl Versicherte
1	444
2	88
3	12
4	5
5	1
Gesamt	550
Datenbasis: Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen Hier: Basispopulation (Inzidente Statinempfänger in den Jahren 2006 bis 2010)	

Es wird deutlich, dass knapp 96 % der Patienten keinen Wechsel des verordneten Statins (auf Wirkstoffebene betrachtet) aufweisen. Bei 3,6 % lässt sich genau ein Wirkstoffwechsel feststellen, knapp unter einem Prozent der Statinempfänger weisen zwei und mehr Wirkstoffwechsel im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren auf.

Zu2: Abbruch der Statinbehandlung

Ein weiteres notwendiges Kriterium für eine potentielle Statintoleranz ist der Abbruch der Statinbehandlung. In Tabelle 3-9 ist die Basispopulation nach Zeitpunkt des Abbruchs kategorisch dargestellt.

Tabelle 3-9: Patienten der Basispopulation differenziert nach Therapiedauer bis Abbruch der Statintherapie

Therapiedauer	Anzahl Versicherte
Einmalverordnung	2.179
Abbruch der Statintherapie innerhalb 365 Tagen	894
Abbruch der Statintherapie nach mehr als 365 Tagen	3.593
Gesamt (Patienten mit Abbruch der Statinbehandlung)	6.666
Datenbasis: Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen Hier: Basispopulation (Inzidente Statinempfänger in den Jahren 2006 bis 2010)	

Zu 3: Statin-assoziierte Myopathien

Die Patienten der Basispopulation mit potentiell Statin-assoziierten Myopathien sind inzidente Statinempfänger, die eine erstmalige (nach 3 Jahren ohne Diagnosestellung) Dokumentation einer Diagnose aus der Gruppe der Myopathien im Verordnungsquartal oder einem Folgequartal zeigten (siehe Tabelle 3-10). Es wurden folgende ICD-Codes berücksichtigt:

- G72.0, G72.8, G72.9 für Myopathie
- M60.8, M60.9 für Myositis
- M79.1 für Myalgie

Tabelle 3-10: Patienten der Basispopulation mit einer Statin-assoziierten Myopathie

Statin-assoziierte Myopathiediagnose (SAM)*	Anzahl Versicherte
Myopathie	10
Myositis	9
Myalgie	282
Gesamt	297
* Mehrfachnennungen möglich Datenbasis: Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen Hier: Basispopulation (Inzidente Statinempfänger in den Jahren 2006 bis 2010)	

Da in den Routinedaten der Auslöser für eine Myopathie nicht dokumentiert ist, muss die Myopathie nicht zwangsläufig durch die Statintherapie verursacht worden sein. Dies muss bei

der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Myopathien, die nach Beendigung der Statintherapie auftraten, wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Zu 4: Kombination der Kriterien 1, 2 und 3

Jedes der drei aufgeführten Kriterien stellt für sich genommen einen notwendigen aber nicht hinreichenden Hinweis für das Vorliegen einer Statinintoleranz dar. Mit der Kombination der drei Kriterien wird die Wahrscheinlichkeit, überwiegend Patienten mit einer Statinintoleranz zu identifizieren, deutlich erhöht. (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Patienten mit einer Statinintoleranz (Zielpopulation)

Kombination der Kriterien	Anzahl Versicherte (roh)	Anzahl (Hochrechnung auf GKV ≥ 18 Jahre) [95 % KI]
1 + 3	23	5.892 [3.441;8.342]
2 + 3	133	36.354 [30.041;42.666]
1 + 2	222	59.083 [51.193;67.030]
1 + 2 + 3	7*	1.746 [407;3.026]

1. Patienten der Basispopulation, die mindestens einen Statinwechsel aufzeigen
 2. Patienten der Basispopulation, die einen Abbruch der Statin-Therapie aufzeigen
 3. Erstmaliges Auftreten von Statin-assoziierten Myopathien bei Patienten der Basispopulation

Datenbasis: Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen.
 Standardisiert auf die GKV-Bevölkerung Deutschlands (18 Jahre und älter) der jeweiligen Jahre
 * Es ist zu beachten, dass mindestens ein Wechsel erfolgte. Falls man als Kriterium genau ein Wechsel zugrunde legt, reduziert sich die Zahl auf 4 Versicherte in der Basispopulation.
 Zur Berechnung von 95 %-Konfidenzintervallen im Rahmen der Hochrechnung der Fallzahlen auf die GKV- bzw. BRD-Bevölkerung wurden Wilson's score Intervalle verwendet [62].

In der Basispopulation weisen 7 Patienten die Kriterien eins bis drei auf, die nach standardisierter Hochrechnung 1.746 Patienten entsprechen. Es handelt sich dabei um inzidente Statinempfänger im Zeitraum von 2006 bis 2010, die innerhalb von zwei Jahren nach erstmaliger Statinverordnung eine Statin-assoziierte Myopathie entwickeln. Jeder dieser Patienten hat somit eine Statinbehandlung begonnen, mindestens einen Wechsel der Statintherapie vollzogen und die Behandlung mit dem zweiten Statin im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren abgebrochen. In dieser Zeit wurde bei dem Patienten erstmalig eine Myopathie diagnostiziert. Myopathien, die nach Beendigung der Statintherapie auftraten, wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Es ist zu beachten, dass die Studie als Inzidenzstudie geplant und durchgeführt wurde. Durch die enge Definition der Basispopulation konnte bestmöglich gewährleistet werden, dass das Auftreten einer Myopathie mit der Einnahme eines Statins assoziiert werden konnte.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Primäre Hypercholesterinämien sind durch chronisch stark erhöhte Serumkonzentrationen an Gesamtcholesterin und im besonderen LDL-Cholesterin (LDL-C) gekennzeichnet und stehen mit dem frühzeitigen Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen im Zusammenhang [12, 13]. Da es sich um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, ist eine Änderung in der Prävalenz der Hypercholesterinämien aufgrund von Umwelteinflüssen unwahrscheinlich.

Die Zahl der Patienten, die für eine Statintherapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht geeignet sind, könnte sich durch die Entwicklung neuer Statinpräparate mit besserem Nebenwirkungsprofil verringern. Dies ist derzeit jedoch nicht abzusehen.

Zum anderen wird das Auftreten einer Statinintoleranz durch eine Vielzahl von Risikofaktoren, unter anderem hohes Alter, die Einnahme bestimmter Medikamente sowie Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, AIDS und Leber- oder Nierenschäden, begünstigt. Daraus könnten sich langfristig Änderungen in der Prävalenz der Statinintoleranz ergeben, ein kurzfristiger Effekt innerhalb der nächsten fünf Jahre ist jedoch nicht zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (BRD) (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95 % KI]	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95 % KI]
Alirocumab	1.950 [470; 3.362]	1.746 [407; 3.026]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde aus Tabelle 3-11 entnommen. Die Herleitung dieser Schätzung ist in Abschnitt 3.2.3 detailliert beschrieben.

Es ist zu beachten, dass die Studie als Inzidenzstudie geplant und durchgeführt wurde. Durch die enge Definition der Basispopulation konnte bestmöglich gewährleistet werden, dass

- das Auftreten einer Myopathie mit der Einnahme des Statins assoziiert werden konnte,
- Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten einer Myopathie indirekt ausgeschlossen werden konnten (Ausschluss von Patienten mit aufgetretener Myopathie vor inzidenter Statingabe),
- mindestens ein Statinwechsel aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkung nachgewiesen wurde und
- die Statinbehandlung aufgrund der Statin-assoziierten Nebenwirkung abgebrochen wurde.

Die Schätzung der Prävalenz für Patienten mit einer Statinintoleranz im Rahmen einer Querschnittsstudie lässt diese Assoziationen und damit spezifische Abgrenzung der relevanten Patienten nicht zu; daher wurde diese Methode als nicht sinnvoll erachtet.

Da keine validen Untersuchungen zur Prävalenz der Zielpopulation für Deutschland (und Europa) vorliegen, wird unter der Annahme einer Krankheitsdauer von fünf Jahren für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und einer Statinintoleranz die 5-Jahresinzidenz als Prävalenz interpretiert.

Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (BRD)

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (BRD) wurde neben der GKV-Zielpopulation im Rahmen der Inzidenzstudie zu Patienten mit einer Statinintoleranz berechnet [61]. Zur Berechnung von 95 %-Konfidenzintervallen im Rahmen der Hochrechnung der Fallzahlen auf die GKV- bzw. BRD-Bevölkerung wurden Wilson's score Intervalle verwendet [62]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen

Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Alirocumab	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heFH und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statintoleranz).	Beträchtlich	1.746 95 % KI [407; 3.026]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Eine Aufteilung des Anwendungsgebietes erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab keine Belege für Effektmotifikatoren ergeben. Als Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation wird „beträchtlich“ beansprucht..

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer strukturierten Literaturrecherche stammen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed gesucht. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen verwendet: dyslipidemia, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, atherosclerosis. Des Weiteren wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie und Diagnostik aus deutschen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen entnommen.

Zur Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit Statinintoleranz) wurden die Ergebnisse einer gezielten Untersuchung auf Basis einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen (Pilotstudie) herangezogen.

Zur ergänzenden Darstellung der Prävalenz wurden Deutschland-spezifische, öffentlich zugängliche Quellen durch die Suche auf den Seiten des RKI und GBE-Bund identifiziert. Dabei wurden die Begriffe „Hypercholesterinämie“ sowie „Statinintoleranz“ in unterschiedlichen Schreibweisen für die Suche verwendet. Weiterhin wurde eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. Untersuchungen, die sich nicht auf die Erhebung der Prävalenz in Deutschland von mindestens einem Kriterium [a) und b)] der Zielpopulation bezogen, wurden ausgeschlossen.

Um Verordnungsdaten der lipidsenkenden Arzneimittel zu erhalten, wurden der Arzneimittelverordnungsreport 2014 und der BARMER GEK Verordnungsreport hinzugezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation; 106(25):3143-421.

3. Goldstein JL, Brown MS (2009): The LDL receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 29(4):431-8.
4. Huang S, Henry L, Ho YK, Pownall HJ, Rudenko G (2010): Mechanism of LDL binding and release probed by structure-based mutagenesis of the LDL receptor. *Journal of lipid research*; 51(2):297-308.
5. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK (2012): The PCSK9 decade. *Journal of lipid research*; 53(12):2515-24.
6. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE (2009): Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*; 203(1):1-7.
7. Poirier S, Mayer G (2013): The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug design, development and therapy*; 7:1135-48.
8. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M (2014): PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circulation research*; 114(6):1022-36.
9. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. (2004): Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 24(8):1454-9.
10. Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, Kim YK, Yoon D, Park SW (2008): Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *Journal of lipid research*; 49(2):399-409.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
12. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE (2004): Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology*; 160(5):407-20.
13. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003): Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*; 111(12):1795-803.
14. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. (2013): Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet (London, England)*; 381(9874):1293-301.
15. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. (2011): Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*; 5(3):133-40.
16. Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(31-32):523-9.
17. Wilund KR, Yi M, Campagna F, Arca M, Zuliani G, Fellin R, et al. (2002): Molecular mechanisms of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Human molecular genetics*; 11(24):3019-30.

18. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S (2014): The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*; 63(19):1935-47.
19. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.
20. Varghese MJ (2014): Familial hypercholesterolemia: A review. *Annals of pediatric cardiology*; 7(2):107-17.
21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*; 34(45):3478-90a.
22. Robinson JG (2013): Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*; 19(2):139-49.
23. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews Cardiology*; 11(5):276-89.
24. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.
25. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): 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. *Journal of the American College of Cardiology*; 60(25):2631-9.
26. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. (2008): Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PloS one*; 3(8):e2986.
27. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. (2015): Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *European heart journal*; 36(9):539-50.
28. Williams KJ, Tabas I (1995): The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 15(5):551-61.
29. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA (2012): Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovascular research*; 95(2):165-72.
30. Galkina E, Ley K (2009): Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annual review of immunology*; 27:165-97.
31. Libby P (2001): Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*; 104(3):365-72.
32. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH (2009): PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of lipid research*; 50 Suppl:S172-7.
33. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version

- 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*; 33(13):1635-701.
34. AbZ-Pharma GmbH (2011): Atorvastatin AbZ 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. AstraZeneca GmbH (2008): CRESTOR® 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. (2015): Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European heart journal*; 36(17):1012-22.
37. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P (2014): An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *Journal of clinical lipidology*; 8(3 Suppl):S58-71.
38. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group (1991): Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ (Clinical research ed)*; 303(6807):893-6.
39. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. (1993): Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology*; 72(2):171-6.
40. Civeira F (2004): Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*; 173(1):55-68.
41. WHO Human Genetics Program (1999): Familial Hypercholesterolaemia: Report of a second WHO Consultation (1998). [Zugriff: 17.08.2015]. URL: <http://www.who.int/genomics/publications/reports/en/>.
42. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. (2008): Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. [Zugriff: 17.08.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence>.
43. European Medicines Agency (2014): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
44. European Medicines Agency (2013): European Medicines Agency confirms recommendation to suspend Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn. [Zugriff: 22.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/01/WC_500137453.pdf.
45. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G (2011): Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids in health and disease*; 10:38.

46. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES (2005): Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*; 45(2):185-97.
47. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, Mendez GF, Macdonell G, Hamlin C, et al. (2007): Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *American heart journal*; 153(2):335.e1-8.
48. ratiopharm GmbH (1996): Colestyramin-ratiopharm; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Genzyme Europe B.V. (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. AbZ-Pharma GmbH (1986): Fenofibrat AbZ 100 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2013 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. AbZ-Pharma GmbH (1991): Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. GesundheitBerichterstattung des Bundes (2006): Gesundheit in Deutschland - 2.6.3 Hypercholesterinämie. [Zugriff: 08.09.2015]. URL: https://www.gbe-bund.de/pdf/Kap2.6.3_Hypercholesterinaemie.pdf.
53. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, et al. (2013): Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland; Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) *Bundesgesundheitsblatt*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013:661–7.
54. Ellert U, Wirz J, Ziese T (2006): Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle). [Zugriff: 07.09.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel04.pdf?_blob=publicationFile.
55. Kohler M, Ziese T (2004): Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen. [Zugriff: 07.09.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel03.pdf?_blob=publicationFile.
56. Robert Koch Institut (RKI) (2011): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". [Zugriff: 07.09.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?_blob=publicationFile.
57. Robert Koch Institut (RKI) (2012): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". [Zugriff: 07.09.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?_blob=publicationFile.
58. Robert Koch Institut (RKI) (2014): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". [Zugriff: 07.09.2015]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA12.pdf?_blob=publicationFile.
59. Schwabe U, Paffrath D (2014): Lipidsenkende Mittel. In: *Arzneimittelverordnungsreport 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 733-42.
60. Glaeske G, Schicktanz C (2012): BARMER GEK Arzneimittelreport 2012 - Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2010

- bis 2011. [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120626-Arzneimittelreport-2012/Arzneimittelreport-2012-lang.property=Data.pdf>.
61. PMV Forschungsgruppe (2015): Statin assoziierte Myopathie: Pilotstudie zur Methodik der Operationalisierung einer Falldefinition und Fallzahlabeschätzung der Zielpopulation.
62. Boomsma A (2005): Confidence Intervalls for a Binomial Proportion; Department of Statistics & Measurement Theory, University of Groningen, The Netherlands [Zugriff: 29.09.2015]. URL: <http://www.ppsw.rug.nl/~boomsma/confbin.pdf>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertipen</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x alle 2 Wochen 1 Fertipen (zyklisch)	26	1
ggf. lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	6-7 Filmtabletten täglich ¹² (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagamma® 200) <i>Überzogene Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	3x täglich 1 überzogene Tablette (kontinuierlich)	365	1
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365	1
Gemfibrozil (Gevilon) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-2 x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1

¹² Laut Fachinformation können 2x täglich 3 Tabletten oder 1x täglich 6 Tabletten eingenommen werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 7 Tabletten pro Tag.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	6-7 Filmtabletten täglich (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagama® 200) <i>Überzogene Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	3x täglich 1 überzogene Tablette (kontinuierlich)	365	1
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365	1
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-2 x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

* Die Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierlich bzw. zyklisch anzuwendende Dauertherapien mit jeweils individuell festzulegenden Dosierungen [1-7].

Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab (Praluent®)

Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) 1x alle 2 Wochen erfolgen. Die Verabreichung erfolgt subkutan mit Hilfe eines Fertigpens à 75 oder 150 mg [6].

Lipidmodifizierende Therapie

Die gegebenenfalls zusätzlich durchgeführte lipidmodifizierende Therapie kann mit Hilfe von Gallensäuren-Komplexbildnern (Anionenaustauscherharze: Colesevelam, Colestyramin), dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib oder Fibraten erfolgen.

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)

Bei der Therapie mit dem Gallensäuren-Komplexbildner Colesevelam (Cholestagel®) sollen Patienten im Rahmen der Monotherapie 6 bis 7 Tabletten à 625 mg pro Tag erhalten. Vorgesehen sind 2x täglich 3 Tabletten oder 1x täglich 6 Tabletten. Die Maximaldosis beträgt 7 Tabletten. Die Dosierungsempfehlung im Rahmen der Kombinationstherapie mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib wird im vorliegenden Teilanwendungsgebiet nicht betrachtet [1].

Demgegenüber ist im Rahmen der Therapie mit Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) laut Fachinformation sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie die 1 bis 6x tägliche Gabe eines Dosisbeutels à 4 g zulässig [2].

Cholesterinresorptionshemmer

Die Fachinformation des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib (Ezetrol®) sieht eine 1x tägliche Gabe von 10 mg vor [3]. Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie ist bei der Behandlung von primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie nur wirtschaftlich bei Patienten, bei denen Statine als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen werden [8].

Fibrate

Das für die gemischte Hyperlipidämie zugelassene Bezafibrat (Bezagama® 200) soll laut Fachinformation 3x täglich in Form einer überzogenen Tablette à 200 mg – jeweils morgens, mittags und abends – eingenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhalten eine Dosierung in Abhängigkeit zum Serumkreatinin-Spiegel [4]. Da dies nur bei einigen Patienten der Fall ist und die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht quantifizierbar sind, werden diese Dosierungsempfehlungen in der Kostenberechnung nicht betrachtet.

Ein weiterer, der chemischen Gruppe der Fibrate zugeschriebener Wirkstoff ist Fenofibrat. Die Fachinformation von Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) gibt eine empfohlene Tagesdosis von 1x täglich eine Hartkapsel, retardiert (entspricht 250 mg Fenofibrat) an [7].

Demgegenüber soll Gemfibrozil (Gevilon[®]) 1 bis 2x täglich (900 bis 1.200 mg) eingenommen werden. Es wird wie Bezafibrat bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie eingesetzt, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [5].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer oder Fibrate) ergeben sich bezüglich der Behandlungsdauer keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x alle 2 Wochen 1 Fertigpen (zyklisch)	26
ggf. lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	6-7 Filmtabletten täglich	365
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Fibrate			
Bezafibrat (Bezagamma® 200) <i>Überzogene Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	3x täglich 1 überzogene Tablette (kontinuierlich)	365
Fenofibrat (Fenofibrat- ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365
Gemfibrozil (Gevilon) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-2 x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	6-7 Filmtabletten täglich	365
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Fibrate			
Bezafibrat (Bezagamma® 200) <i>Überzogene Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	3x täglich 1 überzogene Tablette (kontinuierlich)	365
Fenofibrat (Fenofibrat- ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365
Gemfibrozil (Gevilon) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	1-2 x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

* Die Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

Die Anzahl der Behandlungstage beträgt rechnerisch bei Alirocumab (Praluent®) pro Patient und pro Jahr 26. Bei allen anderen Therapieoptionen ergeben sich demgegenüber 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation *	26	1x 75 mg – 1x 150 mg (alle 14 Tage)	1.950 mg – 3.900 mg (26 Fertigpens)
ggf. lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	6x 625 mg – 7x 625 mg (täglich)	1.368.750 mg – 1.596.875 mg (2.190 – 2.555 Filmtabletten)
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 4 g – 6x 4g (täglich)	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagamma® 200) <i>Überzogene Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	3x 200 mg (täglich)	219.000 mg (1.095 überzogene Tabletten)
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 250 mg (täglich)	91.250 mg (365 Hartkapseln)
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 900 mg – 2x 600 mg (täglich)	328.500 mg – 438.000 mg (365 – 730 Filmtabletten)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	6x 625 mg – 7x 625 mg (täglich)	1.368.750 mg – 1.596.875 mg (2.190 – 2.555 Filmtabletten)
Colestyramin (Quantalan®) zuckerfrei <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 4 g – 6x 4g (täglich)	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagamma® 200) <i>Überzogene Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	3x 200 mg (täglich)	219.000 mg (1.095 überzogene Tabletten)
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 250 mg (täglich)	91.250 mg (365 Hartkapseln)
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Gesamte Zielpopulation *	365	1x 900 mg – 2x 600 mg (täglich)	328.500 mg – 438.000 mg (365 – 730 Filmtabletten)

* Die Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [1-7].

Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab (Praluent®)

Für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) sieht die Fachinformation eine Gabe von 1x 75 mg oder 1x 150 mg alle 14 Tage vor [6]. Somit ergeben sich insgesamt 26 Zyklen pro Jahr. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.950 mg (= 75 mg x 26 Behandlungstage) bis 3.900 mg (= 150 mg x 26 Behandlungstage). Dies entspricht insgesamt 26 Fertigungs pro Jahr.

Lipidmodifizierende Therapie

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)

Bei der Therapie mit Colesevelam (Cholestagel®) liegt die empfohlene Tagesdosis laut Fachinformation bei einer Monotherapie bei 6 bis 7 Filmtabletten à 625 mg täglich. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.368.750 mg (= 6x 625 mg x 365 Tage) bis 1.596.875 mg (= 7x 625 mg x 365 Tage) und 2.190 bis 2.555 Filmtabletten pro Jahr.

Im Rahmen der Therapie mit Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) sind laut Fachinformation bei einer Monotherapie 1 bis 4 Dosisbeutel zulässig, falls erforderlich kann auf 6 Dosisbeutel erhöht werden [2]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.460 g (= 1x 4 g x 365 Tage) bis 8.760 g (= 6x 4 g x 365 Tage) und 365 bis 2.190 Dosisbeutel pro Jahr.

Cholesterinresorptionshemmer

Die Fachinformation von Ezetimib (Ezetrol®) sieht die 1x tägliche Gabe von 10 mg Ezetimib vor [3]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Jahr.

Fibrate

Patienten, die mit Bezafibrat (Bezagama® 200) behandelt werden, erhalten 3x täglich eine überzogene Tablette à 200 mg [4]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 219.000 mg (= 3x 200 mg x 365 Tage) und 1.095 überzogenen Tabletten pro Jahr.

Die empfohlene Tagesdosis von Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) beträgt 1 Hartkapsel, retardiert à 250 mg [7]. Pro Jahr werden im Durchschnitt folglich 91.250 mg (= 250 mg x 365 Tage) und 365 Hartkapseln verbraucht.

Die Therapie mit Gemfibrozil (Gevilon®) sieht laut Fachinformation die 1x tägliche Gabe von 900 mg Gemfibrozil oder die 2x tägliche von 600 mg Gemfibrozil vor [5]. Daraus ergibt sich

ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 328.500 mg (= 900 mg x 365 Tage) bis 438.000 mg (= 2x 600 mg x 365 Tage) und 365 bis 730 Filmtabletten pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die in Tabelle 3-16 aufgeführten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich gleiche Jahresdurchschnittsverbräuche.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alirocumab (Praluent®)	PZN: 11320334; 75 mg Injektionslösung im Fertigpen (n=6) N3 2.184,15 €	2.060,92 €
	PZN: 11320305; 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (n=6) N3 2.184,15 €	2.060,92 €
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)		
Colesevelam (Cholestagel®)	PZN: 03390728; 625 mg Filmtabletten (n=180) N3 205,31 €	192,78 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	PZN: 01274018; Dosisbeutel mit je 4,68 g Pulver zur Herstellung einer Suspension (n=100) N2 66,41 €	60,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cholesterinresorptionshemmer		
Ezetimib (Ezetrol®)	PZN: 03210086; 10 mg Tabletten (n=100) N3 197,10 €	174,71 €
Fibrate		
Bezafibrat (z.B. Bezagamma® 200) <i>Überzogene Tabletten</i>	PZN: 01337463; 200 mg Überzogene Tabletten (n=100) N3 19,03 €	16,62 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	PZN: 03846281; 250 mg Retardkapseln (n=100) N3 31,77 €	30,00 €
Gemfibrozil (Gevilon®)	PZN: 00256863; 600 mg Filmtabletten (n=100) N3 25,50 €	23,73 €
	PZN: 00379407; 900 mg Filmtabletten (n=100) N3 34,20 €	32,43 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel werden nur dann abgezogen, wenn sie in der Lauer-Taxe aufgeführt sind.

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand: 15.10.2015 entnommen. Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab (Praluent[®]) als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Kosten der Alirocumab-Handelsformen

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für die Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab (Praluent[®]) beträgt für 6 Fertigungsformen sowohl in der 75 mg-Wirkstärke als auch in der 150 mg-Wirkstärke 1.735,20 Euro.

Die sich daraus ergebenden Apothekenverkaufspreise für die Einzelpackungen sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Der AVP von Alirocumab (Praluent[®]) beträgt in beiden Wirkstärken 2.184,15 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (121,46 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 2.060,92 Euro (= 2.184,15 Euro – 121,46 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Colesevelam-Handelsform

Bei Colesevelam (Cholestagel[®]) beträgt der AVP 205,31 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (10,76 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V resultieren Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 192,78 Euro (= 205,31 Euro – 10,76 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Colestyramin-Handelsform

Bei Colestyramin (z.B. Quantalan[®] zuckerfrei) beläuft sich der Festbetrag auf 66,41 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (4,38 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 60,26 Euro (= 66,41 Euro – 4,38 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Ezetimib-Handelsform

Der AVP von Ezetimib (Ezetrol[®]) beträgt 197,10 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (10,30 Euro), nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium in Höhe von 10,32 Euro) und nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 174,71 Euro (= 197,10 Euro – 10,30 Euro – 10,32 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Bezafibrat-Handelsform

Der Festbetrag von Bezafibrat (Bezagama[®] 200) beträgt 19,03 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (0,64 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V resultieren tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 16,62 Euro (= 19,03 Euro – 0,64 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Fenofibrat-Handelsform

Der Festbetrag von Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) beläuft sich auf 31,77 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 30,00 Euro (= 31,77 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Gemfibrozil-Handelsformen

Der Festbetrag für die 600 mg-Wirkstärke beläuft sich auf 25,50 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V lassen sich die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV auf 23,73 Euro beziffern. Für die 900 mg-Wirkstärke beträgt der Festbetrag 34,20 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags entstehen tatsächliche GKV-Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 32,43 Euro.

Für diese Darstellung werden nur im Vertrieb befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb sind oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die größte bzw. günstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs gemäß Fachinformation nötig ist, herangezogen. Festbeträge – sofern vorhanden – werden anstelle des AVP zur Kostenberechnung gewählt.

Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-16 dividiert durch die Anzahl der Fertipens, Tabletten oder Dosisbeutel in der jeweiligen Packung.

Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®)	2.184,15 €	2.060,92 €	4,33	8.930,65 €
ggf. lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	205,31 €	192,78 €	12,16 – 14,19	2.345,49 € - 2.736,41 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	66,41 €	60,26 €	3,65 – 21,90	219,95 € - 1.319,69 €
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®)	197,10 €	174,71 €	3,65	637,69 €
Fibrate				
Bezafibrat (z.B. Bezagamma® 200)	19,03 €	16,62 €	10,95	181,99 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	31,77 €	30,00 €	3,65	109,50 €
Gemfibrozil (Gevilon®)	25,50 € - 34,20 €	23,73 € - 32,43 €	3,65 – 7,30	118,37 € - 173,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	205,31 €	192,78 €	12,16 – 14,19	2.345,49 € - 2.736,41 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	66,41 €	60,26 €	3,65 – 21,90	219,95 € - 1.319,69 €
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®)	197,10 €	174,71 €	3,65	637,69 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Fibrate				
Bezafibrat (z.B. Bezagamma® 200)	19,03 €	16,62 €	10,95	181,99 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	31,77 €	30,00 €	3,65	109,50 €
Gemfibrozil (Gevilon®)	25,50 € - 34,20 €	23,73 € - 32,43 €	3,65 – 7,30	118,37 € - 173,23 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
ggf. lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagamma® 200)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Gemfibrozil (Gevilon®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagama® 200)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Gemfibrozil (Gevilon®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

* Die Patientengruppe mit therapeutisch Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Fachinformationen geprüft [1-7]. Laut G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Nachfolgend wird der Ansatz zusätzlicher GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie einzeln dargestellt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Alirocumab (Praluent®)

Die Auswertung der Fachinformation ergibt, dass für das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstehen [6].

Andere Lipidsenker: Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze), Cholesterinresorptionshemmer oder Fibrate

Gemäß der jeweiligen Fachinformation entstehen bei Colesevelam (Cholestagel®), Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei), Ezetimib (Ezetrol®), Bezafibrat (Bezagamma® 200) Fenofibat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) und Gemfibrozil (Gevilon®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Modulvorlage des G-BA. Den Fachinformationen folgend bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den anderen Lipidsenkern (Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer oder Fibrate) [1-5, 7]. Hintergrund ist, dass die aufgezählten Wirkstoffe sowohl auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Anwendung finden bzw. finden können und sich zusätzliche Leistungen herauskürzen. Leistungen wie beispielsweise Leberfunktionstests, Messungen der Kreatinkinase-Spiegel, Kontrollen des Blutbilds oder ärztliche Honorarleistungen, die regelhaft im Anwendungsgebiet anfallen, werden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) und die zweckmäßige Vergleichstherapie fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Modulvorlage des G-BA an.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
ggf. lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagamma® 200)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Gemfibrozil (Gevilon®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetrol®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Fibrate				
Bezafibrat (Bezagamma® 200)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Fenofibrat (Fenofibrat-rationpharm® 250 mg)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Gemfibrozil (Gevilon®)	Gesamte Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €

*: Die Patientengruppe mit therapeutisch Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3- die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alirocumab (Praluent [®])	Gesamte Zielpopulation *	8.930,65 €	15.592.915 [3.634.775 bis 27.024.147] ¹³
ggf. lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel [®])	Gesamte Zielpopulation *	2.345,49 € - 2.736,41 €	4.095.226 bis 4.777.772 [954.614 bis 8.280.377]
Colestyramin (z.B. Quantalan [®] zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation *	219,95 € - 1.319,69 €	384.033 bis 2.304.179 [89.520 bis 3.993.382]
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (Ezetrol [®])	Gesamte Zielpopulation *	637,69 €	1.113.407 [259.540 bis 1.929.650]
Fibrate			
Bezafibrat (Bezagamma [®] 200)	Gesamte Zielpopulation *	181,99 €	317.755 [74.070 bis 550.702]
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm [®] 250 mg)	Gesamte Zielpopulation *	109,50 €	191.187 [44.567 bis 331.347]
Gemfibrozil (Gevilon [®])	Gesamte Zielpopulation *	118,37 € - 173,23 €	206.674 bis 302.460 [48.177 bis 524.194]

¹³ In der Klammer sind die minimalen und maximalen Kosten auf Basis der Konfidenzintervallgrenzen dargestellt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel [®])	Gesamte Zielpopulation *	2.345,49 € - 2.736,41 €	4.095.226 bis 4.777.772 [954.614 bis 8.280.377]
Colestyramin (z.B. Quantalan [®] zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation *	219,95 € - 1.319,69 €	384.033 bis 2.304.179 [89.520 bis 3.993.382]
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (Ezetrol [®])	Gesamte Zielpopulation *	637,69 €	1.113.407 [259.540 bis 1.929.650]
Fibrate			
Bezafibrat (Bezagamma [®] 200)	Gesamte Zielpopulation *	181,99€	317.755 [74.070 bis 550.702]
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm [®] 250 mg)	Gesamte Zielpopulation *	109,50 €	191.187 [44.567 bis 331.347]
Gemfibrozil (Gevilon [®])	Gesamte Zielpopulation *	118,37 € - 173,23 €	206.674 bis 302.460 [48.177 bis 524.194]
Spanne Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer, Fibrate: Fenofibrat (Minimum) – 4,375 g Colesevelam (Maximum)		109,50 € - 2.736,41 €	191.187 bis 4.777.772 [44.567 bis 8.280.377]
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

* Die Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Alirocumab wurde eine GKV-Zielpopulation von 1.746 [95% KI: 407; 3.026] für das vorliegende Anwendungsgebiet ermittelt.

Die einzige Kontraindikation, die in der Fachinformation für die Behandlung mit Alirocumab genannt wird, ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels [6]. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der Patienten mit einer Überempfindlichkeit in den Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse widerspiegelt. Insgesamt haben in den Zulassungsstudien von Alirocumab von 3340 Alirocumab-behandelten Studienteilnehmern 207 Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen [9]. Dies entspricht einer durchschnittlichen Rate von etwa 6 %. Geht man von einer vergleichbar hohen Abbruchrate in der klinischen Praxis aus, dann würde sich die GKV-Zielpopulation um 6 % aufgrund von unerwünschten Ereignissen reduzieren.

Bei der Abbruchrate von 6 % sind andere Gründe für einen Abbruch der Studie (Umzug, Applikationsart) nicht berücksichtigt. Die durchschnittliche, generelle Abbruchrate über alle Zulassungsstudien ist mit etwa 19 % deutlich höher [9]. Hier sind unter anderem die Patienten inkludiert, die sich aufgrund der Applikationsart des Antikörpers (Injektion) beeinträchtigt fühlen und daher die Studie abgebrochen haben. Es ist wahrscheinlich, dass diese Patienten in der klinischen Praxis wiederzufinden sind.

Alirocumab ist gemäß Anwendungsgebiet B für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heFH und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz) zugelassen. Sofern man dieses Anwendungsgebiet zu Grunde legt, ergeben sich als Therapiealternativen von Alirocumab Gallensäuren-Komplexbildner (Colesevelam, Colestyramin), der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib, Fibrate oder der seit September 2015 auf dem deutschen Markt verfügbare monoklonale anti-PCSK9 Antikörper Evolocumab.

Unter Berücksichtigung medizinischer und wirtschaftlicher Aspekte wird ein Patient mit Hypercholesterinämie zuerst maximal mit den bisher verfügbaren, zum Großteil generischen

und oral verfügbaren Arzneimitteln behandelt werden. Erst nachdem die LDL-C-Zielwerte mit der maximalen, lipidsenkenden Therapie (ohne Statin) nicht erreicht werden, wird ein monoklonaler Antikörper zum Einsatz kommen, der per Injektion verabreicht werden muss. Es ist davon auszugehen, dass sich dieses Vorgehen, einen monoklonalen anti-PCSK9 Antikörper erst nach Ausreizen der bisher verfügbaren, oralen Therapieoptionen einzusetzen, auch in den Empfehlungen der relevanten Leitlinien abbilden wird. Es sind keine Untersuchungen bekannt, die die Häufigkeit der LDL-C-Zielwerterreichung bei Patienten mit einer Statintoleranz schätzen. Da die statinfreien LMT den Statinen hinsichtlich der LDL-C-senkenden Wirkung unterlegen sind, kann man abschätzen, dass maximal 50 % der statintoleranten Patienten die LDL-C-Zielwerte mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen erreichen. Dementsprechend käme für etwa 50 % der Patienten mit einer Statintoleranz eine Behandlung mit Alirocumab in Frage.

Der Marktanteil von Alirocumab wird sich aufgrund der annähernd zeitgleichen Einführung von Evolocumab voraussichtlich um 50 % reduzieren.

Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht erforderlich, da es sich um eine chronische Erkrankung und damit um eine Dauertherapie handelt. Die Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet erfolgt regulär im ambulanten Sektor.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Berücksichtigung der Therapiealternativen werden in etwa 25 % der versorgungsrelevanten Zielpopulation mit Alirocumab behandelt werden. Davon werden in etwa 19 % der Patienten die Therapie mit Alirocumab abbrechen. So reduziert sich die Größe der versorgungsrelevanten GKV-Zielpopulation von anfänglich geschätzten 1.746 [407; 3.026] Patienten auf 354 [82; 613] Patienten. Daraus ergeben sich geänderte Jahrestherapiekosten von 3.161.450 [732.313; 5.474.488].

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und –dauer, Verbrauch und Preisen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten

Für diesen Abschnitt wurden publizierte Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Sie dienen als Grundlage zur Einschätzung der Jahrestherapiekosten aus Sicht der GKV.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch für Alirocumab (Praluent[®]) wurde aus den Angaben der Fachinformation [Stand: September 2015] ermittelt. Für die weiteren lipidsenkenden Therapien dienten ebenfalls die entsprechenden Fachinformationen als Grundlage.

Die Preise für die dargestellten Handelsformen von Alirocumab (Praluent[®]) beruhen auf dem festgesetzten Herstellerabgabepreis bzw. Listenpreis zur Markteinführung. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Die Preisinformationen für die weiteren Therapieoptionen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe [Stand: 15.10.2015] festgestellt.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde in erster Linie auf die jeweiligen Fachinformationen abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Genzyme Europe B.V. (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Meyers Squibb (1996): Quantalan® zuckerfrei; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Merck Sharp & Dohme GmbH (2002): Ezetrol® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG (1990): Bezagamma® 200; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pfizer (1984): Gevilon®; Fachinformation. Stand: Februar 2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
7. ratiopharm GmbH (1995): Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg Retardkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel - Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 12.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-378/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2015-05-08.pdf.
9. Sanofi Group (2014): 2.7.4 Summary of Clinical Safety (Hypercholesterolemia) Alirocumab (SAR236553/REGN727).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurde der Fachinformation von Alirocumab entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor Beginn einer Behandlung mit Praluent müssen sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyroidismus) ausgeschlossen werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Praluent beträgt 75 mg einmal alle zwei Wochen subkutan injiziert. Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist (> 60 %), können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle zwei Wochen beginnen.

Die Dosierung von Praluent kann basierend auf den Patientencharakteristika, wie LDL-C-Ausgangswerte, Therapieziel und Ansprechen auf die Therapie, individuell angepasst werden. Die Lipidspiegel können vier Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration, wenn LDL-C in der Regel den Steady State erreicht hat, untersucht und die Dosis entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Patienten sollten die niedrigste für die gewünschte LDL-C-Senkung erforderliche Dosis erhalten.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sich der Patient die Injektion so bald wie möglich verabreichen und danach die Behandlung zwei Wochen nach dem Tag, an dem die Dosis vergessen wurde, fortsetzen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praluent bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor.

Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung je nach Körpergewicht des Patienten erforderlich.

Art der Anwendung

Praluent wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert. Es wird empfohlen, die Einstichstelle bei jeder Injektion zu wechseln. Praluent sollte nicht in Bereiche mit einer aktiven Hauterkrankung oder Verletzung, wie zum Beispiel Sonnenbrand, Hautausschläge, Entzündungen oder Hautinfektionen, injiziert werden. Praluent darf nicht zusammen mit anderen injizierbaren Arzneimitteln an derselben Injektionsstelle angewendet werden. Nach entsprechender Einweisung in die richtige subkutane Injektionstechnik durch das medizinische Fachpersonal kann Praluent vom Patienten selbst oder von einer Pflegeperson injiziert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Praluent sollte zum Zeitpunkt der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben. Nach Erreichen der Raumtemperatur soll Praluent so bald wie möglich angewendet werden. Jeder Fertigpen oder jede Fertigspritze¹⁴ ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Histidin, Saccharose, Polysorbat 20) des Arzneimittels.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus, sowie seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen, wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden in klinischen Studien berichtet. Wenn

¹⁴ Die Fertigspritzen werden in Deutschland und Österreich nicht in den Verkehr gebracht.

klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Praluent abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

An den klinischen Studien war nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) beteiligt. Praluent sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) wurden nicht untersucht. Praluent sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Alirocumab auf andere Arzneimittel

Da es sich bei Alirocumab um ein biologisches Arzneimittel handelt, werden keine pharmakokinetischen Effekte von Alirocumab auf andere Arzneimittel und keine Wirkung auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem erwartet.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab

Von Statinen und anderen lipidmodifizierenden Therapien ist bekannt, dass sie die Expression von PCSK9, dem Zielprotein von Alirocumab, erhöhen. Dies führt zu einer erhöhten zielvermittelten Clearance und zu einer verringerten systemischen Exposition von Alirocumab. Verglichen mit einer Alirocumab-Monotherapie, ist die Exposition gegenüber Alirocumab bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen, Ezetimib und Fenofibrat jeweils um 40 %, 15 % und 35 % niedriger. Die LDL-C-Senkung bleibt jedoch während des Dosierungsintervalls erhalten, wenn Alirocumab alle zwei Wochen angewendet wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Praluent bei Schwangeren vor. Alirocumab ist ein rekombinanter IgG1-Antikörper und überwindet daher vermutlich die Plazentaschranke (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien ergaben hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft oder der embryofetalen Entwicklung keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen. Bei Dosen, die über der Dosierung beim Menschen lagen, wurde bei Ratten eine maternale Toxizität festgestellt, bei Affen jedoch nicht, und bei den Affen-Nachkommen wurde eine schwächere sekundäre Immunreaktion nach Antigenprovokation beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Praluent während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit Alirocumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alirocumab in die Muttermilch übergeht. Humanes Immunglobulin G (IgG) geht in die Muttermilch über, insbesondere in das Colostrum; während dieser Phase wird die Anwendung von Praluent bei stillenden Frauen nicht empfohlen. Für die weitere Stillzeit ist die Aufnahme voraussichtlich gering. Da die Auswirkungen von Praluent auf das gestillte Kind unbekannt sind, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Praluent zu unterbrechen ist.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine negative Auswirkung auf Surrogatmarker der Fertilität. Es liegen keine Daten zu einer schädlichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Praluent hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege und Pruritus. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch bei mit Praluent behandelten Patienten führten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Zwischen den beiden in dem Phase-III-Programm verwendeten Dosierungen (75 mg und 150 mg) wurde kein Unterschied hinsichtlich des Sicherheitsprofils beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Studien bei mit Alirocumab behandelten Patienten berichtet:

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei mit Alirocumab in kontrollierten Studien behandelten Patienten

Systemorganklasse	Häufig	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, Hypersensitivitätsvaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Urtikaria, nummuläres Ekzem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle**	
*Einschließlich überwiegend Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Niesen. **Einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen/Druckschmerz.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung und Schmerzen/Druckschmerz, wurden bei 6,1 % der mit Alirocumab behandelten Patienten gegenüber 4,1 % in der Kontrollgruppe (denen Placebo injiziert wurde) berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und von leichter Intensität. Die Abbruchrate aufgrund von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle war bei beiden Gruppen vergleichbar (0,2 % in der Alirocumab-Gruppe versus 0,3 % in der Kontrollgruppe).

Allgemeine allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen wurden häufiger in der Alirocumab-Gruppe (8,1 % der Patienten) als in der Kontrollgruppe (7,0 % der Patienten) berichtet, hauptsächlich infolge einer unterschiedlichen Inzidenz für Pruritus. Die beobachteten Fälle von Pruritus waren in der Regel leicht und vorübergehend. Darüber hinaus wurden in kontrollierten klinischen Studien seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis berichtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl bei Patienten im Alter von über 75 Jahren keine Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, liegen für diese Altersgruppe nur eingeschränkte Daten vor. In kontrollierten Studien waren 1.158 (34,7 %) der mit Praluent behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt und 241 (7,2 %) der mit Praluent behandelten Patienten über ≥ 75 Jahre. Mit zunehmendem Alter wurden keine signifikanten Unterschiede bei Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l)

In kontrollierten Studien hatten 796 von 3.340 Patienten (23,8 %) der mit Praluent behandelten Patienten zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l), einschließlich 288 Patienten (8,6 %) mit zwei aufeinanderfolgenden Werten < 15 mg/dl (< 0,39 mmol/l). Dies kam hauptsächlich vor, wenn Patienten, unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert oder dem Ansprechen auf die Behandlung, 150 mg Praluent alle 2 Wochen als Anfangs- und Erhaltungsdosis erhielten. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen LDL-C-Werten festgestellt.

Immunogenität/Anti-Drug-Antikörper (ADA)

In Phase-III-Studien zeigten 4,8 % der mit Alirocumab behandelten Patienten eine therapiebedingte ADA-Reaktion, im Vergleich zu 0,6 % in der Kontrollgruppe (Placebo oder Ezetimib). Die Mehrzahl der Patienten zeigte vorübergehende ADA-Reaktionen mit niedrigen Titern und ohne neutralisierende Aktivität. Patienten mit positivem ADA-Status zeigten im Vergleich zu ADA-negativen Patienten keinen Unterschied hinsichtlich Alirocumab-Exposition, Wirksamkeit oder Sicherheit, mit Ausnahme eines höheren Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle. Nur 1,2 % der Patienten wiesen neutralisierende Antikörper (NAb) auf, alle von ihnen in der Alirocumab-Gruppe. Die meisten dieser Patienten hatten nur eine positive NAb-Probe. Nur 10 Patienten (0,3 %) hatten zwei oder mehr NAb-positive Proben. Die Daten lassen nicht auf eine Korrelation zwischen der Anwesenheit neutralisierender Antikörper sowie Wirksamkeit hinsichtlich LDL-C-Senkung oder Sicherheit schließen. Daten zur Immunogenität sind weitgehend abhängig von der Sensitivität und Spezifität des Tests zum Nachweis der ADA.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In kontrollierten klinischen Studien wurden bei einer häufigeren Anwendung als dem empfohlenen zweiwöchentlichen Dosierungsschema keine Sicherheitsbedenken identifiziert. Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung von Praluent. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und entsprechende unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang II B unterliegt das Arzneimittel der Verschreibungspflicht [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Alirocumab enthält keinen Anhang IV [2]. Es existieren somit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für Alirocumab ergeben sich aus dem CHMP Assessment Report [3]:

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunogenität	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Allergische Reaktionen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Katarakt (in Bezug auf LDL-C-Werte ≤ 25 mg/dl)	Keine	Keine
Neurokognitive Störungen	Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Kinder und Jugendlichen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Langzeit-Anwendung > 5 Jahre	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Klinische Auswirkungen sehr geringer LDL-C-Werte über einen längeren Zeitraum	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Nicht zutreffend
Einfluss von Alirocumab auf die gonadalen Steroidhormone und Gonadotropine (bei Männern und Frauen)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Alirocumab.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation, der EPAR sowie die relevanten Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Praluent: EPAR - Product Information.
3. European Medicines Agency (2015): CHMP Assessment Report Praluent. [Zugriff: 02.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf.