

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3D

*Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie
(heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder
gemischter Dyslipidämie*

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

Stand: 31.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	106
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	107
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	119
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	121
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Serumlipide und klinische Kennzeichen der Dyslipidämien.	19
Tabelle 3-2: Behandlungsempfehlungen der ESC/EAS in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko und LDL-C-Wert (modifiziert nach Catapano et al. [19])	24
Tabelle 3-3: Übersicht der Studien zur Prävalenz von Hypercholesterinämie in Deutschland.....	34
Tabelle 3-4: Verordnungen von Lipidsenkern und Anzahl behandelter Patienten (Arzneiverordnungs-Report 2017 [70])	35
Tabelle 3-5: Übersicht der Quellen zur Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen	37
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl therapierefraktärer Hochrisiko-Patienten	45
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Deutschland	47
Tabelle 3-10: ACS-Patienten, die für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage kommen ...	48
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr	84
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	92
Tabelle 3-18: 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)	93
Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr.....	97
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	101
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei mit Alirocumab behandelten Patienten	116
Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile.....	14
Abbildung 3-2: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt.	15
Abbildung 3-3: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors.....	16
Abbildung 3-4: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplikationen.....	21
Abbildung 3-5: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen kumulativer LDL-C-Exposition mit steigendem Alter und kardiovaskulärem Risiko.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACB	Aorto-koronare Bypass-Operation
ACS	Akutes Koronarsyndrom (<i>acute coronary syndrome</i>)
ADA	<i>Anti-drug antibody</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApoB	Apolipoprotein B
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVR	Arzneiverordnungs-Report
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey
CK	Creatin-Kinase
DDD	Definierte Tagesdosis (<i>defined daily dose</i>)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
Dt.	Deutschland
DYSIS	<i>Dyslipidaemia International Study</i>
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GEDA	Studie Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSTel	Telefonische Gesundheitssurveys

gof	<i>Gain of function</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HDL-C	HDL-Cholesterin
heFH	heterozygote FH
hoFH	homozygote FH
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA
ICD	<i>International classification of diseases</i>
IDL	<i>Intermediate-density lipoprotein</i>
IMS-DA	IMS [®] Disease Analyzer
IU	Internationale Einheit (<i>international unit</i>)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDLRAP1	LDL-Rezeptor-Adapterprotein 1
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
lof	<i>Loss of function</i>
Lp(a)	Lipoprotein(a)
mLMT	maximal verträgliche medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MPR	<i>Medication possession rate</i>
N	Normpackung (N2=mittlere Packung; N3=große Packung)
NAb	Neutralisierender Antikörper
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
oxLDL-C	Oxidiertes LDL-C
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention (<i>percutaneous coronary intervention</i>)
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
PZN	Pharmazentralnummer

RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SAM	Statinassoziierte Myopathie
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SREBP	<i>Sterol regulatory element-binding protein</i>
TC	Gesamtcholesterin (<i>total cholesterol</i>)
TG	Triglyzeride
VerfO	Verfahrensordnung
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>
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®) gemäß aktueller Fachinformation lautet:

„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.*

Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.“ [1]

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien für Alirocumab im genannten Anwendungsgebiet definiert (Vorgangsnummer 2018-B-114) [2]:

a) *Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt*

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung*

b) *Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt*

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätische Therapie zur Lipidsenkung*

c) *Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind*

- Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie*

¹ *Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.*

Das vorliegende Nutzendossier dient der erneuten Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Diese Neubewertung wurde durch Sanofi gemäß § 35a Absatz 5 des SGB V beantragt und vom G-BA am 04.10.2018 beschlossen.

Die Neubewertung bezieht sich dabei lediglich auf die Teilanwendungsgebiete a) und b), da für das Teilanwendungsgebiet c) keine neue Evidenz zur Verfügung steht [3]. Aus Gründen der Vollständigkeit werden im vorliegenden Modul 3D dennoch für alle drei Teilanwendungsgebiete Angaben zur Größe der Patientenpopulation und zu den Kosten der Therapie gemacht. Die vom G-BA festgelegten Populationen werden im vorliegenden Dossier wie folgt bezeichnet:

- D1** Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt
- D2** Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt
- D3** Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

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 zweckmäßige Vergleichstherapie für die im Abschnitt 3.1.1 aufgeführten Teilanwendungsgebiete wurde am 30.07.2018 vom G-BA im Rahmen einer Beratung festgelegt (Vorgangsnummer 2018-B-114) [2].

Am 15. April 2015 wurde vom G-BA erstmalig für Alirocumab im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert (Vorgangsnummer 2015-B-017) [4]. Die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der 2015 festgelegten Vergleichstherapie, mit dem Unterschied, dass im Teilanwendungsgebiet c) noch Evolocumab als Alternative zur LDL-Apherese aufgenommen wurde.

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 bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.¹

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 (Praluent®) wurde der aktuellen Fachinformation entnommen. Die Unterteilung des Anwendungsgebiets in definierte Teilanwendungsgebiete bzw. Patientenpopulationen und die Festlegung der jeweiligen zVT wurden den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA entnommen (Vorgangsnummern 2015-B-017 und 2018-B-114).

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 (2015): Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-114 - VERTRAULICH.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V

¹ Im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Alirocumab legte Sanofi dar, dass im Teilanwendungsgebiet B (hier: D2) neben einer Monotherapie mit einem anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) auch eine entsprechende Kombinationstherapie als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist. Diese Einschätzung basierte auf der Zulassung von Alirocumab sowie den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien und hat aus Sicht von Sanofi weiterhin Gültigkeit.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-017.

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 (*Low-density-lipoprotein*-Cholesterin)-Zielwerte nicht erreichen. Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind verschiedene 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 [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, das 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 neben ApoB-100 jedoch auch das Apolipoprotein(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.

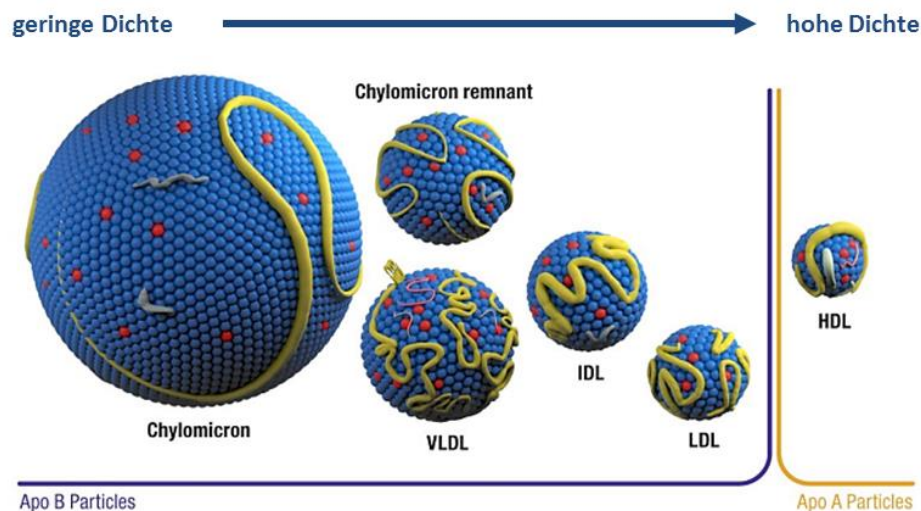


Abbildung 3-1: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile

(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 in Form von 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-Partikel 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 3-2). Neben LDL-C bindet der LDL-Rezeptor auch die ApoB-100-haltigen VLDL- und IDL-Partikel [4].

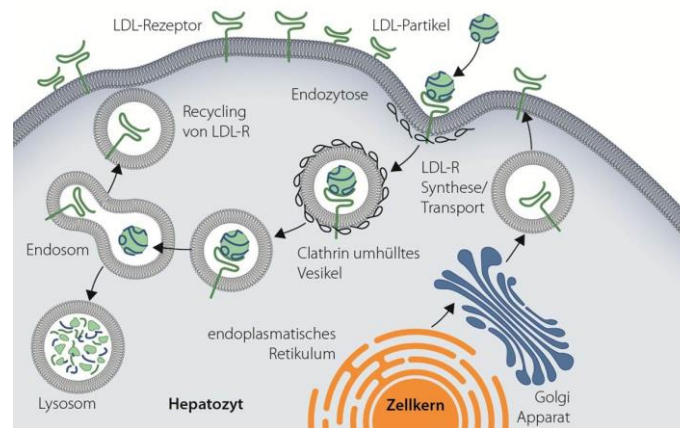


Abbildung 3-2: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt.

(modifiziert nach Lambert et al. [5])

Die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Cholesterin-Stoffwechsels. PCSK9 bindet spezifisch sowohl auf der Oberfläche von Hepatozyten als auch intrazellulär an den LDL-Rezeptor und verhindert somit die pH-Wert-abhängige Dissoziation von LDL-Rezeptor und LDL-Partikel. Daraufhin kommt es nach endozytotischer Aufnahme des Rezeptors zur lysosomalen Degradation. Der LDL-Rezeptor wird folglich nicht in den Recycling-Kreislauf zurückgeführt [5-8]. Durch diesen Mechanismus verringert PCSK9 die Menge freier LDL-Rezeptoren, die zur Aufnahme von LDL-C zur Verfügung stehen, wodurch sich die LDL-C-Konzentration im Blut erhöht (siehe Abbildung 3-3).

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 (*sterol regulatory element-binding protein*), der sowohl die Expression des LDL-Rezeptors als auch die Expression von PCSK9 induziert. [8-10]

PCSK9 stellt folglich einen negativ-regulierenden Rückkopplungsmechanismus dar, um die LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten zu begrenzen.

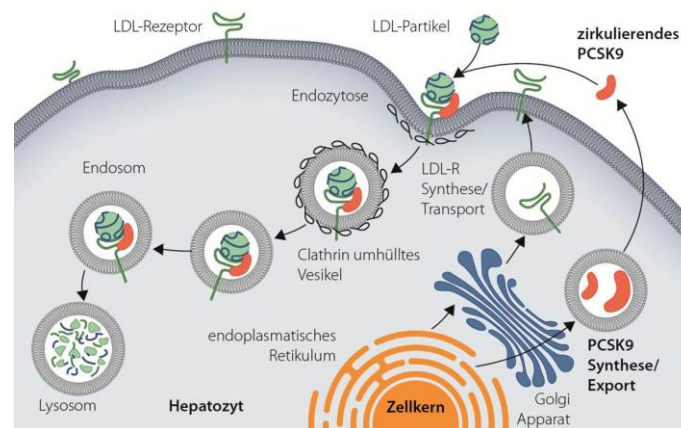


Abbildung 3-3: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors.

(modifiziert nach Lambert et al. [5])

3.2.1.2 Dyslipidämien

Dyslipidämien umfassen ein breites Spektrum von Störungen des Lipidstoffwechsels und können primäre und sekundäre Ursachen haben. Als primäre Dyslipidämien bezeichnet man genetisch bedingte Stoffwechselstörungen. Dabei können Rezeptorfunktionsstörungen, Defekte in der Synthese oder Aktivität von Enzymen des Fettstoffwechsels oder Veränderungen der Lipid- und Apolipoproteinsynthese vorliegen. Sekundäre Dyslipidämien sind hingegen Komplikationen anderer Erkrankungen, wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leber- und Nierenerkrankungen oder Folge des 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. [11]

Traditionell werden Dyslipidämien auf Basis der elektrophoretisch aufgetrennten Lipoprotein-Fractionen eingeteilt (Typ I bis V nach Fredrickson). 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. [11]

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. Die LDL-C-Werte sind bei genetisch bedingten Erkrankungen bereits im Kindesalter erhöht. [12, 13]

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 haben, jedoch 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. In der Regel sind die LDL-C-Werte bei Patienten mit polygener Hypercholesterinämie nicht so stark erhöht, wie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) [11, 14]. Eine familiäre Häufung der polygenen Erkrankung ist selten [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 1.700 LDL-Rezeptor (*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 LDL-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/dl² [15]. Dabei können 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. Patienten mit heFH 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-

² Umrechnung: 1 mg/dl = 0,02586 mmol/l; 1 mmol/l = 38,67 mg/dl

Adapterprotein 1) [17, 18]. LDLRAP1 ist ein Adapterprotein, 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 verschiedene 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 innerhalb einer Familie individuell verschieden ausgeprägt 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 krankheitsbedingte Beschwerden. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Dyslipidämie kommt es jedoch mit zunehmender Erkrankungsdauer zu charakteristischen klinischen Zeichen und zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (vgl. Tabelle 3-1).

Ein charakteristisches Zeichen für sehr schwere Hypercholesterinämien sind Xanthome, gelbliche cholesterinreiche Fettablagerungen in der Haut. Diese werden durch Makrophagen gebildet, welche Lipide – insbesondere Cholesterin – eingelagert haben und sich zu Schaumzellen entwickeln. Das Ausmaß und der Entstehungszeitpunkt von Xanthomen korrelieren mit dem Ausmaß und der Dauer der Hypercholesterinämie. Grundsätzlich können sich bei allen Patienten mit sehr hohen Serumcholesterin-Werten Xanthome unterschiedlicher Form und Lokalisation entwickeln (vgl. Tabelle 3-1). 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 weiteres Anzeichen einer Hypercholesterinämie sind ringförmige Cholesterinablagerungen am Rande der Cornea (Arcus lipoides corneae). Im Gegensatz zum nicht-pathologischen Arcus senilis bei älteren Menschen ist das Auftreten eines Arcus lipoides corneae bei jüngeren Menschen (Männer < 50 Jahre bzw. Frauen < 60 Jahre) ein Hinweis auf eine vorliegende Hypercholesterinämie.

Die schwerwiegendste Folgeerkrankung einer Hypercholesterinämie ist die Entwicklung einer Atherosklerose, die im Verlauf zum Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen führen kann. Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ist dabei direkt mit der Höhe des LDL-C-Spiegels und der Dauer der Erkrankung assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1.4).

Tabelle 3-1: Serumlipide und klinische Kennzeichen der Dyslipidämien.

Dyslipidämie		Serumlipide/ -Lipoproteine	Mögliche klinische Symptome	Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ^a
primäre Hypercholesterinämien	polygene Hypercholesterinämie	LDL-C↑ 250 – 300 mg/dl ^c [11]	-	erhöht
	familiäre Hypercholesterinämie:			
	heFH	LDL-C↑ < 500 mg/dl ^c [11] 190 - 450 mg/dl ^c [16]	tendinöse Xanthome, Xanthelasmen, Arcus lipoides corneae	hoch / sehr hoch
	hoFH ^b	LDL-C↑↑ > 500 mg/dl ^c [11] 400 - >1000 mg/dl ^c [16]	bereits in früher Kindheit: tendinöse, kutane und subkutane tuberöse Xanthome, Xanthelasmen, Arcus lipoides corneae	sehr hoch (kardiovaskuläre Ereignisse bereits in Kindheit/Jugend möglich)
gemischte Dyslipidämien	FCHL	TC↑ (inklusive LDL-C) oder TG↑ oder TC↑ + TG↑ [11, 19] häufig unterschiedliche Hyperlipidämiepattern innerhalb einer Familie	Xanthome, Xanthelasmen, Arcus lipoides corneae	hoch / sehr hoch
FCHL: familiäre kombinierte Hyperlipidämie; heFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; hoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; 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 3-2. ^b Alirocumab ist für Behandlung von hoFH-Patienten nicht zugelassen. ^c Umrechnung: 1 mg/dl = 0,02586 mmol/l; 1 mmol/l = 38,67 mg/dl				

Bei Patienten mit hoFH zeigen sich klinische Symptome und kardiovaskuläre Manifestationen aufgrund der schwerwiegenderen Hypercholesterinämie deutlich früher als bei anderen Formen der Hypercholesterinämie. So sind bei hoFH-Patienten meist schon in früher Kindheit Xanthome sichtbar und kardiovaskuläre Ereignisse können bereits in den ersten beiden Lebensdekaden auftreten [13, 20]. Auch bei Patienten mit heFH 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 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 [21-23]. Der Zeitpunkt ist maßgeblich abhängig von den LDL-C-Konzentrationen im Serum und dem Vorliegen weiterer, LDL-C-unabhängiger Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes mellitus, Rauchen usw. (vgl. auch Abbildung 3-5). Auch bei Patienten mit FCHL zeigen sich mögliche klinische Symptome und kardiovaskuläre Manifestationen erst im Erwachsenenalter.

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, 24]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang niedrigen LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem deutlich verringerten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen [25-28] (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 der Arterien. Dort wird das aggregierte LDL-C oxidativ modifiziert (oxLDL-C) [29]. 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 [30]. Parallel dazu kommt es zur Proliferation glatter Muskelzellen, welche gleichfalls oxLDL-C über Scavenger-Rezeptoren aufnehmen und sich zu Schaumzellen entwickeln können [30]. Gleichzeitig spielen auch vaskuläre Entzündungsprozesse eine Rolle [31]. Auf diese Weise entsteht eine herdförmige Veränderung der Arterienwand mit einem Lipidkern und einer bindegewebsartigen Kappe, ein sogenannter Plaque (siehe Abbildung 3-4).

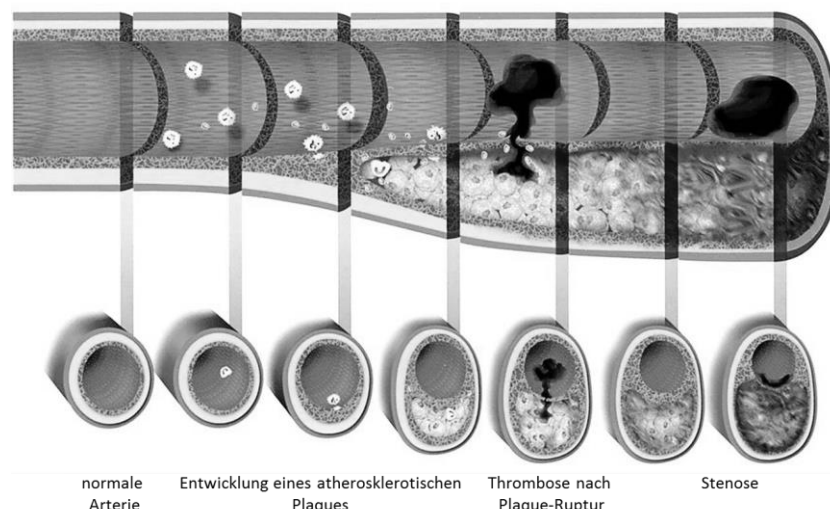


Abbildung 3-4: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplikationen

(modifiziert nach Libby et al. [32])

Die Folge atherosklerotischer Veränderungen ist eine Gefäßverengung (Stenose), die bis zum vollständigen Gefäßverschluss führen kann. Ebenso kann es zum Aufbrechen des Plaques, einer Plaque-Ruptur, kommen, wodurch die Blutgerinnungskaskade 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 3-5 schematisch verdeutlicht [33]. 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 normalen LDL-C-Werten. 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.

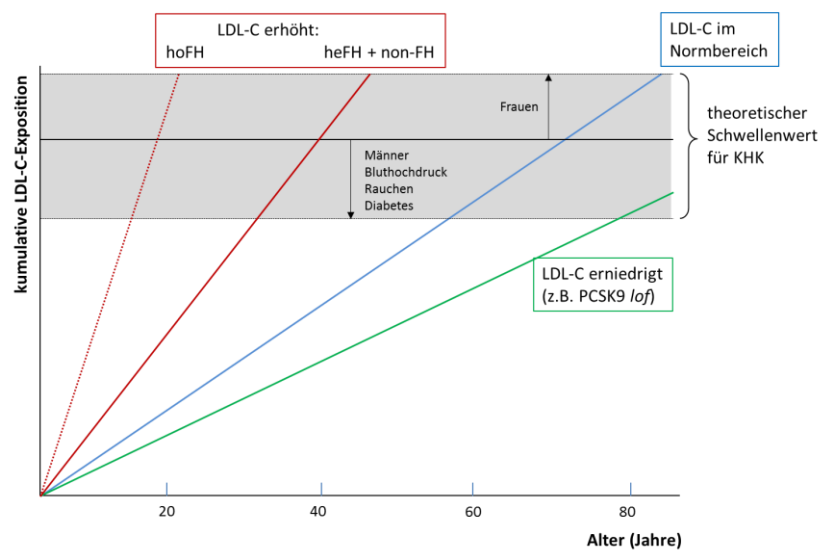


Abbildung 3-5: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen kumulativer LDL-C-Exposition mit steigendem Alter und kardiovaskulärem Risiko

(modifiziert nach Horton et al. [33])

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 spezifischen 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.

Risikoprognose-Algorithmen

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 per se 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 [34].

Zur Anwendung in Deutschland haben sich vor allem der PROCAM-Risikoscore³ und der HeartScore bzw. SCORE⁴ bewährt [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 das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Auch der SCORE gibt 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/EAS⁵-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien [19] definiert vier Risikokategorien mit entsprechenden Empfehlungen für medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien (siehe Tabelle 3-2).

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 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 [19].

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 Therapie indiziert, wenn das 10-Jahres-Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mindestens 20 % beträgt [11].

³ *Prospektive Kardiovaskular Münster Study*

⁴ *Systematic Coronary Risk Evaluation* (Algorithmus der *European Society of Cardiology*)

⁵ *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society*

Tabelle 3-2: Behandlungsempfehlungen der ESC/EAS in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko und LDL-C-Wert (modifiziert nach Catapano et al. [19])

kardiovaskuläres Risiko	Kriterien	Empfehlungen
sehr hoch	SCORE \geq 10 % oder Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung Patienten mit Diabetes mellitus und bestehenden Organschäden oder einem schwerwiegenden Risikofaktor wie familiäre Dyslipidämien oder starker Bluthochdruck Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	wenn LDL-C \geq 70 mg/dl (\geq 1,8 mmol/l): medikamentöse Therapie erforderlich ^a
hoch	SCORE \geq 5 % und $<$ 10 % oder ausgeprägte einzelne Risikofaktoren wie familiäre Dyslipidämien oder starker Bluthochdruck Patienten mit Diabetes mellitus Patienten mit moderater Niereninsuffizienz	wenn LDL-C \geq 100 mg/dl (\geq 2,6 mmol/l): medikamentöse Therapie erforderlich ^a
moderat	SCORE \geq 1 % und $<$ 5 %	wenn LDL-C \geq 100 mg/dl (\geq 2,6 mmol/l): medikamentöse Therapie sollte erwogen werden ^b
gering	SCORE $<$ 1 %	wenn LDL-C \geq 190 mg/dl (\geq 4,9 mmol/l): medikamentöse Therapie sollte erwogen werden ^b

^a Der LDL-C-Wert entspricht dem Zielwert für diese Patienten.
^b Als LDL-C-Zielwert für Patienten mit moderatem oder geringem kardiovaskulären Risiko wird 115 mg/dl empfohlen.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse tragen Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen wie einer chronischen koronaren Herzkrankheit (KHK) und insbesondere Patienten mit einem kürzlich aufgetretenem akuten Koronarsyndrom (ACS, *acute coronary syndrome*), d. h. einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris.

So zeigt eine schwedische Registerstudie mit etwa 108.000 Myokardinfarkt-Patienten, dass das Risiko, innerhalb eines Jahres nach dem ersten ACS-Ereignis ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, bei 18,3 % liegt [35]. Das Risiko nimmt dabei sowohl mit steigendem Alter als auch mit dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus zu. Auch über das erste Jahr hinaus bleibt das kardiovaskuläre Risiko hoch; so erleiden etwa 20 % der ACS-Patienten ein kardiovaskuläres Folgeereignis innerhalb des zweiten bis vierten Jahres nach dem Primäreignis [35]. Am häufigsten handelt es sich bei den kardiovaskulären Folgeereignissen um nicht-tödliche Myokardinfarkte [35].

Eine weitere Studie mit US-amerikanischen Patienten kommt zu vergleichbaren Ergebnissen: so lag die 1-Jahres-Rate für ein kardiovaskuläres Folgeereignis bei Patienten, die innerhalb

der letzten 12 Monate ein ACS-Ereignis erlitten hatten, bei 15,1 % [36]. Bei Patienten mit einer stabilen KHK betrug die 1-Jahres-Rate demgegenüber nur 4,5 %.

3.2.1.6 Diagnose

Da es sich bei Dyslipidämien um asymptomatische Erkrankungen ohne subjektives Krankheitserleben 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 angenommen, 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 Differenzialdiagnose 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 verschiedene 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 MedPed⁶-Kriterien Anwendung, wohingegen in Europa die Kriterien des *Dutch Lipid Clinic Network* (Niederlande) und des *Simon Broome Register* (Großbritannien) verwendet werden [37-41]. 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 (7,5 mmol/l) oder LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) und Xanthome beim Patienten oder Verwandten 1. oder 2. Grades vorliegen oder
- eine Mutation des LDL-Rezeptors, ApoB-100 oder PCSK9 nachgewiesen ist [41].

Das Vorliegen einer FH gilt als wahrscheinlich, wenn

- Gesamtcholesterin > 290 mg/dl (7,5 mmol/l) oder LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) 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 [41].

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, Höhe des LDL-C-Werts) Punkte vergeben. Die Höhe der Gesamtpunktzahl gibt an, ob das Vorliegen einer FH möglich, wahrscheinlich oder sicher ist [41].

3.2.1.7 Therapie

Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie ist die Einhaltung einer Diät und die Modifikationen des Lebensstils (beispielsweise durch häufige Bewegung und die Aufgabe des Rauchens). Bei genetisch bedingten Dyslipidämien reichen diese Maßnahmen jedoch im Allgemeinen nicht aus, um eine ausreichende LDL-C-Senkung zu erzielen. Daher ist zusätzlich eine medikamentöse Therapie (LMT, lipidmodifizierende Therapie) angezeigt. Dieser

⁶ *Make Early Diagnosis Prevent Early Death*

lipidsenkenden Therapie liegt eine zielwertorientierte Titrationsstrategie zugrunde (*treat to target*), wobei die Therapie solange eskaliert werden sollte, bis der Patient seinen individuellen LDL-C-Zielwert erreicht [19].

Die LMT der ersten Wahl sind Statine, welche durch eine Hemmung der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase die endogene Cholesterinbiosynthese inhibieren und zur verstärkten LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten über den LDL-Rezeptor führen.

Als weitere LMT sind in Deutschland der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildner, Fibrate sowie die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab zugelassen. Die europäische Leitlinie empfiehlt primär Ezetimib in Kombination mit einem Statin als Zweitlinientherapie für Patienten, die mit Statinen allein ihr Therapieziel nicht erreichen [19]. Der Einsatz von Ezetimib wird in Deutschland durch einen Therapiehinweis in der Arzneimittel-Richtlinie auf Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko beschränkt⁷ [42].

Die Therapieoptionen für Patienten mit einer Statinintoleranz (siehe Abschnitt 3.2.1.8) bzw. für Patienten, bei denen Statine kontraindiziert sind, umfassen Gallensäuren-Komplexbildner, Fibrate, Ezetimib sowie die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab. Diese können als Monotherapie oder in Kombination verordnet werden, wobei die europäische Leitlinie primär den Einsatz von Ezetimib sowie Gallensäuren-Komplexbildnern empfiehlt [19].

Ein Teil der Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie erreicht auch durch eine maximale Kombinationstherapie keine ausreichende LDL-C-Senkung. Dies betrifft vor allem Patienten mit extrem hohen LDL-C-Ausgangswerten. Patienten, bei denen mit einer über mindestens zwölf Monate dokumentierten maximalen medikamentösen und diätischen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann, können mit LDL-Apherese als einzig verbleibender Therapieoption behandelt werden [43]. Es handelt sich dabei um eine Form der therapeutischen Hämapherese, bei der durch mechanische bzw. chemische Trennung LDL-C und andere Lipoproteine extrakorporal aus dem Blut eliminiert und anschließend das „gereinigte“ Blut wieder zurückgeführt wird.

3.2.1.8 Statinintoleranz

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 Neuropathien und neurokognitive Symptome [44]. Am häufigsten führen jedoch die statinassoziierten Muskelsymptome (SAM, statinassoziierte Myopathie)

⁷ Eine wirtschaftliche Verordnung kann insbesondere bei Patienten mit einer hoFH oder Patienten mit Statinintoleranz oder therapierefraktären Patienten, bei denen eine LDL-Apherese verhindert werden soll, erfolgen [42].

zum Wechsel oder Abbruch der Therapie. Aufgrund von Registerdaten wird geschätzt, dass bei 7 – 29 % der Patienten unter Statintherapie eine SAM auftritt [45]. 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 [45].

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 [46]. Oft empfinden Patienten zusätzlich eine Muskelschwäche. Diese Muskelsymptome treten im Allgemeinen ohne erhöhte Creatin-Kinase(CK)-Werte auf. Kommt es jedoch zu einer Entzündung der Muskulatur (Myositis), sind die CK-Werte im Serum meist substanziiell erhöht [46]. 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 [45].

3.2.1.9 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) sind erwachsene Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (heterozygot-familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen (**Teilanwendungsgebiet D1**), oder die für eine Statintherapie aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen (Patienten mit Statintoleranz, siehe Abschnitt 3.2.1.7) oder Kontraindikationen nicht in Frage kommen (**Teilanwendungsgebiet D2**). Kontraindikationen für eine Statintherapie können sich aus Komorbiditäten, wie Lebererkrankungen, oder aus der gleichzeitigen Einnahme von bestimmten Medikamenten, wie beispielsweise CYP3A4-Hemmern⁸ oder Ciclosporin, ergeben.

Des Weiteren umfasst das Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind (**Teilanwendungsgebiet D3**). Dies schließt sowohl Patienten ein, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie in Kombination mit weiteren lipidmodifizierenden Therapien (LMT) die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, als auch

⁸ Cytochrom P₄₅₀ 3A4-Inhibitoren: Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Nefazodon

Patienten mit einer Statintoleranz oder Kontraindikation gegen Statine, die mit einer maximalen statinfreien LMT die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

Die LDL-C-Zielwerte werden in den Leitlinien der ESC/EAS basierend auf dem kardiovaskulären Risiko der Patienten definiert:

- Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, also Patienten mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung oder schwerwiegenden Risikofaktoren (siehe Tabelle 3-2) ist das Ziel der lipidsenkenden Therapie ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung.
- Für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (siehe Tabelle 3-2) ist das Ziel der lipidsenkenden Therapie ein LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung [19, 34].

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.

Dyslipidämien sind chronische Krankheiten, die über lange Zeiträume asymptomatisch verlaufen können und in der Regel nicht mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen. Die atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erhöhter LDL-C-Werte können jedoch schwerwiegende Komplikationen 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.

Limitationen der bestehenden Therapieoptionen

Die LMT der ersten Wahl stellen Statine dar. Statine werden in der Regel zunächst in einer mittleren Dosierung verabreicht, wodurch im Allgemeinen eine Senkung der LDL-C-Ausgangswerte von 25 % bis 45 % erreicht werden kann [11]. Wenn dies nicht ausreichend ist, kann die Statindosis auf die maximal zugelassene Dosis gesteigert werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine Verdopplung der Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-C-Senkung führt, sondern lediglich zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung um etwa 6 % („rule of six“) [47, 48]. Die Ursache für diese nicht dosislineare Wirkung ist vermutlich die dosisabhängige Induktion der PCSK9-Expression durch Statine [9, 49]. PCSK9 wirkt dem

LDL-C-senkenden Effekt der Statine entgegen, indem es die Verfügbarkeit der LDL-C-Rezeptoren auf der Oberfläche der Hepatozyten begrenzt [5, 7, 8]. Die Wirksamkeit der Statintherapie ist folglich durch eine endogene, negative Regulation der LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten limitiert. Ein Teil der Hypercholesterinämie-Patienten erzielt daher auch durch die Behandlung mit einer maximalen Statindosis keine ausreichende LDL-C-Senkung. Zudem sind hohe Statindosen besonders häufig mit Nebenwirkungen verbunden. Diese betreffen vor allem die Skelettmuskulatur (Myopathien). So können Muskelschmerzen und -entzündungen (Myositis) bis hin zu der seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung der Rhabdomyolyse auftreten. Auf Grund auftretender Nebenwirkungen können nicht alle Patienten mit einer maximalen Statindosis behandelt werden, um ihre LDL-C-Zielwerte zu erreichen.

Die Kombinationstherapie mit einem Statin und einer weiteren LMT (beispielsweise Ezetimib) führt zu einer stärkeren LDL-C-Senkung als die Statintherapie allein [50]. Trotzdem erreichen nicht alle Patienten durch eine Kombinationstherapie eine ausreichende LDL-C-Senkung (siehe auch Abschnitt 3.2.4) [51, 52]. Dies betrifft vor allem Patienten mit sehr hohen LDL-C-Ausgangswerten.

Ein weiteres Problem der bestehenden Therapieoptionen ist das Auftreten von Nebenwirkungen. Gallensäuren-Komplexbildner führen häufig zu Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt (sehr häufig: Obstipation und Flatulenz) [53, 54]. Fibrate sind wie Statine mit dem Auftreten von skelettmuskellosoziierten Nebenwirkungen (Myopathien), wie Muskelschwäche, Myositis und Rhabdomyolyse, assoziiert. Insbesondere die gleichzeitige Anwendung von Statinen und Fibraten begünstigt das Auftreten solcher Nebenwirkungen und ist deshalb häufig kontraindiziert. Diese lipidmodifizierende Kombinationstherapie sollte auf Patienten mit einer schweren Form der gemischten Dyslipidämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko beschränkt bleiben und nur unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle eingesetzt werden [55-57].

Statinfreie LMT zeigen generell eine geringere Wirksamkeit als Statine bezüglich des Ausmaßes der LDL-C-Senkung⁹. Somit erreichen insbesondere Patienten mit hohen Ausgangswerten durch die alleinige Therapie mit Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildnern oder Fibraten keine ausreichende LDL-C-Senkung.

Patienten, bei denen medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, können mit LDL-Apherese als einzig verbleibender Therapieoption behandelt werden [43].

Durch eine wöchentliche Apherese kann bei Patienten mit heFH langfristig eine etwa 30%ige Reduktion der LDL-C-Ausgangswerte (Messung direkt vor der LDL-Apherese) erreicht werden [61]. Dennoch führt die LDL-Apherese lediglich zu einer transienten Verringerung des LDL-C im Blut. Das bedeutet, dass direkt nach Apherese die LDL-C-Konzentration im Blut zwar erheblich niedriger ist als vor der Apherese, aber im Verlauf weniger Tage wieder

⁹ Wirksamkeit der statinfreien LMT als Monotherapien: Gallensäuren-Komplexbildner 18 – 25 % LDL-C-Senkung [19], Ezetimib 15 – 22 % LDL-C-Senkung [19, 58], Fibrate 8 – 16 % [59, 60]

auf das Ausgangsniveau ansteigt (Rebound-Effekt). Um eine möglichst nachhaltige Reduktion des kardiovaskulären Risikos zu erreichen, wäre eine deutliche, stabile und dauerhafte LDL-C-Senkung auf die in den Leitlinien definierten LDL-C-Zielwerte einer transienten LDL-C-Senkung vorzuziehen.

Da die LDL-Apherese nur in spezialisierten Zentren durchgeführt wird, bedeutet diese Therapie für die meisten Patienten einen großen logistischen Aufwand. Zudem ist die Apherese als invasive Therapiemethode nicht für alle in Frage kommenden Patienten geeignet und mit physischen und psychischen Belastungen verbunden [62].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Alirocumab

Alirocumab gehört zur Klasse der PCSK9-Inhibitoren, die einen innovativen Wirkmechanismus nutzen. Es handelt sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, der 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 bewirkt dadurch eine sehr ausgeprägte LDL-C-Senkung. In Kombination mit Statinen und anderen LMT ist Alirocumab besonders wirksam, da es deren PCSK9-induzierenden Effekt entgegenwirkt.

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

Fazit

Alirocumab stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und seinem günstigen Nebenwirkungsprofil eine therapeutische Verbesserung sowie eine sinnvolle Erweiterung des bestehenden Therapiespektrums dar. Der therapeutische Bedarf für eine Behandlung mit Alirocumab besteht vor allem bei Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und ausgeprägter Dyslipidämie, bei denen die LMT häufig eine Sekundärprävention darstellt. Insbesondere Patienten mit einem kurz zurückliegenden akuten Koronarsyndrom haben ein sehr hohes Risiko, erneut ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (siehe Abschnitt 3.2.1.5) und bedürfen somit einer besonders potenten LDL-C-Senkung. Die Antikörper-basierte PCSK9-Inhibition stellt für diese Patienten eine wirksame Möglichkeit der Prävention weiterer kardiovaskulärer Folgeerkrankungen der Dyslipidämie, ihrer Krankheitslast und Kosten dar.

Für therapierefraktäre Patienten, die in der Vergangenheit auf die LDL-Apherese als letzte Therapieoption angewiesen waren, stellt Alirocumab ebenfalls eine wirksame Therapieoption dar, um weitere kardiovaskuläre Folgeerkrankungen der Dyslipidämie – und somit Krankheitslast und Kosten – zu vermeiden. Alirocumab besitzt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung das Potential, die LDL-C-Werte bei therapierefraktären Patienten dauerhaft und stabil zu senken und damit die Häufigkeit notwendiger Apherese-Behandlungen zu reduzieren.

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 Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) sind erwachsene Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (heFH und nicht familiär) oder gemischten Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen oder die für eine Statintherapie aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen (Patienten mit Statinintoleranz) oder Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Zum Anwendungsgebiet gehören die familiären Dyslipidämien (heFH und FCHL) sowie die polygene Hypercholesterinämie.

Da es sich bei der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie um eine chronische Erkrankung handelt, werden im Folgenden zur Beschreibung der Zielpopulation lediglich Angaben zur Prävalenz und nicht zur Inzidenz herangezogen.

Prävalenz der Hypercholesterinämie

Bundesweit repräsentative Daten zur Prävalenz der Hypercholesterinämie bei Erwachsenen in Deutschland lieferte erstmals der Nationale Gesundheitssurvey 1990/91 und der Gesundheitssurvey Ost 1991/92 [63]. Danach liegt ein Gesamtcholesterinspiegel¹⁰ von über 250 mg/dl (im Rahmen der Studie als Grenzwert für Hypercholesterinämie gewählt) bei 35,6 % der Frauen und 31,4 % der Männer vor. Eine nähere Differenzierung mit Blick auf relevante Begleiterkrankungen oder spezifische Behandlungsmaßnahmen erfolgte nicht. Allerdings dürften weniger als 5 % der Studienteilnehmer cholesterinsenkende Medikamente eingenommen haben [63].

Neuere Daten stammten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98), im Rahmen dessen 7.124 Personen zu unterschiedlichen gesundheitsbezogenen Themen befragt wurden [63]. Bereits im Alter von 30 bis 39 Jahren wiesen 15,2 % der Frauen und 25,1 % der Männer einen Gesamtcholesterinwert von 250 mg/dl (hier Grenzwert für Hypercholesterinämie) auf.

¹⁰ 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 [64]. 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.

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 zwischen 2003 und 2006 vom Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführten bundesweiten telefonischen Gesundheitssurveys (GSTel) [65, 66] bildeten den Grundbaustein für die „Studie Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA), die seit 2009 (GEDA 2009) [67] 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-Befragungswellen 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 sind die Ergebnisse des GEDA 2010 [68] und GEDA 2012 [69] veröffentlicht¹¹. Diese Querschnittsstudien liefern eine gute Übersicht über die Entwicklung der Hypercholesterinämie in Deutschland. In allen GEDA-Studien ergaben die Befragungen eine 12-Monats-Prävalenz für Patienten mit Hypercholesterinämie von etwa 20 %.

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 eingeschlossen. 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 [64]. 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 3-3 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 3-3 dargestellten epidemiologischen Studien abgeleitet werden. Eine häufig publizierte Prävalenz ist 1:500, die in der deutschen oder europäischen Leitlinie angegeben wird [11, 19].

¹¹ Die Datenerhebung für die GEDA 2014/2015 erfolgte bis Juli 2015, bislang sind jedoch für diese Erhebung noch keine Ergebnisse zur Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen verfügbar.

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

Studie	Methode	Stichproben- größe	Alter	Patienten mit Hypercholesterinämie ^a	
Bundes- Gesundheitssurvey 1998 (BGS98)	Schriftliche Befragung und Untersuchung	7124	18-79	≥ 250mg/dl TC (in %) Frauen: 34,9 (behandelt 2,3) Männer: 32,2 (behandelt 1,9) ≥ 300mg/dl TC (in %) Frauen: 9,2 (behandelt 1,0) Männer: 8,3 (behandelt 0,5)	[63]
Gesundheitssurvey (GSTel) 2003	Telefonische Befragung	8318	ab 18	Ärztlich diagnostiziertes, erhöhtes Cholesterin (in %) Frauen: 27,6; Männer 30,3 Gesamt 28,9	[66]
GSTel 2004	Telefonische Befragung	7341	ab 18	Ärztlich diagnostiziertes, erhöhtes Cholesterin (in %) Frauen: 27,6; Männer 29,7	[65]
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]	[67]
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]	[68]
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]	[69]
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 (TC ≥ 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]	[64]
TC: Gesamtcholesterin (<i>total cholesterol</i>); KI: Konfidenzintervall ^a Umrechnung: 1 mg/dl = 0,02586 mmol/l; 1 mmol/l = 38,67 mg/dl					

Als weitere relevante Quelle für Deutschland können Verordnungsdaten zur Abschätzung der Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie herangezogen werden. Im Arzneiverordnungs-Report 2017 sind die verordneten DDD im Jahr 2016 angegeben [70]. Geht man davon aus, dass jeder Patient 365 Tage im Jahr kontinuierlich seine Therapie einnimmt (365 DDD pro Patient), ergibt sich eine Gesamtpopulation von mehr als 5.500.000 Patienten, die mit einem lipidsenkenden Arzneimittel behandelt werden (vgl. Tabelle 3-4). Gemäß Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) sind Lipidsenker in Deutschland nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulärem Risiko zur Lasten der GKV verordnungsfähig [71].

Tabelle 3-4: Verordnungen von Lipidsenkern und Anzahl behandelter Patienten (Arzneiverordnungs-Report 2017 [70])

Wirkstoffgruppe	Mio. verordnete DDD in 2016	Behandelte GKV-Patienten	Anteil an GKV-Gesamtpopulation ^a
Statine	2.019	5.531.507	7,8 %
Ezetimib Mono	33,6	92.055	0,1 %
Ezetimib + Statin	71,3	195.342	0,3 %
Fibrate	24,8	67.945	0,1 %
Colestyramin	1,9	3.836	< 0,01 %
PCSK9-Inhibitoren	1,0	2.740	< 0,01 %

^a Anzahl der GKV-Versicherten 2016: 70.728.000

Prävalenz der kardiovaskulären Folgekomplikationen

Alirocumab ist gemäß Fachinformation nur bei Patienten indiziert, die mit der maximal verträglichen Statin-Therapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [1]. Die Grenze der LDL-C-Zielwerte ist abhängig vom individuellen, kardiovaskulären Risiko des Patienten. Die ESC/EAS-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien [19] definiert vier Risikokategorien mit entsprechenden Empfehlungen für medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien (siehe Tabelle 3-2).

Bezogen auf das Anwendungsgebiet von Alirocumab ergibt sich daraus implizit ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko für Patienten mit Hypercholesterinämie, je nach bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen Komorbiditäten, die als Risikoäquivalente angesehen werden. Die ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit hohem Risiko (ohne kardiovaskuläres Ereignis oder Risikoäquivalent) und LDL-C \geq 100 mg/dl sowie bei Patienten mit sehr hohem Risiko (Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (wie Myokardinfarkt) oder Risikoäquivalent) und LDL-C \geq 70 mg/dl.

Die Patienten mit Hypercholesterinämie und sehr hohem und hohem kardiovaskulären Risiko sind eine Untergruppe der Patienten, die mit einem lipidsenkenden Arzneimittel behandelt

werden (vgl. Tabelle 3-4); der genaue Anteil kann jedoch auf Basis der öffentlich verfügbaren Daten nicht bestimmt werden.

Valide, nationale Daten zur Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen sind jedoch vorhanden. So wurden die Lebenszeitprävalenzen einer manifesten koronaren Herzkrankheit, eines Myokardinfarkts [72] und eines Schlaganfalls [73] im Rahmen der DEGS1 untersucht (vgl. Tabelle 3-5).

Weiterhin können die Angaben des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) betrachtet werden. Der Morbi-RSA stellt einen finanziellen Risikoausgleich zwischen den Krankenkassen auf Grundlage von 80 schweren und besonders kostenintensiven Erkrankungen dar. Schweregrade von Krankheiten werden gruppiert sowie mittels einer Hierarchisierung innerhalb der Krankheiten abgebildet und schließlich als hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) klassifiziert. Mittels einer Handsuche in Anlage 1 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2018 [74] wurden die für das Anwendungsgebiet von Alirocumab relevanten HMG identifiziert und mittels der Risikogruppenanteile aus dem Grundlagenbescheid II/2018 die Anzahl der Patienten in Deutschland für das Jahr 2018 geschätzt (vgl. Tabelle 3-5 [75]).

Eine dritte Quelle ist die Datenerhebung des RKI für die GEDA 2014/2015, welche eine Auswertung zur Prävalenz der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls in Deutschland beinhaltet (vgl. Tabelle 3-5 [76]).

Als weitere Quelle kann die stationäre Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht für das Jahr 2012 aus dem deutschen Herzbericht 2017 herangezogen werden (vgl. Tabelle 3-5 [77]). Der deutsche Herzbericht erscheint jährlich und analysiert u.a. die Morbidität und Mortalität ausgewählter Herzerkrankungen. Die Analysen erfolgen auf Grundlage der Daten des statistischen Bundesamtes.

Die öffentlich verfügbaren Daten erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf die Zielpopulation von Alirocumab. Der Anteil der Patienten mit einer Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie bzw. mit einer lipidsenkenden Therapie ist nicht bekannt.

Tabelle 3-5: Übersicht der Quellen zur Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen

Studie/Quelle	Methode	Angaben zur Prävalenz	
Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Langzeitstudie	Persönlicher Kontakt und körperliche Untersuchung (wenn möglich Einbezug der Patienten des BGS98 sowie neue Probanden)	<u>Lebenszeitprävalenz in % [95 % KI]:</u> KHK: 9,3 [8,4; 10,3] Myokardinfarkt: 4,7 [4,0;5,5] Angina pectoris/andere: 8,0 [7,2;9,0]	[73]
		Schlaganfall: 2,9 [2,3;3,6]	[73]
Morbi-RSA	Berücksichtigung relevanter HMG aus Risikogruppenanteile-Grundlagenbescheid II/2018, GKV-Population	HMG081 (Akuter Myokardinfarkt / instabile Angina pectoris und andere akute ischämische Herzkrankheiten): 238.561 Patienten HMG083 (Angina pectoris / Z. n. altem Myokardinfarkt): 1.366.753 Patienten HMG084 (Koronare Herzkrankheit / andere chronisch-ischämische Erkrankungen des Herzens): 2.627.771 Patienten HMG096 (Zerebrale Ischämie oder nicht näher bezeichneter Schlaganfall): 174.521 Patienten	[74, 75]
GEDA 2014/2015	Telefonische Befragung (unabhängige Stichprobe)	<u>12-Monats-Prävalenz in % [95 % KI]:</u> KHK: 4,8 [4,5; 5,2] Schlaganfall: 1,6 [1,4; 1,8]	[76]
Herzbericht 2017	Stationäre Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht – 2016 (Berechnung auf Grundlage von Daten des statistischen Bundesamtes von 2015)	Angina pectoris (I20.0): 242.490 Patienten Akuter Myokardinfarkt (I21; I22, I23): 219.697 Patienten Sonstige akute ischämische Herzkrankheit (I24.0): 1.526 Patienten Chronisch-ischämische Erkrankung des Herzens [wie stummer Myokardinfarkt (I25)]: 196.194 Patienten	[77]

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 in einem kausalen Zusammenhang [12, 13]. Da es sich um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, ist eine Änderung der Prävalenz aufgrund von Umwelteinflüssen unwahrscheinlich. Zusammenfassend ist nicht von einer wesentlichen Änderung der Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie innerhalb der nächsten 5 Jahre auszugehen.

Allerdings weisen epidemiologische Untersuchungen auf eine sinkende Prävalenz der koronaren Herzkrankheit hin, was vermutlich zum einen durch verstärkte Aufklärung zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Nichtrauchen, körperliche Aktivität etc.) und zum anderen möglicherweise auch durch die verbesserte Therapie der Fettstoffwechselstörungen insbesondere durch Einführung der Statine erklärbar ist [76]. Dem entgegen wirkt die demographische Entwicklung; so ist mit zunehmenden Anteil an älteren Personen wiederum ein Anstieg der koronaren Herzkrankheit zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Alirocumab		
D1 Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt	ca. 316.000	ca. 270.000 ¹²
D2 Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt	ca. 1.950	ca. 1.750
D3 Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	-	15.058 – 52.411

¹² Aufgrund der Herleitungsmethodik stellt die Angabe zur Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet D1 eine Überschätzung dar, da auch Patienten aus Teilanwendungsgebiet D3 enthalten sind.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Angaben zur Anzahl der Patienten in den Teilanwendungsgebieten D1 und D2 basieren auf dem Dossier und dem G-BA-Beschluss zur Erstbewertung von Alirocumab (Vorgangsnummer 2015-11-15-D-194) [78-80]. Im aktuellen Beschluss zur Neubewertung von Evolocumab hat der G-BA diese Zahlen erneut bestätigt [81].

Die Untergrenze der Anzahl der Patienten im Teilanwendungsgebiet D3 wurde im Rahmen der Erstbewertung von Alirocumab mit ca. 1.500 GKV-Patienten bestimmt [80]. Sanofi erachtet diese Zahl jedoch als deutliche Unterschätzung der tatsächlichen Größe des Teilanwendungsgebietes, da es sich hierbei lediglich um die Patienten handelt, die in Deutschland derzeit mit einer LDL-Apherese behandelt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass weit mehr Patienten die Kriterien für dieses Teilanwendungsgebiet – Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – erfüllen, ohne dass eine LDL-Apherese durchgeführt wird. Auch der G-BA teilt diese Einschätzung: *„Da jedoch nicht auszuschließen ist, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die für eine LDL-Apheresebehandlung infrage kommen, auch eine erhalten, kann die Obergrenze deutlich höher liegen. Um zu ermitteln, bei welchen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, wäre ggf. eine Betrachtung der Therapie und der LDL-C-Werte über einen bestimmten Zeitraum erforderlich“* (Tragende Gründe zum aktuellen Beschluss zur Neubewertung von Evolocumab [81]). Auch die kürzlich erfolgte Hinzunahme von Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten des Teilanwendungsgebiets D3 verdeutlicht, dass die Begrenzung der Patientenpopulation auf Apherese-Patienten eine erhebliche Unterschätzung der Patientenzahl darstellt.

Aus diesem Grund hat Sanofi bereits im Stellungnahmeverfahren zur Erstbewertung von Alirocumab eine Auswertung der Datenbank des IMS[®] Disease Analyzer vorgelegt, um die Anzahl der therapierefraktären Patienten, für die eine LDL-Apherese indiziert ist, zu bestimmen. Diese Auswertung ergab eine Spanne von 12.808 – 41.082 therapierefraktären Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko [82]. In dieser Analyse wurden Hochrisiko-Patienten definiert als Versicherte mit einer gesicherten KHK-Diagnose.

Im Rahmen der beiden Verfahren zur Verordnungseinschränkung der PCSK9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab hat der G-BA die Selektionskriterien für therapierefraktäre Hochrisiko-Patienten konkreter benannt. Darauf basierend wurde von Sanofi eine weitere Auswertung des IMS[®] Disease Analyzer veranlasst, die diese Kriterien berücksichtigt [83]. Die Methodik und das Ergebnis der Analyse sind im Folgenden dargestellt.

Methodik

IMS[®] Disease Analyzer ist eine Datenbank von IQVIA[™], die tagesgenau und differenziert nach Facharztgruppen anonymisierte Diagnosen, Laborwerte, Arzneimittelverordnungen und andere therapierelevante Daten von Versicherten der Gesetzlichen (GKV) und der Privaten (PKV) Krankenversicherung in Deutschland erfasst. Auswertungen der IMS[®]-Disease-Analyzer-Datenbank wurden bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt, so auch in der Erstbewertung von Alirocumab (Vorgangsnummer 2015-11-15-D-194) [80].

Für die vorliegende Auswertung wurden in einer retrospektiven Längsschnittanalyse aus 1.262 Arztpraxen mit 1.562 Allgemeinmedizinern und Internisten die dort vom 1. September 2014 bis 30. August 2015 (Auswahlzeitraum) behandelten 2.602.031 Patienten betrachtet. Aus dieser Stichprobe wurden erwachsene gesetzlich versicherte Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie und einer arteriosklerotisch bedingten Grunderkrankung, die trotz maximaler lipidsenkender Therapie und optimaler Compliance die angestrebten LDL-C Zielwerte nicht erreichen, ausgewählt. Folgende Zielkriterien wurden für die Selektion der Patienten definiert:

- Patienten mit Hypercholesterinämie gemäß Zulassung von Alirocumab
- Patienten mit mindestens einem dokumentierten LDL-C-Wert im Auswahlzeitraum
- Patienten mit einer Verordnung einer LMT innerhalb von 6 Monaten vor der Bestimmung des LDL-C-Werts („letzte beobachtete“ Verordnung)
- Patienten mit wenigstens einer weiteren Verordnung mindestens 12 Monate vor der letzten beobachteten Verordnung („erste beobachtete“ Verordnung)
- Patienten mit einer „Medication Possession Rate“ von mindestens 80 % im Zeitraum zwischen der „ersten beobachteten“ und der „letzten beobachteten“ Verordnung
- Hochrisiko-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und mindestens einem Risikofaktor
- Patienten mit einer maximal verträglichen LMT
- Patienten mit LDL-C ≥ 100 mg/dl bzw. ≥ 130 mg/dl

Die Herleitung der Anzahl der therapierefraktären Patienten, für die eine LDL-Apherese indiziert ist, ist in Tabelle 3-7 zusammengefasst und im nachfolgenden Text beschrieben.

Bestimmung des Hochrechnungsfaktors

Um Doppelzählungen zu vermeiden, müssen Arztwechsel („Doctorhopping“) berücksichtigt werden. Dafür wurde von IMS Health (heute IQVIA[™]) auf der Basis externer longitudinaler Verordnungsdaten ein arztgruppenspezifischer Hopping-Faktor ermittelt. Demnach waren 18,6 % der bei den Ärzten gezählten Patienten innerhalb eines Jahres auch bei einem anderen

Arzt der gleichen Fachgruppe und werden daher mehrfach erfasst [82]. Der Quotient aus der Zahl aller Ärzte der Fachgruppe (53.703) und der Zahl der Ärzte im Panel (1.562) beträgt 34,4. Vermindert um einen Anteil von 18,6 % Doppelzählungen ergibt sich ein vorläufiger Hochrechnungsfaktor von 28,0. Da jedoch nur von 56,8 % der ausgewählten Patienten ein LDL-C-Wert im Beobachtungszeitraum bekannt ist, gilt für diese letztlich betrachteten Patienten der finale Hochrechnungsfaktor von 49,3 (28,0/0,568).

Schritt 1: Erwachsene GKV-Versicherte mit Hypercholesterinämie gemäß Zulassung von Alirocumab

Im ersten Schritt der Auswertung wurden erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre), gesetzlich versicherte Patienten mit Hypercholesterinämie gemäß Anwendungsgebiet von Alirocumab (ICD-Codes: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8, E78.9)¹³ eingeschlossen. Patienten mit anderen Fettstoffwechselstörungen (ICD-Codes: E78.1, E78.3, E78.6)¹⁴ wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Von den identifizierten Hypercholesterinämie-Patienten wurden des Weiteren nur solche Patienten eingeschlossen, für die im Auswertungszeitraum mindestens ein LDL-C-Wert dokumentiert war.

Zudem mussten die eingeschlossenen Patienten eine Verordnung einer lipidsenkenden Therapie innerhalb der sechs Monate vor der letzten LDL-C-Messung aufweisen („letzte beobachtete“ Verordnung). Damit wurde sichergestellt, dass der dokumentierte LDL-C-Wert das aktuelle Behandlungsergebnis widerspiegelt. Weiterhin mussten die Patienten wenigstens eine weitere Verordnung mindestens 12 Monate vor der „letzten beobachteten“ Verordnung aufweisen („erste beobachtete“ Verordnung; dazu wurde die späteste Verordnung herangezogen, die mindestens 12 Monate vor der „letzten beobachteten“ Verordnung stattfand).

Schließlich sollten die Patienten eine hohe Therapietreue (*Compliance*) aufweisen. Dafür wurde die *Medication possession rate* (MPR)¹⁵ erfasst, und nur Patienten mit einer $MPR \geq 80\%$ wurden eingeschlossen. Dadurch wurde sichergestellt, dass der Patient wenigstens 80 % der verordneten Arzneimittel hätte einnehmen können.

¹³ 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

¹⁴ E78.1: reine Hypertriglyzeridämie, E78.3: Hyperchylomikronämie, E78.6: Lipoproteinmangel

¹⁵ Zur Berechnung der MPR wird der Beobachtungszeitraum zwischen der „ersten beobachteten“ und der „letzten beobachteten“ Verordnung („tatsächliche Therapiedauer“) mit der maximal möglichen Therapiedauer aufgrund der verordneten Packungen („erwartete Therapiedauer“) verglichen. Die „erwartete Therapiedauer“ ist die Anzahl der im Beobachtungszeitraum verordneten Tagesdosen ohne die „letzte beobachtete“ Verordnung. Der Quotient aus „erwarteter“ und „tatsächlicher Therapiedauer“ ist die MPR, die die Verfügbarkeit der Medikation für den Patienten ausdrückt.

Schritt 2: Hochrisiko-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

Als weiteres Selektionskriterium wurde das Vorliegen mindestens einer arteriosklerotisch bedingten Erkrankung festgelegt.

Dabei wurden folgende Diagnosen kardiovaskulärer Manifestationen berücksichtigt:

- kardiale Manifestationen: akuter oder stummer Myokardinfarkt (ICD-10-Codes: I21, I22, I23, I25.2), instabile Angina pectoris (I20.0), koronare Revaskularisations-Maßnahmen (klartextliche Angaben: Bypass, Dilatation, Stent) sowie andere klinisch relevante kardiale Manifestationen (I20, I24, I25)
- zerebrovaskuläre Manifestationen: ischämischer Insult (ICD-10-Codes: I63, I64), transitorisch ischämische Attacke (G45), Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt (I65), Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt (I66), sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten (I67.2), Folgen eines Hirninfarktes (I69.3) sowie Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet (I69.4)
- periphere Manifestationen: periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK; ICD-10-Codes: I70, I73.9) sowie Embolie und Thrombose der Extremitäten (I74.2, I74.3, I74.4, I74.8)

Zusätzlich zu ihrer kardiovaskulären Erkrankung mussten die Patienten mindestens einen der nachfolgend aufgelisteten Risikofaktoren aufweisen:

- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (ICD-10-Codes: E10, E11, E13, E14)
- eingeschränkte Nierenfunktion (ICD-10-Codes: N18.4, N18.5, N18.8, N18.9, N19, N17, Z99.2)
- Essentielle Hypertonie (ICD-10-Code: I10)
 - Hypertensive Herzkrankheit (ICD-10-Code: I11)
 - Hypertensive Nierenkrankheit (ICD-10-Code: I12)
 - Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit (ICD-10-Code: I13)
 - Sekundäre Hypertonie (ICD-10-Code: I15)

Schritt 3: Maximal verträgliche LMT

Für die weitere Auswertung wurde die LMT der Patienten betrachtet. Dabei wurde eine Hochdosis-Statin-Therapie als Behandlung mit Rosuvastatin 20 mg – 40 mg pro Tag, Atorvastatin 40 mg – 80 mg pro Tag oder Simvastatin 80 mg pro Tag definiert. Folgende Therapieregime wurden unterschieden:

- 1) Hochdosis-Statine als Monotherapie
- 2) Statine in anderer Dosierung als Monotherapie
- 3) Hochdosis-Statine in Kombination mit einem anderen Lipidsenker (Ezetimib, Fibrate, Gallensäure-Komplexbildner)
- 4) Statine in anderer Dosierung in Kombination mit einem anderen Lipidsenker (Ezetimib, Fibrate, Gallensäure-Komplexbildner)

Für die Herleitung der Zielpopulation wurden nur die Therapieregime 1), 3) und 4) berücksichtigt, da bei diesen davon ausgegangen wird, dass die medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden.

Schritt 4: Erreichen der LDL-C-Zielwerte

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation orientiert sich an den Kriterien zur Verordnungseinschränkung der PCSK9-Inhibitoren sowie den Kriterien zur Durchführung der LDL-Apherese gemäß Richtlinie zur vertragsärztlichen Versorgung des G-BA [43, 71]. Darin heißt es, dass die LDL-Apherese bei denjenigen Patienten Anwendung finden kann, bei denen mit einer über mindestens zwölf Monate dokumentierten maximalen medikamentösen und diätischen Therapie das LDL-Cholesterin „*nicht ausreichend gesenkt werden kann*“. Ein Grenzwert für eine ausreichende LDL-C-Senkung wird jedoch von Seiten des G-BA nicht definiert. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Patient seinen LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl deutlich überschreitet, bevor eine Apherese in Frage kommt.

Somit wurden schließlich zwei LDL-C-Zielwerte herangezogen: Patienten mit LDL-C ≥ 130 mg/dl als Untergrenze sowie Patienten mit LDL-C ≥ 100 mg/dl¹⁶ als Obergrenze der Patientenpopulation. Das Teilanwendungsgebiet D3 umfasst demnach 16.058 – 52.411 gesetzlich versicherte Patienten (siehe Tabelle 3-7).

¹⁶ Im Beratungsgespräch vom 30.07.2018 hat der G-BA neben Apherese Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet D3 festgelegt. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, welche die beschriebenen Kriterien in Schritt 1-3 erfüllen, mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt werden, sofern ihr LDL-C-Wert 100 mg/dl übertrifft.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl therapierefraktärer Hochrisiko-Patienten

Patientenpopulation	Patientenzahl in der Stichprobe	Hochrechnung auf die GKV-Gesamtpopulation ^a
Grundgesamtheit (Auswahlzeitraum 01.05.2015 – 04.06.2016)	2.602.031	
Schritt 1: Erwachsene GKV-Versicherte mit Hypercholesterinämie gemäß Zulassung von Alirocumab		
Patienten ≥ 18 Jahre mit Hypercholesterinämie gemäß Anwendungsgebiet und dokumentiertem LDL-C-Wert	90.611	4.463.337
davon Patienten mit „letzter beobachteter“ LMT-Verordnung ≤ 6 Monate vor LDL-C-Wert	51.764	2.549.803
davon Patienten mit „erster beobachteter“ LMT-Verordnung ≥ 12 Monate vor „letzter beobachteter“ LMT-Verordnung	43.127	2.124.360
davon Patienten mit guter Compliance (MPR ≥ 80%)	26.873	1.323.716
Schritt 2: Hochrisiko-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung		
Patienten mit mindestens einer arteriosklerotisch bedingten Grunderkrankung	16.730	824.090
davon Patienten mit mindestens einem weiteren Risikofaktor	15.621	769.463
Schritt 3: Patienten mit maximal verträglicher LMT		
1) Hochdosis-Statine als Monotherapie	1.115	54.923
2) Statine in anderer Dosierung als Monotherapie	13.217	651.046
3) Hochdosis-Statine in Kombination mit einem anderen Lipidsenker	171	8.423
4) Statine in anderer Dosierung in Kombination mit einem anderen Lipidsenker	1.118	55.071
Summe: Patienten mit maximal verträglicher LMT (Zeilen 1, 3 und 4)	2.404	118.417
Schritt 4: Patienten mit LDL-C > Zielwert		
Patienten mit LDL-C ≥ 130 mg/dl	326	16.058
Patienten mit LDL-C ≥ 100 mg/dl	1.064	52.411
LDL: Low-Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LMT: lipidmodifizierende Therapie		
^a Hochrechnungsfaktor: 49,3 (Die Angaben in der Tabelle wurden mit nicht gerundeten Werten berechnet.)		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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	<u>Teilanwendungsgebiet D1</u> <i>Versorgungsrelevante Zielpopulation:</i> Sekundärpräventionspatienten (Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit gesicherter KHK oder einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese (Sekundärprävention))	beträchtlich	116.025 [115.366;116.688]
	davon ACS-Patienten (Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit einem kürzlich (innerhalb der letzten 12 Monate) aufgetretenen akuten Koronarsyndrom in der Anamnese)	beträchtlich	61.730 - 82.306

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Aus Sicht von Sanofi besteht für Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patienten der Zielpopulation. In Modul 4D wird der Zusatznutzen für Patienten im Teilanwendungsgebiet D1 gezeigt. Allerdings stellt in der klinischen Praxis die Teilpopulation der Sekundärpräventionspatienten diejenige Patientenpopulation dar, für die der größte therapeutische Bedarf besteht. Insbesondere diejenigen Patienten, die trotz einer lipidsenkenden Kombinationstherapie (Statin in Kombination mit einer statinfreien LMT) den LDL-C-Zielwert nicht erreichen, sowie Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten, bei denen davon auszugehen ist, dass auch eine Kombinationstherapie aus einem Statin und beispielsweise Ezetimib nicht zu einer

ausreichenden LDL-C-Senkung führt, kommen tatsächlich für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage. Die Größe dieser versorgungsrelevanten Zielpopulation wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Alirocumab im Modul 3A auf Basis einer Auswertung des IMS[®] Disease Analyzer hergeleitet (siehe „Sekundärpräventionspatienten“ in Tabelle 3-8, Details siehe [78]).

Des Weiteren wird im vorliegenden Dossier ein Zusatznutzen für die Teilpopulation der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS, *acute coronary syndrome*) gezeigt (siehe Modul 4D). Diese stellen eine Teilpopulation der Sekundärpräventionspatienten dar. Die Anzahl der gesetzlich versicherten ACS-Patienten in der Zielpopulation von Alirocumab wird auf 61.730 – 82.306 Patienten geschätzt. Die Herleitung dieser Zahlen wird im Folgenden erläutert.

Zahl der Patienten mit einem kürzlich (innerhalb der letzten 12 Monate) aufgetretenen akuten Koronarsyndrom (ACS-Patienten)

Um die Zahl der ACS-Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom, die für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage kommen, zu bestimmen, wurde in einem ersten Schritt die Gesamtzahl der ACS-Patienten in Deutschland bestimmt. Dafür wurden Daten aus dem Herzbericht sowie Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen (siehe Tabelle 3-9) [77, 84, 85]. Basierend auf den genannten Quellen lässt sich die Zahl der lebenden ACS-Patienten in Deutschland mit 273.425 Patienten angeben.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Deutschland

Patientengruppe	Anzahl der Patienten	Quelle
Patienten mit instabiler Angina pectoris ^a	103.588	Destatis 2016 [84]
Patienten mit akutem Myokardinfarkt ^b	219.157	Herzbericht 2017 [77]
Sterbefälle aufgrund Angina pectoris ^c	110	Herzbericht 2017 [85]
Sterbefälle aufgrund Myokardinfarkt ^c	49.210	Herzbericht 2017 [85]
ACS-Patienten abzüglich Sterbefälle	273.425	
^a Patienten mit ICD-10-Code I20.0 in Deutschland (Angabe für 2015)		
^b Angabe für 2016		
^c Angabe für 2015		

In einem zweiten Schritt wurde der Anteil der ACS-Patienten bestimmt, die für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage kommen. Dabei handelt es sich um Patienten, die mit einer maximalen lipidmodifizierenden Therapie ihren LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl nicht erreichen. Um diesen Anteil der Patienten zu quantifizieren, wurden publizierte Daten zu dieser Fragestellung herangezogen.

Eine Studie von Gitt et al. basierend auf den DYSIS-II-Registerdaten¹⁷ modelliert den Anteil der ACS-Patienten, die mit einer maximalen lipidmodifizierenden Therapie ihren LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl nicht erreichen [52]. Dafür wurden die Daten bezüglich Patientencharakteristika, lipidsenkender Therapie und Lipidwerten von 6.794 ACS-Patienten aus Europa, dem mittleren Osten sowie Süd- und Ostasien herangezogen, die zwischen 2012 und 2014 in DYSIS II eingeschlossen wurden. Das Modell basiert auf der Annahme einer zusätzlichen LDL-C-Senkung von 6 % bei Verdopplung der Statindosis sowie einer weiteren LDL-C-Senkung um 24 % bei zusätzlicher Gabe von Ezetimib. Die Analyse zeigt, dass unter einer Therapie mit etwa 44,5 mg Atorvastatin in Kombination mit Ezetimib (Modell A) 65,2% der ACS-Patienten ihren LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl unterschreiten; unter einer Therapie mit der maximalen Dosis von 80 mg Atorvastatin in Kombination mit Ezetimib (Modell B) erhöht sich der Anteil der Patienten auf 73,9 % (siehe Tabelle 3-10) [52]. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass 26,1 – 34,8 % der ACS-Patienten trotz einer maximalen lipidmodifizierenden Therapie ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen und somit für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage kommen. Dies entspricht 71.364 – 95.152 ACS-Patienten in Deutschland.

Schließlich wurde der Anteil der GKV-Patienten bestimmt: Zum 31.12.2016 betrug die Gesamtbevölkerung in Deutschland 82.521.653 [86]. Davon waren im Jahr 2016 71.405.000 Personen gesetzlich krankenversichert [87]. Dies entspricht einem GKV-Anteil von 86,5 %.

Somit ergibt sich eine Anzahl von 61.730 – 82.306 gesetzlich versicherten ACS-Patienten, die für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage kommen (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: ACS-Patienten, die für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage kommen

	Anteil	Anzahl der Patienten in Deutschland	Anzahl der GKV- Patienten in Deutschland
ACS-Patienten ^a	-	273.425	-
ACS-Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl mit 44,5 ± 24,5 mg/Tag Atorvastatin + Ezetimib (Model A) [52]	65,2 %	178.273	-
ACS-Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl mit 80 mg/Tag Atorvastatin + Ezetimib (Model B) [52]	73,9 %	202.061	-
ACS-Patienten mit LDL-C ≥ 70 mg/dl trotz maximaler LMT	26,1 – 34,8 %	71.364 - 95.152	61.730 - 82.306
^a Herleitung siehe Tabelle 3-9			

¹⁷ DYSIS II (*Dyslipidemia International Study*) ist eine internationale prospektive Beobachtungsstudie an Hochrisiko-Patienten (stabile KHK oder ACS) mit dem Ziel, das Erreichen der Lipid-Zielwerte unter einer leitliniengerechten Therapie zu untersuchen.

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 von Alirocumab wurde eine gezielte Untersuchung mittels der IMS[®]-Disease-Analyzer-Datenbank durchgeführt. Zur Bestimmung der Anzahl der ACS-Patienten, die für eine Behandlung mit Alirocumab in Frage kommen, wurden öffentlich verfügbare Daten des Statistischen Bundesamtes sowie des Herzberichts 2017 herangezogen. Zudem wurde eine strukturierte Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt.

Zur ergänzenden Darstellung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurden Sanofi vorliegende Publikationen verwendet. Um Deutschland-spezifische, öffentlich zugängliche Quellen zu identifizieren, wurden die Seiten des RKI, Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund), Bundesversicherungsamt (BVA) sowie der Herzbericht 2017 nach relevanten epidemiologischen Studien / Angaben durchsucht. Dabei wurden die Begriffe „Hypercholesterinämie“, „kardiovaskulär“ sowie die verschiedenen kardiovaskulären

Folgeerkrankungen (Akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall) in unterschiedlichen Schreibweisen für die Suche verwendet.

Um Verordnungsdaten der lipidsenkenden Arzneimittel zu erhalten, wurde der Arzneiverordnungsreport 2017 herangezogen.

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

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 (2015): Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
3. Goldstein JL, Brown MS (2009): The LDL receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 29:431-8.
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 (AkdÄ) (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: 26.04.2018]. URL:

- <https://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*; 160:407-20.
 13. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003): Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*; 111:1795-803.
 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)*; 381:1293-301.
 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, März W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*; 111:523-9.
 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*; 11:3019-30.
 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*; 63:1935-47.
 19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*; 37(39):2999-3058.
 20. Varghese MJ (2014): Familial hypercholesterolemia: A review. *Annals of pediatric cardiology*; 7:107-17.
 21. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM (2013): Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*; 34(13):962-71.
 22. 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.
 23. 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*; 19:139-49.
 24. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews Cardiology*; 11:276-89.
 25. 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*; 65:1552-61.

26. 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.
27. Linsel-Nitschke P, Götz 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.
28. 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*; 36:539-50.
29. Williams KJ, Tabas I (1995): The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 15:551-61.
30. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA (2012): Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovascular research*; 95:165-72.
31. Galkina E, Ley K (2009): Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual review of immunology*; 27:165-97.
32. Libby P (2001): Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*; 104:365-72.
33. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH (2009): PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of lipid research*; 50 Suppl:S172-7.
34. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*; 37(29):2315-81.
35. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M (2015): Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European heart journal*; 36(19):1163-70.
36. Steen D, Khan I, Song X, Sanchez RJ, Gorcyca K, Hollenbeak C, et al. (2015): Cardiovascular Event Rates in a High-Risk Managed Care Population in the United States. A1647, *JACC* March 17, 2015.
37. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group w (1991): Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ (Clinical research ed)*; 303:893-6.
38. 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*; 72:171-6.
39. Civeira F (2004): Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*; 173:55-68.
40. WHO Human Genetics Program (1999): Familial Hypercholesterolaemia: Report of a second WHO Consultation (1998). [Zugriff: 14.06.2018]. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>.

41. 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. Update 2017. 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>.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 Ordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 30.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 17. Mai 2018. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1653/MVV-RL-2018-05-17-iK-2018-08-08.pdf>.
44. Hexal (2011): Atorvastatin HEXAL 80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Stros 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.
46. 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.
47. 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.
48. Leitersdorf E (2001): Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. *European Heart Journal Supplements*; 3(suppl_E):E17-E23.
49. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ (2008): Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Journal of lipid research*; 49(2):394-8.
50. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*; 372(25):2387-97.
51. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ (2017): Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*; 2(9):959-66.
52. Gitt AK, Lautsch D, De Ferrari G, Horack M, Brudi P, Ferrières J, et al., editors. Consequent Use of Available Oral Lipid Lowering Agents Would Bring the Majority of High-Risk Patients With Coronary Heart Disease to Recommended Targets: An Estimate Based on the DYSIS II Study. (P1808). 84 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; 2018.
53. Bristol-Myers Squibb (1996): Quantalan® zuckerfrei; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

54. Sanofi Genzyme (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. STADAPharm (1997): Fenofibrat STADA® 250 mg Hartkapseln, retardiert; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. rathiofarm GmbH (1993): Bezafibrat-rathiofarm® 400 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Pfizer (1984/1994): Gevilon® 600 mg/900 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 04.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. (2009): Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*; 265(5):568-80.
59. 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.
60. 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. *Am Heart J*; 153(2):335 e1-8.
61. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al. (2010): Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Current opinion in lipidology*; 21:492-8.
62. Moist LM, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Saran R, Akiba T, Jacobson SH, et al. (2008): Travel time to dialysis as a predictor of health-related quality of life, adherence, and mortality: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*; 51(4):641-50.
63. GesundheitBerichterstattung des Bundes (2006): Gesundheit in Deutschland - 2.6.3 Hypercholesterinämie. [Zugriff: 08.09.2015]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=10701&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=21223549&p_lfd_nr=1.
64. 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.
65. 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>.
66. 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>.
67. 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>.

68. 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.
69. 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.
70. Schwabe U, Paffrath D (2017): Lipidsenkende Mittel. In: Arzneiverordnungsreport 2017. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 529-38.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Anlage III Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 4. November 2017. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. [Zugriff: 05.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.
72. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; 650–5.
73. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; 56:656-60.
74. Bundesversicherungsamt (2017): Anlage 1a zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 29.09.2017; ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2017 für das Ausgleichsjahr 2018. [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
75. Bundesversicherungsamt (2018): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid_II_2018. [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
76. Busch MA, Kuhnert R (2017): 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland Journal of Health Monitoring DOI: 1017886/RKI-GBE-2017-009; 2(1)
77. Deutsche Herzstiftung (2017): Stationäre Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht - 2016. In: Deutscher Herzbericht 2017 - Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland.
78. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab - Modul 3A. [Zugriff: 29.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1212/2015-11-02_Modul3A_Alirocumab.pdf.
79. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Alirocumab - Modul 3B. [Zugriff: 01.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1213/2015-11-02_Modul3B_Alirocumab.pdf.

80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alirocumab. [Zugriff: 30.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5211/2018-09-06_AM-RL-XII_Evolocumab_D-345_TrG.pdf.
82. Dippel F-W, G. Parhofer K, Müller-Bohn T, Gebhardt S, Kostev K (2017): Sekundärdatenanalyse zur Ermittlung der Prävalenz von kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Hypercholesterinämie und therapierefraktärem Behandlungsverlauf. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 142:e34-e41.
83. IMS Health (2016): IMS® Disease Analyzer: Quantifizierung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie und therapierefraktärem Verlauf gemäß GBA Beschluss vom 02. Juni 2016 zum Verordnungsausschluss von Evolocumab (AM-RL: Anlage III)
84. Statistisches Bundesamt (2017): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2016. [Zugriff: 30.08.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.
85. Deutsche Herzstiftung (2017): Gestorbene und Sterbeziffer mit ausgewählten Herzkrankheiten - 2015. In: Deutscher Herzbericht 2017 - Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland.
86. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund) (2018): Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 08.09.2018]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=67426174&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=89189731.
87. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2005-2018. [Zugriff: 08.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.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 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	1x alle 2 Wochen 1 Fertigpen oder 1x monatlich 2 Fertigpens (zyklisch)	12 oder 26	1
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)¹⁸				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin- ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich je 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag)	365	1

¹⁸ Aus der Wirkstoffgruppe der Statine werden Atorvastatin und Rosuvastatin und nicht die Leitsubstanzen Pravastatin und Simvastatin gewählt, da die neueren Wirkstoffe einerseits potenter sind [1] und andererseits in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe mit den Leitsubstanzen eingeordnet sind [2] und sich somit preislich nicht relevant unterscheiden.

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

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)
		(kontinuierlich)		
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette bzw. Tablette (kontinuierlich)	365	1
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1-2x täglich je 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365	1
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag) (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette bzw. Tablette (kontinuierlich)	365	1
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	1-2x täglich je 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365	1

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)
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilanwendungsgebiet D3	14-tägig bis 2x pro Woche	26-104	1
Alternative PCSK9-Inhibitoren				
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung im Fertigpen/ in einer Patrone</i>	Teilanwendungsgebiet D3	1x monatlich 1 Injektion oder 1x alle 2 Wochen 1 Injektion (zyklisch)	12 oder 26	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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Auswahl der dargestellten Arzneimittel erfolgt nach dem Kriterium der wirtschaftlichsten Packung je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination. Die wirtschaftlichste Packung ist definiert durch die niedrigsten Kosten für die GKV laut Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2018). Dies bedeutet, dass dasjenige Produkt gewählt und dargestellt wird, das den geringsten AVP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aufweist. Bei Festbetragsarzneimitteln werden die Produkte ausgewählt, die zum Festbetrag erhältlich sind und dabei die höchsten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aufweisen. Wenn die Preise der Produkte hierbei unterhalb des Festbetrages liegen, werden die anfallenden Rabatte vom Festbetrag abgezogen.

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 [3-16]. Die Frequenz der LDL-Apherese in Teilanwendungsgebiet D3 wird individuell angepasst und 14-tägig bis 2x wöchentlich durchgeführt [17].

Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab (Praluent®)

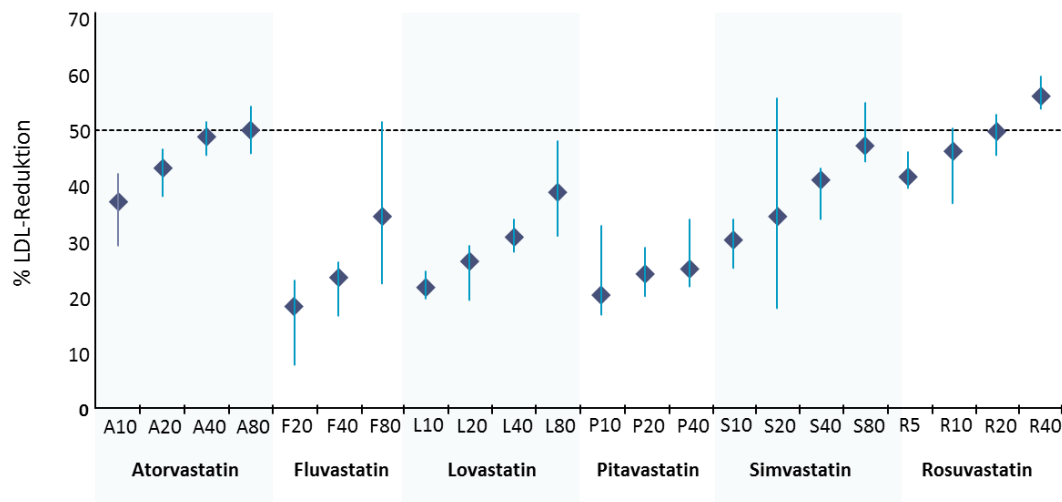
Gemäß der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) 1x alle 2 Wochen oder 1x monatlich. Daraus ergeben sich 12 oder 26 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Abhängig von der erforderlichen Stärke der LDL-C-Senkung erfolgt die Verabreichung subkutan mittels eines Fertigpens à 75 mg oder 150 mg.

Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist, können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle 2 Wochen oder 300 mg 1 x monatlich beginnen [13].

Statine

Zur Senkung des Cholesterinspiegels bei primärer Hypercholesterinämie stellt die Substanzklasse der Statine [3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase- (HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren] eine mögliche medikamentöse Therapieoption dar¹⁹. Gemäß Anwendungsgebiet D1 ist Alirocumab nur dann indiziert, falls mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden. Somit muss eine maximal verträgliche Statintherapie sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen [13]. Bei Teilanwendungsgebiet D2 sind Statine hingegen kontraindiziert oder werden nicht vertragen, weshalb sie in die Kostenberechnung für diese Teilpopulation nicht mit einfließen. Für das Teilanwendungsgebiet D3 können Statine sowie weitere lipidsenkende Therapien ggf. zusätzlich zur Apherese im Rahmen einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie angewendet werden.

Simvastatin und Pravastatin sind gemäß der durch den GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vereinbarten Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V die Leitsubstanzen [18]. Vergleicht man die LDL-C-senkende Wirkung der unterschiedlichen Statine, zeigt sich, dass mit Atorvastatin und Rosuvastatin weit potentere Wirkstoffe verfügbar sind [1]:



Aus diesem Grund wurden Atorvastatin und Rosuvastatin in der klinischen Studie ODYSSEY OUTCOMES als Medikation herangezogen und werden hier im Rahmen der

¹⁹ In Deutschland sind die Statine Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen.

Kostendarstellung berücksichtigt. Daneben sind sowohl Simvastatin und Pravastatin als auch Rosuvastatin und Atorvastatin in der Festbetragsgruppe der „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasst, sodass sie pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe darstellen und gleichzeitig durch Festbetragskalkulationen preislich vergleichbar sind [2].

Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed)

Den Angaben in der Fachinformation folgend beträgt die empfohlene Dosis 1x täglich 10 mg bis 80 mg. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Atorvastatin wird von einer Vielzahl von Herstellern dargeboten. Die wirtschaftlichsten 10 mg Packung und 80 mg Packungen stammen von Medical Valley Invest AB (Atorvastatin AXiromed). Die therapeutische Wirkung setzt innerhalb von zwei Wochen ein und maximiert sich innerhalb von 4 Wochen [16, 19].

Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm® oder Rosuvastatin AXiromed)

Der Behandlungsmodus von Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) beträgt laut Fachinformation 5 mg bis maximal 40 mg als eine Einzeldosis pro Tag. Die Behandlung erfolgt demnach als 1x tägliche Gabe [5, 11]. Daraus ergeben sich ebenfalls 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Auch bei Rosuvastatin gibt es eine Vielzahl von Anbietern. Hier stammt die wirtschaftlichste 5 mg Packung von Ratiopharm (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) und die wirtschaftlichste 40 mg Packung von Medical Valley Invest AB (Rosuvastatin AXiromed). Die Maximaldosis von 40 mg Dosierung sollte aufgrund einer erhöhten Melderate von Nebenwirkungen im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht gezogen werden [7]. Die Maximaldosis ohne Einschränkungen ist somit laut IQWiG in der Nutzenbewertung von Evolocumab auf 20 mg beschränkt [20].

Weitere lipidmodifizierende Therapie

Die gegebenenfalls zusätzlich durchgeführte lipidmodifizierende Therapie kann mit Hilfe von den Gallensäuren-Komplexbildnern (Anionenaustauscherharze: Colesevelam, Colestyramin), dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib als Monotherapie oder in Kombination mit Statinen sowie mit Fibraten erfolgen.

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)

Die Gallensäure-Komplexbildner können laut Fachinformation sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch als Kombinationstherapie mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib verabreicht werden. Somit sind die Gallensäure-Komplexbildner für alle drei Teilanwendungsgebiete eine geeignete Therapieoption.

Colesevelam (Cholestagel®)

Bei der Therapie mit dem Gallensäuren-Komplexbildner Colesevelam (Cholestagel®) sind im Rahmen der Kombinationstherapie mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, 4 bis 6 Tabletten à 625 mg pro Tag zulässig, wobei 2x täglich 3 Tabletten oder 1x täglich 6 Tabletten eingenommen werden können (Teilanwendungsgebiete D1 und D3). Im Rahmen der Monotherapie, wenn eine Statingabe kontraindiziert ist, sollen Patienten 6 bis 7 Tabletten à 625 mg pro Tag erhalten (Teilanwendungsgebiete D2 und D3). Vorgesehen sind hierbei ebenfalls 2x täglich 3 Tabletten oder 1x täglich 6 Tabletten. Die Maximaldosis beträgt 7 Tabletten [12]. Bei beiden Therapieschemata ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)

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 (Teilanwendungsgebiete D1-3) [4]. Auch hier betragen die Behandlungstage 365 pro Patient pro Jahr.

Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)

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 (Teilanwendungsgebiete D2 und D3) (vgl. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittelrichtlinie) [21]. Ezetimib in Kombination mit einem Statin ist hingegen bei Patienten zulässig, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht [21] (Teilanwendungsgebiete D1 und D3).

Ezetimib Monotherapie (Ezetimib beta®)

Die Fachinformation des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib (Ezetimib beta®) sieht eine 1x tägliche Gabe von 10 mg in der Monotherapie vor [15]. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Ezetimib/Atorvastatin Kombinationstherapie (Tioblis®)

Bei der fixen Kombination aus Ezetimib und Atorvastatin (Tioblis®) beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 1x täglich 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Die Dosis von Tioblis® sollte laut Fachinformation individuell auf Basis der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken der Einzelkomponenten sowie dem Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie ausgewählt werden [3].

Ezetimib/Rosuvastatin Kombinationstherapie (Rosuzet[®] oder Antilia[®])

Eine weitere fixe Kombination besteht aus Rosuvastatin und Ezetimib (Rosuzet[®] oder Antilia[®]). Die Dosierung erfolgt 1 x täglich mit 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg oder 20 mg/10 mg als Einzeldosis mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten [5, 6]. Die wirtschaftlichste Dosis-Wirkstärken-Kombination ist in diesem Fall die 10 mg/10 mg Packung von Aristo Pharma (Rosuzet[®]), die günstiger angeboten wird als die wirtschaftlichste 5 mg/10 mg Packung (Antilia[®] von Hexal). Die wirtschaftlichste 20 mg/10 mg stammt ebenfalls von Hexal (Antilia[®]). Die Tabletten eignen sich nicht zur Erstbehandlung, sondern sollten erst nach Bestimmung der geeigneten Dosierungen der Monokomponenten in der Fixdosiskombination gegeben werden [5, 6]. Es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Fibrate

Fenofibrat ist bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin zugelassen, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können, aber auch wenn Statine kontraindiziert sind (Teilanwendungsgebiete D1-D3). Dahingegen darf Gemfibrozil nur bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (Teilanwendungsgebiete D2 und D3). Daher muss bei den Fibraten eine Unterscheidung der Arzneimittel nach dem jeweiligen Teilanwendungsgebiet erfolgen.

Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada[®] 250 mg)

Für die Studienpopulationen D1 und D3 wird demnach in der vorliegenden Kostendarstellung das der chemischen Gruppe der Fibrate zugeordnete Fenofibrat (Fenofibrat Stada[®] 250 mg) betrachtet. Die empfohlene Tagesdosis bei Fenofibrat Stada[®] 250 mg beträgt 1x täglich eine Hartkapsel, retardiert (entspricht 250 mg Fenofibrat) [14]. Demnach ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Gemfibrozil (Gevilon[®])

Demgegenüber soll Gemfibrozil (Gevilon[®]) 1 bis 2x täglich (900 bis 1.200 mg) eingenommen werden [10]. Auch hier ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Gemfibrozil kann in den Teilpopulationen D2 und D3 angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilanwendungsgebiet D1

Für die maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie werden Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin), Statine in Kombination mit Ezetimib (Tioblis[®], Rosuzet[®], Antilia[®]) Gallensäuren-Komplexbildner (Colesevelam und Colestyramin), Cholesterinresorptionshemmer sowie Fibrate verwendet. Bezüglich der Behandlungsdauer ergeben sich keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen.

Teilanwendungsgebiet D2

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

Teilanwendungsgebiet D3

Bei der LDL-Apherese legt der behandelnde Arzt das Behandlungsintervall patientenindividuell fest. Die G-BA-Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden macht keine Angaben zur Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese [22]. In der Regel wird die LDL-Apherese alle zwei Wochen oder wöchentlich durchgeführt [17, 23]. Es gibt aber auch Patienten mit einer besonders schweren Form von primärer Hypercholesterinämie, die mit einer 2x wöchentlichen Frequenz – sofern verfügbar und toleriert – behandelt werden. So zeigt eine Auswertung von 348 deutschen Apherese-Patienten, dass mehr als jeder fünfte Patient häufiger als 1x pro Woche eine Apherese-Behandlung erhält (bei 6,3 % der Patienten 6x pro Monat und bei 16,7 % 2x pro Woche) [17]. Folglich wird bei der Anwendung der LDL-Apherese von 26 bis 104 Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr ausgegangen.

Des Weiteren gibt es neben Alirocumab (Praluent®) mit Evolocumab (Repatha®) einen weiteren PCSK9-Inhibitor auf dem Markt, der vom G-BA neben der Apherese als zVT herangezogen wird. Die Dosierung bei Primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei Erwachsenen entspricht laut Fachinformation entweder 1x 140 mg alle 2 Wochen oder 1x 420 mg je Monat. Beide Dosen sind klinisch gleichwertig [24]. Somit ergeben sich 26 oder 12 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Für die ggf. zusätzlich durchgeführte maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie ergeben sich bezüglich der Behandlungsdauer keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	1x alle 2 Wochen 1 Fertigpen oder 1x monatlich 2 Fertigpens (zyklisch)	12 oder 26
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie		
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2 Filmtabletten (kontinuierlich)	365
	Monotherapie		
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag) (kontinuierlich)	365
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette bzw. Tablette (kontinuierlich)	365
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)			
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	1-2x täglich je 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie		
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 6 Filmtabletten oder 2-3x täglich je 2 Filmtabletten (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)
	Monotherapie		
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2x täglich je 3-4 Filmtabletten (max. 7 pro Tag) (kontinuierlich)	365
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	1-6x täglich je 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1x täglich 1 Filmtablette bzw. Tablette (kontinuierlich)	365
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)			
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	1-2x täglich je 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	Teilanwendungsgebiet D3	14-tägig bis 2x pro Woche	26-104
Alternative PCSK9 Inhibitoren			
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone</i>	Teilanwendungsgebiet D3	1x monatlich 1 Injektion oder 1x alle 2 Wochen 1 Injektion (zyklisch)	12 oder 26
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			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>angegeben werden.</i>			

Die Anzahl der Behandlungstage beträgt rechnerisch bei Alirocumab (Praluent[®]) pro Patient und pro Jahr 12 oder 26. Bei der LDL-Apherese, die als zVT für die Teilpopulation D3 relevant ist, ergeben sich 26 bis 104 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr. Ebenfalls ergeben sich für die Teilpopulation D3 durch die Angaben in der Fachinformation von Evolocumab (Repatha[®]) 12 (1x je Monat) oder 26 (1x alle 2 Wochen) Behandlungstage. Bei allen anderen Therapieoptionen resultieren 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 3-13 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 3-13: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	12 oder 26	1x 75 mg – 1x 150 mg (alle 2 Wochen) oder 2x 150 mg (jeden Monat)	1.950 mg – 3.900 mg oder 3.600 mg (24 – 26 Fertigpens)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 10 mg – 1x 80 mg (täglich)	3.650 mg – 29.200 mg (365 Filmtabletten)
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 5 mg – 1x 40 mg (täglich)	1.825 mg – 14.600 mg (365 Tabletten)
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	4x 625 mg – 6x 625 mg (täglich)	912.500 mg - 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	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 4 g (täglich)	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 10 mg/10 mg - 1x 10 mg/80 mg (täglich)	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Filmtabletten)
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 10 mg/5 mg oder 1x 10 mg/10 mg oder 1x 10 mg/20 mg (täglich)	3.650 mg/1.825 mg oder 3.650 mg/3.650 mg oder 3.650 mg/7.300 mg (365 Filmtabletten/ Tabletten)
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	365	1x 900 mg – 2x 600 mg (täglich)	328.500 mg – 438.000 mg (365-730 Filmtabletten)
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	365	1x 250 mg (täglich)	91.250 mg (365 Hartkapseln)

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 10 mg – 1x 80 mg (täglich)	3.650 mg – 29.200 mg (365 Filmtabletten)
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 5 mg – 1x 40 mg (täglich)	1.825 mg – 14.600 mg (365 Tabletten)
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	4x 625 mg – 6x 625 mg (täglich)	912.500 mg – 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	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)

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 10 mg/10 mg – 1x 10 mg/80 mg (täglich)	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Filmtabletten)
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	365	1x 10 mg/5 mg oder 1x 10 mg/10 mg oder 1x 10 mg/20 mg (täglich)	3.650 mg/1.825 mg oder 3.650 mg/3.650 mg oder 3.650 mg/7.300 mg (365 Filmtabletten / Tabletten)
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	365	1x 900 mg – 2x 600 mg (täglich)	328.500 mg – 438.000 mg (365-730 Filmtabletten)
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	365	1x 250 mg (täglich)	91.250 mg (365 Hartkapseln)
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilanwendungsgebiet D3	26 – 104	Patientenindividuell, alle 14 Tage bis 2x pro Woche	26 bis 104 Behandlungen

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Alternative PCSK9-Inhibitoren				
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone</i>	Teilanwendungsgebiet D3	12 oder 26	1x 420 mg jeden Monat oder 1x 140 mg alle 2 Wochen	5.040 mg oder 3.640 mg (12 Injektionslösungen einer Patrone oder 26 Injektionslösungen in einem Fertigpen)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 mit Ausnahme der LDL-Apherese den aktuellen Fachinformationen entnommen [3-14, 19, 25].

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 2 Wochen oder 2x 150 mg im Monat vor [13]. Somit ergeben sich insgesamt 12 oder 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) oder 3.600 mg (2x 150 mg x 12 Behandlungstage). Dies entspricht 24 bis 26 Fertigpens pro Patient pro Jahr.

Statine

Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed)

Bei Atorvastatin beträgt die Dosierung laut Fachinformation 1x täglich 10 mg bis 80 mg [8, 16]. Die Dosierung von 1x täglich 10 mg bis 80 mg entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) bis 29.200 mg (= 80 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm® oder Rosuvastatin AXiromed)

Die übliche Anfangsdosis laut Fachinformation beläuft sich bei Rosuvastatin auf 5 mg oder 10 mg einmal täglich [7, 11]. Wenn erforderlich kann eine Dosisanpassung nach 4 Wochen erfolgen. Die Maximaldosis beträgt 40 mg pro Tag und sollte nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht gezogen werden, die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg Rosuvastatin pro Tag nicht erreichen und bei denen routinemäßige Kontrollen durchgeführt werden [7, 11]. Demnach ergibt sich eine Spanne zwischen 1x täglich 5 mg bis 1x täglich 40 mg. Daraus resultieren 1.825 mg (= 5 mg x 365 Tage) bis 14.600 mg (= 40 mg x 365 Tage) und 365 Filmtabletten pro Patient pro Jahr.

Weitere lipidmodifizierende Therapie***Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)******Colesevelam (Cholestagel®)***

Bei der Therapie mit Colesevelam (Cholestagel®) sind in Kombination mit einem Statin oder Ezetimib 4 bis 6 Filmtabletten à 625 mg am Tag zulässig [12]. Daraus resultiert ein entsprechender durchschnittlicher Verbrauch pro Jahr in Höhe von 912.500 mg (= 4x 625 mg x 365 Tage) bis 1.368.750 mg (= 6x 625 mg x 365 Tage). Dies ergibt insgesamt 1.460 bis 2.190 Filmtabletten pro Patient pro Jahr.

Für Colesevelam (Cholestagel®) liegt die empfohlene Tagesdosis laut Fachinformation bei einer Monotherapie bei 6 bis 7 Filmtabletten à 625 mg täglich [12]. 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 Patient pro Jahr.

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)

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. Auch bei der Kombinationstherapie liegt die empfohlene Tagesdosis bei 1 bis 6 Dosisbeuteln täglich [4]. Daraus ergibt sich sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie 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 Patient pro Jahr.

Cholesterinresorptionshemmer***Ezetimib Monotherapie (Ezetimib beta®)***

Die Fachinformation von Ezetimib (Ezetimib beta®) sieht die 1x tägliche Gabe von 10 mg Ezetimib vor [15]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Ezetimib/Atorvastatin Kombinationstherapie (Tioblis®)

Die empfohlene Dosierung bei der fixen Kombination aus Ezetimib und Atorvastatin (Tioblis®) lautet gemäß Fachinformation 1x täglich 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg Ezetimib

und Atorvastatin [3]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg/3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage/ 10 mg x 365 Tage) bis 3.650 mg/29.200 mg (= 10 mg x 365 Tage/ 80 mg x 365 Tage) und 365 Filmtabletten pro Patient pro Jahr.

Ezetimib/Rosuvastatin Kombinationstherapie (Rosuzet[®] oder Antilia[®])

Auch hier beträgt die empfohlene Dosierung 1 Tablette der verordneten Wirkstärke. Bei der Kombination aus Ezetimib und Rosuvastatin stehen dabei Dosierungen von 10 mg/5 mg (Antilia[®]), 10 mg/10 mg (Rosuzet[®]) und 10 mg/20 mg (Antilia[®]) zur Verfügung [5, 6]. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg/1.825 mg (= 10 mg/5 mg x 365 Tage) bis zu 3.650 mg/7.300 mg (= 10 mg/20 mg x 365 Tage) und 365 Filmtabletten pro Patient pro Jahr. Für die günstigste Packung der 10 mg/10 mg Wirkstärkenkombination (Rosuzet[®]) ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg/3.650 mg (= 10 mg/10 mg x 365 Tage).

Fibrate

Fenofibrat (Fenofibrat Stada[®] 250 mg)

Die empfohlene Tagesdosis von Fenofibrat Stada[®] 250 mg beträgt 1 Hartkapsel, die 250 mg des Wirkstoffes enthält [14]. Pro Jahr und Patient werden im Durchschnitt folglich 91.250 mg (= 250 mg x 365 Tage) und 365 Hartkapseln verbraucht.

Gemfibrozil (Gevilon[®])

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 [10]. 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 Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die in Tabelle 3-13 aufgeführten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich gleiche Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient.

Bei der LDL-Apherese in Teilpopulation D3 wird von 26 bis 104 Apherese-Behandlungen pro Jahr ausgegangen [17, 23].

Für Evolocumab (Repatha[®]) beträgt die empfohlene Dosierung laut Fachinformation 1x 140 mg alle 2 Wochen oder 1x 420 mg im Monat. Es ergeben sich für die Teilpopulation D3 somit Jahresdurchschnittsverbräuche von 5.040 mg (= 420 mg x 12 Tage) oder 3.640 mg (= 140 mg x 26 Tage) pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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 AVP: 1.928,97 €	1.927,20 € [1,77 €]
	PZN: 11320305; 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (n=6) N3 AVP: 1.928,97 €	1.927,20 € [1,77 €]
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)		
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed)	PZN: 13896179; 10 mg Tabletten (n=98) N3 Festbetrag: 14,95 €	12,87 € [1,77 €; 0,31 €]
	PZN: 13896245; 80 mg Tabletten (n=98) N3 Festbetrag: 39,06 €	35,20 € [1,77 €; 2,09 €]
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed)	PZN: 13785534; 5 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 15,03 €	12,94 € [1,77 €; 0,32 €]
	PZN: 13705162; 40 mg Tabletten (n=98) N3	37,85 € [1,77 €; 2,30 €]

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
	Festbetrag: 41,92 €	
ggf. weitere lipidsenkende Therapie		
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)		
Colesevelam (Cholestagel®)	PZN: 03390728; 625 mg Filmtabletten (n=180) N3 AVP: 205,31 €	192,78 € [1,77 €; 10,76 €]
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)	PZN: 01274018; Dosisbeutel mit je 4,68 g Pulver zur Herstellung einer Suspension (entspricht 4 g des Wirkstoffes Colestyramin) (n=100) N2 Festbetrag: 66,41 €	60,26 € [1,77 €; 4,38 €]
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)		
Ezetimib (Ezetimib beta®)	PZN: 13877621; 10 mg Tabletten (n=100) N3 AVP: 51,48 €	47,79 € [1,77 €; 1,92 €]
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®)	PZN: 11119632; 10 mg/10 mg Filmtabletten (n=100) N3 AVP: 237,30 €	223,00 € [1,77 €; 12,53 €]
	PZN: 11119750; 10 mg/80 mg Filmtabletten (n=100) N3 AVP: 237,30 €	223,00 € [1,77 €; 12,53 €]
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®)	PZN: 13750168; 10 mg/10 mg Tabletten (n=100) N3 AVP: 153,28 €	133,50 € [1,77 €; 18,01 €]
	PZN: 14143803; 10 mg/5 mg Tabletten (n=100) N3 AVP: 172,72 €	163,27 € [1,77 €; 7,68 €]
	PZN: 14143855; 10 mg/20 mg Tabletten (n=100) N3 AVP: 184,62 €	174,61 € [1,77 €; 8,24 €]
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)		
Gemfibrozil (Gevilon®)	PZN: 00256863; 600 mg Filmtabletten, (n=100) N3 Festbetrag: 25,50 €	23,73 € [1,77 €]
	PZN: 00379407; 900 mg Filmtabletten, (n=100) N3 Festbetrag: 34,20 €	32,43 € [1,77 €]

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
Fenofibrat (z. B. Fenofibrat Stada® 250 mg)	PZN: 00204719; 250 mg Hartkapseln, retardiert (n=100) N3 Festbetrag: 31,77 €	30,00 € [1,77 €]
LDL-Apherese		
LDL-Apherese (Sachkostenpauschale + GOP 13620)	885,07 € - 1.294,10 €	885,07 € - 1.294,10 € pro LDL- Apherese-Behandlung
Alternative PCSK9-Inhibitoren		
Evolocumab (Repatha®)	PZN: 11158313; 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, (n=6) N3 AVP: 1.969,41 €	1.967,64 € [1,77 €]
	PZN: 12397132; 420 mg Injektionslösung in einer Patrone mit automatischem Minidosierer, (n=3) AVP: 2.128,76 €	2.126,99 € [1,77 €]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 festbetragsgeregelte Produkte bei 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 in Höhe von 10%),
- 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: 01.10.2018 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 Fertigpens, sowohl in der 75 mg-Wirkstärke als auch in der 150 mg-Wirkstärke, 1.527,00 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 1.928,97 € Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich gemäß Preisinformationen der Lauer-Taxe tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.927,20 Euro (= 1.928,97 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Atorvastatin-Handelsformen

Zur Berechnung der Kosten von Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) wird der aktuelle Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen [2]. Dieser beträgt in der 10 mg-Handelsform mit der Packungsgröße 98 Tabletten 14,95 Euro und in der 80 mg-Handelsform mit 98 Tabletten 39,06 Euro. Nach Abzug des tatsächlich anfallenden Herstellerrabattes für die 10 mg Handelsform von 0,31 Euro und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V, ergeben sich Kosten in Höhe von 12,87 Euro (= 15,03 Euro – 0,31 Euro – 1,77 Euro). Bei der 80 mg Handelsform fallen Herstellerrabatte in Höhe von 2,09 € an, sodass sich nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V Kosten für die GKV in Höhe von 35,20 Euro ergeben (= 39,06 Euro – 2,09 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Rosuvastatin-Handelsformen

Ebenso wie bei Atorvastatin wird auch bei Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen [2]. Dieser beträgt 15,03 Euro in der 5 mg-Wirkstärke (Packungsgröße 100 Stück) und 41,92 Euro (Packungsgröße 98 Stück) in der 40 mg-Wirkstärke. Nach Abzug der tatsächlich anfallenden Herstellerrabatten in Höhe von 0,32 Euro bzw. 2,30 Euro und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGBV resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 12,94 Euro (= 15,03 Euro – 0,32 Euro – 1,77 Euro) und 37,85 Euro (= 41,92 Euro – 2,30 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 (Ezetimib beta®) beträgt 51,48 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (1,92 Euro) und nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 47,79 Euro (= 51,48 Euro – 1,92 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Ezetimib/Atorvastatin-Handelsformen

Bei der fixen Kombination aus Ezetimib und Atorvastatin (Tioblis®) beläuft sich der AVP sowohl bei der 10 mg/10 mg- Handelsform als auch bei der 10 mg/80 mg- Handelsform auf 237,30 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (12,53 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen tatsächliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung in Höhe von 223,00 Euro (= 237,30 Euro – 12,53 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Ezetimib/Rosuvastatin Handelsformen

Bei der weiteren fixen Kombination aus Rosuvastatin und Ezetimib (Rosuzet®, Antilia®) beträgt der AVP bei der 5 mg/10 mg-Handelsform 172,72 Euro, bei der 10 mg/10 mg-Handelsform 153,28 Euro und bei der 20 mg/10 mg- Handelsform 184,62 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (7,68 Euro bzw. 18,01 Euro bzw. 8,24 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich bei der 5 mg/10 mg-Handelsform tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 163,27 Euro (= 172,72 Euro – 7,68 Euro – 1,77 Euro) und bei der 10 mg/10 mg- Handelsform tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 133,50 Euro (= 153,28 Euro – 18,01 Euro – 1,77 Euro). Bei der 20 mg/10 mg- Handelsform ergeben sich tatsächlichen GKV-Kosten von 174,61 Euro (= 184,62 Euro – 8,24 Euro – 1,77 Euro).

Kosten der Gemfibrozil-Handelsform

Der Festbetrag für die 600 mg-Wirkstärke beläuft sich auf 25,50 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro 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 Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 32,43 Euro.

Kosten der Fenofibrat-Handelsform

Der Festbetrag von Fenofibrat in der Wirkstärke von 250 mg (Fenofibrat Stada® 250 mg) beläuft sich auf 31,77 Euro [2]. 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).

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.

Kosten der LDL-Apherese

Die Kosten für die ambulant durchgeführten LDL-Apheresen setzen sich aus der EBM-Ziffer GOP 13620 „Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese (...) ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“ in Höhe von 15,87 Euro (149 Punkte, aktueller Punktwert 0,106543 Euro) [26] und der Sachkostenpauschale zusammen. Die Sachkostenpauschale für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese wird von den Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) unterschiedlich festgelegt. Der G-BA gibt in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss zu Evolocumab vom 6. September 2018 an, dass sich die Sachkostenpauschale auf 869,20 Euro bis 1.278,23 Euro beläuft [27]. Demnach ergibt sich eine Spanne für die LDL-Apherese (Sachkostenpauschale und GOP 13620) zwischen 885,07 Euro und 1.294,10 Euro. Als Mittelwert aus den identifizierten Sachkostenpauschalen inklusive der GOP 13620 ergeben sich 1.089,59 Euro.

Stationär durchgeführte LDL-Apheresen werden über das bewertete Zusatzentgelt ZE61 1.082,35 Euro [28] abgerechnet und liegen in der Preisspanne für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese.

Kosten für Evolocumab

Der AVP für Evolocumab (Repatha®) beträgt für die 140 mg N3-Packungen im Fertigpen 1.969,41 Euro und für die 420 mg Packung mit 3x1 Patrone mit automatischem Minidosierer 2.128,76 Euro. Bei beiden Packungen fallen keine Herstellerrabatte an. Daher werden jeweils nur die Apothekenrabatte in Höhe von 1,77 Euro vom AVP abgezogen. Dementsprechend liegen die Kosten für die Packung der Fertigpens bei 1.967,64 Euro (= 1.969,41 Euro - 1,77 Euro) und für die Packung der Patrone mit automatischem Minidosierer 2.126,99 Euro (= 2.128,76 Euro - 1,77 Euro).

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 3-13 dividiert mit der Anzahl der Pens, Tabletten oder Dosisbeutel in der jeweiligen Packung.

Tabelle 3-15: 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 pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ¹
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	1.928,97 €	1.927,20 €	4 – 4,33	7.708,80 € – 8.351,20 €
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	14,95 € – 39,06 €	12,87 € – 35,20 €	3,72	47,93 € – 131,10 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	15,03 € – 41,92 €	12,94 € – 37,85 €	3,65 – 3,72	47,23 € – 140,97 €
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	205,31 €	192,78 €	8,11 – 12,17	1.563,66 € – 2.345,49 €
	Monotherapie			
	205,31 €	192,78 €	12,17 – 14,19	2.345,49 € – 2.736,41 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	66,41 €	60,26 €	3,65 – 21,90	219,95 € – 1.319,69 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	51,48 €	47,79 €	3,65	174,43 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	237,30 €	223,00 €	3,65	813,95 €
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	153,28 € – 184,62 €	133,50 € – 174,61 €	3,65	487,28 € – 637,33 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ¹
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	25,50 € – 34,20 €	23,73 € – 32,43 €	3,65 – 7,30	118,37 € – 173,23 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	31,77 €	30,00 €	3,65	109,50 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanzwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanzwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanzwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	14,95 € – 39,06 €	12,87 € – 35,20 €	3,72	47,93 € – 131,10 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	15,03 € – 41,92 €	12,94 € – 37,85 €	3,65 – 3,72	47,23 € – 140,97 €
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	205,31 €	192,78 €	8,11 – 12,17	1.563,66 € – 2.345,49 €
	Monotherapie			
	205,31 €	192,78 €	12,17 – 14,19	2.345,49 € – 2.736,41 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	66,41 €	60,26 €	3,65 – 21,90	219,95 € – 1.319,69 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	51,48 €	47,79 €	3,65	174,43 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	237,30 €	223,00 €	3,65	813,95 €

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 pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ¹
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet [®] , Antilia [®]) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	153,28 € – 184,62 €	133,50 € – 174,61 €	3,65	487,28 € – 637,33 €
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon [®]) <i>Filmtabletten</i>	25,50 € – 34,20 €	23,73 € – 32,43 €	3,65 – 7,3	118,37 € – 173,23 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada [®] 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	31,77 €	30,00 €	3,65	109,50 €
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	885,07 € - 1.294,10 €	885,07 € – 1.294,10 €	26 – 104 Behandlungen	23.011,82 € – 134.586,40 €
Alternative PCSK9-Inhibitoren				
Evolocumab (Repatha [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone</i>	1.969,41 € - 2.128,76 €	1.967,64 € - 2.126,99 €	4 – 4,3	8.507,96 € - 8.526,44 €
¹ Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl				

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 3-16 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 3-16: 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®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	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
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D2 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin- ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Monotherapie				

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

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
	Teilanwendungs- gebiet D2 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D2 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilanwendungs- gebiet D3	Ansetzen eines Shunts (AOP-OPS 5- 392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632	1	1 ²⁰

²⁰ Bei 25 - 30 % der Apherese-Patienten wird operativ ein arteriovenöser Shunt angelegt.

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
		GOP 31823		
Alternative PCSK9-Inhibitoren				
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung in einem Fertipen/ in einer Patrone</i>	Teilanwendungsgebiet D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 [3-14, 19, 25]. 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 [13].

Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie

Gemäß der jeweiligen Fachinformation entstehen bei Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed), Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed), Colesevelam (Cholestagel®), Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei), Ezetimib (Ezetimib beta®), Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®), Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) sowie

Gemfibrozil (Gevilon®) und Fenofibrat (Fenofibrat Stada® 250 mg) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Modulvorlage des G-BA. Den Fachinformationen folgend bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der maximal tolerierbaren medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie [3, 4, 6-8, 10-12, 14-16]. Hintergrund ist, dass die aufgezählten Wirkstoffe 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 oder ärztliche Honorarleistungen, die regelhaft im Anwendungsgebiet anfallen, werden nicht berücksichtigt.

LDL-Apherese

Für die Durchführung der LDL-Apherese kann ein venöser vaskulärer Zugang notwendig sein, der bei einigen Patienten in Form eines Shunts operativ, aber ambulant angelegt wird. Dieser Shunt muss gegebenenfalls in regelmäßigen Abständen erneuert werden (Revision) [26]. Zusätzliche Kosten entstehen pro Shunt-Einsatz im Rahmen eines operativen Eingriffes am Gefäßsystem der Kategorie K3 (AOP-OPS 5-392.0), durch die postoperative Behandlung und Überwachung sowie durch Anästhesie und/oder Narkose [26, 29]. Zusätzlich notwendige Kosten im Rahmen von regelmäßigen Überprüfungen der Laborwerte werden nicht zum Ansatz gebracht, da sie regelhaft im Anwendungsgebiet anfallen.

Evolocumab (Repatha®)

Es fallen bei der Anwendung von Evolocumab (Repatha®) keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Anlegen eines Shunts (AOP-OPS 5-392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632 GOP 31823	538,47 € (in Summe 5.054 Punkte)

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

Das Anlegen eines Shunts wird ambulant durchgeführt. Dafür können gemäß § 115b SGB V Anlage 1 (Katalog ambulant durchgeführter Operationen und sonstiger stationersetzender Eingriffe) folgende OPS-Codes zugrunde gelegt werden: 5-392.0 für die Erstanlage eines arteriovenösen Shunts und gegebenenfalls 5-394.6 für die Revision einer Blutgefäßoperation: Verschluss eines arteriovenösen Shunts (hier nicht betrachtet) [29]. Somit können jeweils folgende EBM-Ziffern abgerechnet werden: GOP 31203 Eingriff am Gefäßsystem der Kategorie K3; GOP 31505 postoperative Überwachung; GOP 31632 postoperative Behandlung durch den Nachbehandler sowie GOP 31823 Anästhesie und/oder Narkose. Nach Addition der aktuellen Eurowerte der aufgeführten Gebührenpositionen ergeben sich für die jeweilige Operation – für das Anlegen eines Shunts – Kosten in Höhe von 538,47 Euro [26, 29]. Ein solcher Eingriff ist bei etwa 25 bis 30 Prozent der Patienten relevant. Diese Patienten leiden besonders häufig unter Begleiterkrankungen bzw. haben schon ein höheres Alter.

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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.

Tabelle 3-18: 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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Alirocumab (Praluent®) Injektionslösung im Fertigen	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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)²¹				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €

²¹ Aus der Wirkstoffgruppe der Statine werden Atorvastatin und Rosuvastatin und nicht die Leitsubstanzen Pravastatin und Simvastatin gewählt, da die neueren Wirkstoffe einerseits potenter sind und andererseits in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe mit den Leitsubstanzen eingeordnet sind und sich somit preislich nicht relevant unterscheiden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet [®] , Antilia [®]) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon [®]) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D2 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada [®] 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin- ratiopharm [®] , Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel [®]) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
	Monotherapie			
	Teilanwendungs- gebiet D2 und D3	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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D1 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet D2 und D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 g) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilanwendungs- gebiet D3	Anlegen eines Shunts (AOP-OPS 5- 392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632 GOP 31823	538,47 €	2.027.070,32 € - 8.466.525,35 € ²²

²² Bei 25 bis 30 % der Apherese-Patienten wird operativ ein arteriovenöser Shunt angelegt. Dementsprechend wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient ein Anteil von 25 bis 30 % der Kosten für das operative Anlegen eines Shunts zu den Jahrestherapiekosten pro Patient gerechnet.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Alternative PCSK9-Inhibitoren				
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone</i>	Teilanwendungsgebiet D3	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die ggf. durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	7.708,80 € – 8.351,20 €	0 €	7.708,80 € – 8.351,20 €
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,93 € – 131,10 €	0 €	47,93 € – 131,10 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,23 € – 140,97 €	0 €	47,23 € – 140,97 €
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1.563,66 € – 2.345,49 €	0 €	1.563,66 € – 2.345,49 €
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2.345,49 € – 2.736,41 €	0 €	2.345,49 € – 2.736,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	219,95 € – 1.319,69 €	0 €	219,95 € – 1.319,69 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	174,43 €	0 €	174,43 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	813,95 €	0 €	813,95 €
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	487,28 € – 637,33 €	0 €	487,28 € – 637,33 €
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	118,37 € – 173,23 €	0 €	118,37 € – 173,23 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	109,50 €	0 €	109,50 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,93 € – 131,10 €	0 €	47,93 € – 131,10 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,23 € – 140,97 €	0 €	47,23 € – 140,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Kombinationstherapie			
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1.563,66 € – 2.345,49 €	0 €	1.563,66 € – 2.345,49 €
	Monotherapie			
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2.345,49 € – 2.736,41 €	0 €	2.345,49 € – 2.736,41 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Gesamte Zielpopulation	219,95 € – 1.319,69 €	0 €	219,95 € – 1.319,69 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib beta®) <i>Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	174,43 €	0 €	174,43 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	813,95 €	0 €	813,95 €
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	487,28 € – 637,33 €	0 €	487,28 € – 637,33 €
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)				
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	118,37 € – 173,23 €	0 €	118,37 € – 173,23 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg) <i>Hartkapseln</i>	Gesamte Zielpopulation	109,50 €	0 €	109,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Ohne Shunt Implantation			
	Teilanwendungsgebiet D3	23.011,82 € – 134.586,40 €	0 €	23.011,82 € – 134.586,40 €
	Mit Shunt Implantation ²³			
	Teilanwendungsgebiet D3	23.011,82 € – 134.586,40 €	538,47 €	23.550,29 € – 135.124,87 €
Alternative PCSK9-Inhibitoren				
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone</i>	Teilanwendungsgebiet D3	8.507,96 € – 8.526,44 €	0 €	8.507,96 € – 8.526,44 €

²³ Bei 25 bis 30 % der Apherese-Patienten wird operativ ein arteriovenöser Shunt angelegt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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 3.2.2, Tabelle 3-6, 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 3-20: 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	7.708,80 € – 8.351,20 €	2.210.945.510 € - 2.707.133.343 € D1: 2.081.376.000 € - 2.254.824.000 € D2: 13.490.400 € - 14.614.600 € D3: 116.079.110 € - 437.694.743 € mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (aus D1): <i>Sekundärpräventionspatienten</i> 894.413.520 € - 968.947.980 € [889.333.421 €; 974.484.826 €] <i>ACS-Patienten</i> 475.864.224 € - 687.353.867 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,93 € – 131,10 €	13.662.830 € - 42.268.082 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,23 € – 140,97 €	13.463.289 € - 45.450.279 €
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie		
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1.563,66 € – 2.345,49 €	445.733.792 € - 756.211.776 €
	Monotherapie		
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2.345,49 € – 2.736,41 €	39.422.996 € - 148.206.702 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation	219,95 € – 1.319,69 €	63.083.420 € - 427.792.030 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (Ezetimib beta®)	Gesamte Zielpopulation	174,43 €	50.027.919 € - 56.543.403 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	813,95 €	232.022.959 € - 262.426.433 €
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	487,28 € – 637,33 €	138.903.062 € - 205.482.203 €
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)			
Gemfibrozil (Gevilon®)	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	118,37 € – 173,23 €	1.989.563 € - 9.382.310 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg)	Gesamte Zielpopulation	109,50 €	31.405.476 € - 35.495.630 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet D1: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie • Teilanwendungsgebiet D2: Anionenaustauscherharze, Cholesterinresorptionshemmer und Fibrate • Teilanwendungsgebiet D3: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie oder Evolocumab 			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Atorvastatin (Atorvastatin AXiromed)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,93 € – 131,10 €	13.662.830 € - 42.268.082 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®, Rosuvastatin AXiromed)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	47,23 € – 140,97 €	13.463.289 € - 45.450.279 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®)	Kombinationstherapie		
	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	1.563,66 € – 2.345,49 €	445.733.792 € - 756.211.776 €
	Monotherapie		
	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	2.345,49 € – 2.736,41 €	39.422.996 € - 148.206.702 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)	Gesamte Zielpopulation	219,95 € – 1.319,69 €	63.083.420 € - 427.792.030 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (Ezetimib beta®)	Gesamte Zielpopulation	174,43 €	50.027.919 € - 56.543.403 €
Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	813,95 €	232.022.959 € - 262.426.433 €
Ezetimib/Rosuvastatin (Rosuzet®, Antilia®)	Teilanwendungsgebiet D1 und D3	487,28 € – 637,33 €	138.903.062 € - 205.482.203 €
Fibrate (Monotherapie oder in Kombination)			
Gemfibrozil (Gevilon®)	Teilanwendungsgebiet D2 und D3	118,37 € – 173,23 €	1.989.563 € - 9.382.310 €
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat Stada® 250 mg)	Gesamte Zielpopulation	109,50 €	31.405.476 € - 35.495.630 €
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	Ohne Shunt		
	Teilanwendungsgebiet D3	23.011,82 € – 134.586,40 €	346.511.986 € - 7.053.807.810 €
	Mit Shunt		
	Teilanwendungsgebiet D3	23.550,29 € – 135.124,87 €	354.620.267 € - 7.082.029.562 €
Alternative PCSK-Inhibitoren			
Evolocumab (Repatha®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen/ in einer Patrone</i>	Teilanwendungsgebiet D3	8.507,96 € – 8.526,44 €	128.112.862 € - 446.879.247 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<p>Spanne der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) 5 mg Rosuvastatin (Minimum) - 40 mg Rosuvastatin (Maximum)</p>	47,23 € - 140,97 €	<p>D1: 12.752.100 € - 38.061.900 €</p> <p>D3: 711.189 € - 7.388.379 €</p> <p>mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (aus D1): <i>Sekundärpräventionspatienten</i> 5.479.861 € - 16.356.044 € [5.448.736 €; 16.449.507 €] <i>ACS-Patienten</i> 2.915.508 € - 11.602.677 €</p>	
<p>Spanne der weiteren lipidsenkenden Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - kombinierbar mit Statinen 10 mg Ezetimib (Minimum) – 10 mg Ezetimib + 6 Tabletten Colesevelam (Maximum) - nicht kombinierbar mit Statinen 250 mg Fenofibrat (Minimum) – 10 mg Ezetimib + 7 Tabletten Colesevelam (Maximum) 	<p>174,43 € - 2.519,92 €</p> <p>109,50 € - 2.910,84 €</p>	<p>D1: 47.096.100 € - 680.378.400 €</p> <p>D3: 2.626.567 € - 132.071.527 €</p> <p>mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (aus D1): <i>Sekundärpräventionspatienten</i> 20.238.241 € - 292.373.718 € [20.123.291 €; 294.044.425 €] <i>ACS-Patienten</i> 10.767.564 € - 207.404.536 €</p> <p>D2: 191.625 € - 5.093.970 €</p>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
			D3: 1.648.851 € - 152.560.035 €
Spanne Jahrestherapiekosten für Teilpopulation D1:			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i>			
Alirocumab + Statine (Minimum) – Alirocumab + weitere lipidsenkende Therapie in Kombination mit Statinen (Maximum)		7.756,03 € - 11.012,09 €	2.094.128.100 € - 2.973.264.300 € mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (aus D1): <i>Sekundärpräventionspatienten</i> 899.893.381 € - 1.277.677.742 € [894.782.157 €; 1.284.978.758 €] <i>ACS-Patienten</i> 478.779.732 € - 906.361.080 €
<i>zVT:</i> Statine (Minimum) – weitere lipidsenkende Therapie in Kombination mit Statinen (Maximum)		47,23 € - 2.660,89 €	12.752.100 € - 718.440.300 €
Spanne Jahrestherapiekosten für Teilpopulation D2:			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i>			
Alirocumab + Fibrate (Minimum) – Alirocumab + weitere lipidsenkende Therapie ohne Statine (Maximum)		7.818,30 € - 11.262,04 €	13.682.025 € - 19.708.570 €
<i>zVT:</i> Fibrate (Minimum) – weitere lipidsenkende Therapie ohne Statine (Maximum)		109,50 € - 2.910,84 €	191.625 € - 5.093.970 €
Spanne Jahrestherapiekosten für Teilpopulation D3:			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel:</i>			
Alirocumab (Minimum) – Alirocumab + Apherese ^b + weitere lipidsenkende Therapie ohne Statine (Maximum)		7.708,80 € - 146.386,91 € €	116.079.110 € - 7.672.284.340 €
<i>zVT:</i> Evolocumab (Minimum) – Evolocumab + Apherese ^b + weitere lipidsenkende Therapie ohne Statine (Maximum)		8.507,96 € - 146.562,15 €	128.112.862 € - 7.681.468.844 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
b: Bei Berechnung der oberen Kostengrenze wurden die Apherese-Kosten inkl. Shunt berücksichtigt.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 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.

Bei Alirocumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper mit sehr guter Verträglichkeit. 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 [13]. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der Patienten mit einer Überempfindlichkeit in den Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse widerspiegelt. In den Zulassungsstudien zu Alirocumab waren die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, gering. Auch in der großen Endpunktstudie OUTCOMES, welche in Modul 4D beschrieben wird, war der Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben, mit 3,6 % sehr gering. Geht man von einer vergleichbar hohen Abbruchrate in der klinischen Praxis aus, dann würde sich die GKV-Zielpopulation um etwa 4 % aufgrund von unerwünschten Ereignissen reduzieren.

Im Jahr 2016 wurde die Verordnungsfähigkeit von Alirocumab durch einen Beschluss des G-BA eingeschränkt [30]. So ist Alirocumab nur bei Patienten mit therapierefraktären Verläufen verordnungsfähig, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Dabei kommen nur Patienten mit einer gesicherten vaskulären Erkrankung sowie weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie [31].

Da bei diesen Patienten bereits andere verfügbare lipidsenkende Therapieprinzipien (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher und Cholesterinresorptionshemmer) ausgeschöpft sein müssen, bleibt einzig Evolocumab als Therapiealternative zu Alirocumab. Es ist davon auszugehen, dass Alirocumab einen Anteil von etwa 50 % an der Versorgung dieser eingeschränkten Zielpopulation hat.

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 regelhaft 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.

Mit Vorlage der Endpunktstudie OUTCOMES wurde die Wirksamkeit von Alirocumab hinsichtlich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos belegt (siehe Modul 4D). Somit ist davon auszugehen, dass der Verordnungsanteil der PCSK9-Inhibitoren und somit auch die Zahl der Verordnungen von Alirocumab künftig steigen wird, auch wenn sich diese Entwicklung derzeit nicht konkret prognostizieren lässt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 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: Juni 2018] 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 in der Lauer-Taxe gemeldeten Herstellerabgabepreis [Stand: 01.10.2018]. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis wird auf Basis der Lauer-Taxen-Meldung [Stand: 01.10.2018] angegeben.

Die Preisinformationen für die weiteren Therapieoptionen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe [Stand: 01.10.2018] 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. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH (2010): A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*; 35(2):139-51.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2018): Festbetragsarzneimittel nach § 35b SGB V sortiert nach Arzneimittelname. [Zugriff: 05.10.2018]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbetragee-und-zuzahlungen/arzneimittel-festbetragee/>.
3. BERLIN-CHEMIE (2014): Tioblis® 10 mg/10 mg / 10 mg/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bristol-Myers Squibb (1996): Quantalan® zuckerfrei; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5. Hexal (2018): RosuHEXAL plus Ezetimib 5 mg/10 mg / 20 mg/10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Klinge (2018): Rosuzet 10 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Medical Valley (2015): ROSUVASTATIN AXIROMED 40 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Medical Valley (2016): Atorvastatin AXiromed 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Mylan Healthcare (2004): LIPIDIL 145 ONE®; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Pfizer (1984/1994): Gevilon® 600 mg/900 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 04.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. ratiopharm GmbH (2015): Rosuvastatin-ratiopharm® 5 / 10 / 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Sanofi Genzyme (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Sanofi (2015): Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. STADAPharm (1997): Fenofibrat STADA® 250 mg Hartkapseln, retardiert; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Betapharm Arzneimittel (2018): Ezetimib beta 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Medical Valley (2016): Atorvastatin AXiromed 80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 12.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Mühlbacher AC, Sadler A, Dippel FW, Juhnke C (2018): Treatment Preferences in Germany Differ Among Apheresis Patients with Severe Hypercholesterolemia. *Pharmacoeconomics*; 36(4):477-93.
18. GKV-Spitzenverband (GKV-SV), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2018): Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2019 vom 01. Oktober 2018. [Zugriff: 30.07.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf.
19. Hexal (2011): Atorvastatin HEXAL 80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 636. Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2351/2018-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Evolocumab-D-345.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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: 30.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 17. Mai 2018. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1653/MVV-RL-2018-05-17-iK-2018-08-08.pdf>.
 23. Ramlow A, Vedder K (2012): Praktische Umsetzung der Lipidapherese aus Sicht des Pflegepersonals – Erfahrungen aus dem Apherese Centrum Rostock. Dialyse aktuell; 16(2)(02):110-8.
 24. AMGEN (2015): Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Basics (2014): EZETIMIB BASICS 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 23.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 26. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2018): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 4. Quartal 2018). [Zugriff: 22.10.2018]. URL: www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2018.pdf.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 17.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5211/2018-09-06_AM-RL-XII_Evolocumab_D-345_TrG.pdf.
 28. InEK GmbH (2018): Fallpauschalen-Katalog 2018. [Zugriff: 30.07.2018]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf.
 29. GKV-Spitzenverband (GKV-SV), Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2015): Anlage 1 zum Vertrag nach § 115b Abs. 1 SGB V: Katalog ambulant durchgeführter Operationen und sonstiger stationärer Eingriffe gemäß § 115b SGB V im Krankenhaus. [Zugriff: 30.07.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/AOP_Vertrag_Anlage_1.pdf.
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse, Alirocumab [Zugriff: 06.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Anlage III Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 4. November 2017. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. [Zugriff:

05.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.

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.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation von Alirocumab (Praluent®) [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, Hypothyreose) ausgeschlossen werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Praluent® beträgt 75 mg subkutan einmal alle zwei Wochen. Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist (> 60 %), können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen (monatlich) 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 bis acht Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration untersucht und die Dosis entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Wenn bei Patienten, die einmal alle zwei Wochen mit 75 mg oder einmal alle vier Wochen (monatlich) mit 300 mg behandelt werden, eine zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich ist, kann die Dosierung auf die Maximaldosierung von einmal 150 mg alle zwei Wochen umgestellt werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sich der Patient die Injektion so bald wie möglich verabreichen und danach die Behandlung nach dem ursprünglichen Schema 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

Subkutane Anwendung.

Praluent® wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert.

Bei Gabe der 300-mg-Dosis werden zwei aufeinanderfolgende Injektionen von 150 mg an zwei unterschiedlichen Einstichstellen verabreicht.

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.

Jeder Fertigpen oder jede Fertigspritze²⁴ ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke) 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 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

²⁴ Die Fertigspritzen werden in Deutschland und Österreich nicht in den Verkehr gebracht.

Alirocumab. Verglichen mit einer Alirocumab-Monotherapie, ist die Exposition gegenüber Alirocumab bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen, Ezetimib und Fenofibrat jeweils um 40 %, 15 % bzw. 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. 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. 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 folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Studien und/oder nach Markteinführung bei mit Alirocumab behandelten Patienten berichtet (siehe Tabelle 3-21).

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 Häufigkeit von Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung berichtet wurden, kann nicht ermittelt werden, da sie auf Spontanmeldungen basieren. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird folglich mit „nicht bekannt“ angegeben.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei mit Alirocumab behandelten Patienten

Systemorganklasse	Häufig	Selten	Nicht bekannt
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**		grippeartige Erkrankung
*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.

Studie mit Dosierung alle vier Wochen

Das Sicherheitsprofil von Patienten, die mit einem Dosierungsschema von 300 mg alle vier Wochen (monatlich) behandelt wurden, war mit dem für das klinische Studienprogramm mit einem zweiwöchigen Dosierungsschema beschriebenen Sicherheitsprofil vergleichbar, mit Ausnahme eines häufigeren Auftretens von Reaktionen an der Einstichstelle. Insgesamt wurden lokale Reaktionen an der Einstichstelle mit einer Häufigkeit von 16,6 % in der Behandlungsgruppe 300 mg einmal alle vier Wochen und 7,9 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Patienten in der Behandlungsgruppe 300 mg Alirocumab alle vier Wochen erhielten alternierend Placebo-Injektionen, um die Verblindung im Hinblick auf die Häufigkeit der Injektionen aufrechtzuerhalten. Bei Ausschluss der Reaktionen an der Einstichstelle, die nach Verabreichung der Placebo-Injektionen auftraten, betrug die Häufigkeit dieser Reaktionen 11,8 %. Die Abbruchrate aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle betrug 0,7 % in der Behandlungsgruppe einmal 300 mg alle vier Wochen und 0 % in der Placebo-Gruppe.

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

In kontrollierten Studien mit Dosierungsintervall alle zwei Wochen 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.

In der Studie zur Dosierung alle vier Wochen hatten 113 von 458 (24,7 %) mit 300 mg alle vier Wochen/150 mg alle zwei Wochen behandelten Patienten zwei aufeinanderfolgende

berechnete LDL-C-Werte < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l) und 45 von 458 Patienten (9,8 %) zwei aufeinanderfolgende berechnete LDL-C-Werte von < 15 mg/dl ($< 0,39$ mmol/l).

Immunogenität/Anti-Drug-Antikörper (ADA)

In Phase-III-Studien zeigten 4,8 % der mit Alirocumab 75 mg und/oder 150 mg alle zwei Wochen behandelten Patienten nach Beginn der Behandlung eine 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.

In der Studie zur Dosierung alle vier Wochen zeigten 4,7 % der mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen/150 mg alle zwei Wochen behandelten Patienten eine ADA-Reaktion im Vergleich zu 2,6 % der mit Placebo behandelten Patienten. In dieser Studie hatten mit Alirocumab behandelte Patienten, die ADA entwickelten, im Vergleich zu Patienten, die keine ADA entwickelten, eine geringere Häufigkeit von Reaktionen an der Einstichstelle (8,6 % versus 16,2 %). 0,4 % der mit Alirocumab 300 mg einmal alle vier Wochen/150 mg alle zwei Wochen behandelten Patienten entwickelten mindestens einmalig neutralisierende Antikörper (NAb), ohne dass dabei ein Wirksamkeitsverlust beobachtet wurde. Bei den mit Placebo behandelten Patienten wurden keine neutralisierenden Antikörper beobachtet.

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 der EPAR-Produktinformation 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 (Praluent®) enthält keinen Anhang IV.

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 an die qualitätsgesicherte Anwendung.

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 EPAR [3]:

Tabelle 3-22: 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 einen sehr geringen LDL-C-Wert, d.h. kleiner als 25 mg/dl (0.65 mmol/L))	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/chronischen Hepatitis C Virus-Trägern	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.

Für die Angaben der obenstehenden Abschnitte wurden folgende Informationsquellen zugrunde gelegt:

- Fachinformation zu Alirocumab (Praluent®)
- Anhänge zum EPAR von Alirocumab (Praluent®)
- *Risk Management Plan* (RMP) von Alirocumab (Praluent®)

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 (2015): Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2015): Praluent: EPAR - Product Information (last updated 10/09/2018). [Zugriff: 05.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/praluent-epar-product-information_en.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA) (2015): Praluent: EPAR - Public Assessment Report. [Zugriff: 05.10.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/praluent-epar-public-assessment-report_en.pdf.