

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 3B

*Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren
mit einer familiären homozygoten Hypercholesterinämie
(HoFH)*

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

Stand: 21.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Prävalenz und Inzidenz der HoFH in Deutschland.....	29
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Übersicht über die einzelnen Preiskomponenten	67
Tabelle 3-9: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für Lipidapherese.....	70
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-14: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr	84
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	99
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	100
Tabelle 3-17: Laufende und geplante Studien zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten – Kategorie drei	101
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Atherosklerotische Prozesse als Folge erhöhter LDL-C-Werte	15
Abbildung 3-2: Reduktion des vaskulären Risikos und Vermeidung vaskulärer Ereignisse infolge der Senkung des LDL-C-Wertes.....	17
Abbildung 3-3: Log-lineare Assoziation pro Einheitsänderung zwischen dem LDL-C und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aus Meta-Analysen, Mendelschen Randomisierungsstudien, prospektiven epidemiologischen Kohortenstudien und randomisierten kontrollierten Studien (RCT)	18
Abbildung 3-4: Zusammenhang zwischen Alter und kumulativer LDL-C-Exposition.....	20
Abbildung 3-5: Kumulatives koronar-ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit des Beginns der lipidsenkenden Therapie bei FH- Patienten	21
Abbildung 3-6: Herleitung der Zielpopulation von Evolocumab (Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH).....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen-Verband
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
ApoB	Apolipoprotein B
AUC	Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DDD	Defined Daily Dose
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
EAS	European Atherosclerosis Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKK	Ersatzkrankenkassen
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLAR	Deutsches Lipidaphereseregister (German Lipoprotein Apheresis Registry)
GOP	Gebührenordnungsposition
HDL-C	High-density Lipoprotein Cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HELP	Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IKK	Innungskrankenkasse
IU	International Unit

Abkürzung	Bedeutung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Krankenkasse
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low-density Lipoprotein
LDL-C	Low-density Lipoprotein Cholesterin
LDL-R	Low-density Lipoprotein Rezeptor
LKK	Landwirtschaftliche Krankenkasse
OLE	Open-label Extension
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PZN	Pharmazentralnummer
q. m.	Monatlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
s. c.	Subkutan
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2
SGB	Sozialgesetzbuch
VOE	Verordnungseinschränkung
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Die Nutzenbewertung umfasst zwei Erweiterungen der Anwendungsgebiete (AWG) zu Evolocumab (Repatha®) bei pädiatrischen Patienten:

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

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

bzw. „Repatha wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.“ [Amgen 2021a].

Die relevanten Patientenpopulationen im Rahmen der Nutzenbewertung sind:

- Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren (**AWG A**)
- Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) im Alter von 10 und 11 Jahren (**AWG B**)

Im vorliegenden **AWG B** wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, auf Grundlage der relevanten einarmigen Zulassungsstudie (HAUSER-OLE) dargestellt. Die Studie HAUSER-OLE umfasst Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft worden sind [Amgen 2021b].

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 11. März 2021 statt (Beratungsanforderung 2020-B-393). Für die relevante Zielpopulation im AWG B hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die folgende ZVT bestimmt [G-BA 2021]:

B) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren

b1) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.

b2) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Der Festlegung des G-BA hinsichtlich der ZVT wird gefolgt. Hervorzuheben ist, dass für die Einstufung der medikamentösen Therapie als „maximal tolerierbar“ bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung des behandelnden Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend ist.

Für die Behandlung von Kindern ist weder in den zugehörigen Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert [CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Mach 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, DGK 2019], sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Weiterhin wird eine Therapieeskalation bei Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen, insbesondere in der Wachstumsphase sowie der Pubertät, für gewöhnlich nicht konsequent umgesetzt. Die Auswirkungen der zugelassenen Statine auf die körperliche Entwicklung von Kindern, vor allem vor und in der Pubertät, sind noch nicht ausreichend untersucht. So sollte der behandelnde Arzt den Nutzen einer Anwendung von Statinen sorgfältig gegen die Risiken, insbesondere etwaige Späteffekte, abwägen [Lamaida 2013, Vuorio 2019]. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann.

Da also bei Kindern die Kriterien zur Therapieeskalation innerhalb der Wirkklassen fehlen, entspricht eine stabile, patientenindividuell optimierte Therapie der adäquaten Umsetzung der ZVT.

Für das vorliegende AWG B liegen auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie HAUSER-OLE ausschließlich Daten für Patienten mit einer HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren vor, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Dies entspricht Patientenpopulation b1), gemäß Niederschrift des G-BA.

Für Patienten mit einer HoFH im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, entsprechend Patientenpopulation b2) gemäß Niederschrift des G-BA, liegen keine Daten vor.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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.

Die Angaben im Abschnitt 3.1 basieren auf der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2020-B-393) mit dem G-BA.

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. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.12.2021]. 2021a.

2. Amgen. Clinical Study Report: Open-label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for low-density lipoprotein (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) HAUSER-OLE (Final Analysis). Stand: 25.10.2021. 2021b.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-393. Stand: 12.05.2021. 2021.
4. CHEPLAPHARM Arzneimittel. Quantalan® zuckerfrei: Fachinformation [online]. Stand: 10.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.
5. Elpen Pharmaceutical. ROSUVASTATIN-ELPEN 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021.
6. ALIUD PHARMA®. Atorvastatin AL Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.
7. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188.
8. Holsten Pharma. Pravastatin Holsten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.12.2021]. 2019.
9. Ratiopharm. Ezetimib-ratiopharm® 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021a.
10. Ratiopharm. Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm® Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021b.
11. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). ESC/EAS Pocket Guidelines. Version 2019. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien [online]. Stand: 2019. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien.pdf [Zugriff: 28.09.2021]. 2019.
12. Lamaida, N., Capuano, E., Pinto, L., Capuano, E., Capuano, R. et al. The safety of statins in children. Acta paediatr. 2013; 102(9): 857-862.
13. Vuorio, A., Kuoppala, J., Kovanen, P. T., Humphries, S. E., Tonstad, S. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia (Review) [online]. Stand: 2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006401.pub5/full> [Zugriff: 19.10.2021]. 2019.

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.

Familiäre Hypercholesterinämie

Das AWG B stellt eine Erweiterung der bereits zugelassenen Anwendung von Evolocumab bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit HoFH dar. Neu ist die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 und 11 Jahren mit HoFH [Amgen 2021a].

Bei Störungen des Lipidstoffwechsels (Dyslipidämien) werden ätiologisch zunächst primäre und sekundäre Dyslipidämien unterschieden. Während sekundäre Formen durch das Vorliegen anderer Grunderkrankungen (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus Typ II) verursacht und erst im Laufe eines Lebens erworben werden, liegt den primären Formen ein genetischer, hereditärer Stoffwechseldefekt zugrunde. Daher können sekundäre Dyslipidämien häufig durch die Therapie der verursachenden Grunderkrankung kausal behandelt werden. Bei primären Formen ist aufgrund der ursächlichen Gendefekte hingegen keine kausale Therapie möglich, stattdessen ist eine lipidsenkende, symptomatische Therapie erforderlich [AkdÄ 2012, Parhofer 2016].

Bei der primären Hypercholesterinämie werden weiter die nicht-familiäre sowie die familiäre Form unterschieden. Die nicht-familiäre Form ist auf komplexe Interaktionen zwischen mehreren genetischen Faktoren zurückführen (polygene Hypercholesterinämie). Sie ist die häufigste Form der primären Hypercholesterinämie in der ärztlichen Praxis [DGFF 1999, Richter 2003].

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine vorwiegend monogene, hereditär verursachte Lipidstoffwechselstörung und durch ein autosomal dominantes Vererbungsmuster gekennzeichnet. Eine FH führt in einer großen Zahl der Fälle bereits im Kindesalter zu stark erhöhten Low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Werten. Häufigste Ursache ist die Mutation des LDL-Rezeptor-Gens („Low-density Lipoprotein Rezeptor“; LDL-R) mit einem Anteil von über 90 % aller Mutationen. ApoB (Apolipoprotein B)-Mutationen machen etwa 5 % und PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)-Mutationen etwa 1 % der Genmutationen aus. [Nordestgaard 2013, Böttcher 2018]. Die Lebenserwartung von Patienten mit unbehandelter FH im Alter von 18 Jahren ist gegenüber Patienten mit diagnostizierter und behandelter FH im Mittel um 16 Jahre geringer [Schmidt 2020, Ray 2019].

Pathogenetisch werden bei der FH die HoFH und die HeFH unterschieden: Bei der HoFH liegt die Genmutation in beiden Allelen vor, bei der HeFH findet sich die Mutation nur in einem Allel des entsprechenden Chromosomenpaars. Neben der klassischen Form der HoFH mit identischen Mutationen in beiden Allelen der LDL-R, PCSK9 oder ApoB Gene, können bei der HoFH ebenfalls compound Heterozygote mit unterschiedlichen Mutationen auf den zwei Allelen eines Gens sowie in seltenen Fällen auch Doppel-Heterozygote mit Mutationen in zwei ursächlichen Genen beobachtet werden. Bei der HoFH sind die für einen gesunden Fettstoffwechsel notwendigen LDL-R nicht vorhanden oder mehrheitlich funktionsuntüchtig bis hin zum vollständigen Ausfall der LDL-R-Funktion bei sogenannten „Null-Mutationen“. Bei Patienten mit HeFH liegen nur etwa 50 % der für einen Abbau von LDL-Partikeln bei einem gesunden Fettstoffwechsel erforderlichen LDL-R vor [Avis 2007, Spranger 2020, Casula 2020].

Klinisch manifestiert sich die FH aufgrund unzureichender (HeFH) bzw. nahezu vollständig fehlender (HoFH) Aufnahme des LDL-C aus dem Blut in erster Linie in extrem erhöhten LDL-C-Werten [Goldberg 2011, Hopkins 2011]. Ursächlich hierfür ist der erhebliche Funktionsverlust der LDL-Rezeptoren bis hin zum vollständigen Ausfall der LDL-R-Funktion bei der sogenannten „Null-Mutation“. Somit ist bei Patienten mit HoFH eine physiologisch relevante Aufnahme des LDL-C aus dem Blut nur mehr sehr begrenzt möglich. Die Patienten besitzen aber noch immer eine residuale LDL-C-Rezeptorfunktion, welche die Basis einer wirkungsvollen PCSK9-Blockade, dem Wirkprinzip von Evolocumab, darstellt. Patienten mit HoFH weisen bereits bei Geburt etwa sechs- bis 10-fach erhöhte LDL-C-Werte auf [Koletzko 1996, Cuchel 2014, Alves 2020].

Im weiteren Verlauf führt der hereditäre, erhebliche Rückgang, bis hin zum nahezu vollständigen Verlust der LDL-C-Rezeptorfunktion zu einer dauerhaft erhöhten LDL-C Exposition, welche deutlich früher ein pathogenes Niveau erreicht als bei gesunden Patienten oder auch bei Patienten mit HeFH. In Folge dieser anhaltend hohen LDL-C-Werte kommt es sehr häufig frühzeitig zu atherosklerotischen Prozessen. Bereits vor dem 20. Lebensjahr liegt bei Patienten mit HoFH häufig eine manifeste Atherosklerose vor [Schöb 2018]. Unbehandelt führt eine HoFH in vielen Fällen bereits vor dem 20. Lebensjahr zum Tod, wobei kardiale Ereignisse, bis hin zu tödlichen Herzinfarkten, bereits in frühester Kindheit auftreten können [Nordestgaard 2013, Schmidt 2020, Koletzko 1996, Klose 2014]. Eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos und damit eine Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse kann für diese Patienten nur durch eine frühestmögliche und intensive Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden. [Nordestgaard 2013, Schmidt 2020, Koletzko 1996, Schöb 2018, Klose 2014, Goldstein 1987].

Basisdiagnostik und Häufigkeit der familiären Hypercholesterinämie

Fettstoffwechselstörungen werden bei Kindern und bei erwachsenen Patienten anhand einer Eigen-, Familienanamnese und körperlichen Untersuchungen sowie durch Laboruntersuchungen (z. B. Bluttest der Lipidparameter) diagnostiziert [Schmidt 2020, Schöb 2018, Lauber-Biason 2017, Dietrich 2009]. Bei der Blutanalyse werden die unterschiedlichen Lipoproteine (Gesamtcholesterin, LDL-C, High-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) und

Triglyzeride sowie ApoB) gemessen und bestimmt [Schmidt 2020, Mach 2020, Wiegman 2015, DGK 2019].

Ein LDL-C-Wert von ≥ 190 mg / dl (≥ 5 mmol / l) gilt bei Erwachsenen als Verdachtsfall für das Vorliegen einer FH. Bei Kindern liegt der Schwellenwert mit ≥ 150 mg / dl (≥ 4 mmol / l) deutlich niedriger [Schmidt 2020, Mach 2020, Wiegman 2015, DGK 2019]. Für die weitere Diagnosesicherung spielen gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) bzw. der European Society of Cardiology (ESC) / European Atherosclerosis Society (EAS) die erhöhten LDL-C-Werte zusammen mit einer familiären Vorgeschichte an erhöhten LDL-C-Werten oder einer frühzeitigen Koronaren Herzkrankheit (KHK) eine entscheidende Rolle. Bei Kindern mit familiärer Vorgeschichte hoher Cholesterinwerte oder einer frühzeitigen KHK wird eine FH bei einem LDL-C-Wert von ≥ 150 mg/dl (≥ 4 mmol/l) als bestätigt angesehen. Liegt bei einem Elternteil ein genetischer Defekt vor, sinkt der Schwellenwert für die klinische Diagnose einer FH auf einen LDL-C-Wert ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,5$ mmol/l). Konfirmatorisch für die Diagnose einer FH ist ein positiver Test des Vorliegens eines mutierten monogen vererbten Gens [Nordestgaard 2013, Schmidt 2020, Schöb 2018, Mach 2020, DGK 2019]. Das klinische Bild bei einer HoFH ist unter anderem durch Gesamtcholesterinwerte > 500 mg/dl (> 13 mmol/l) gekennzeichnet [Mach 2020].

Angesichts der kausalen Rolle des frühzeitigen Erreichens pathogener kumulativer LDL-C-Werte für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist die frühe und konsequente Behandlung der HoFH entscheidend. Die medikamentöse Behandlung erfolgt mit dem primärpräventiven Ziel einer Reduktion der bereits im Kindesalter pathologisch erhöhten LDL-C-Werte. Damit kann die Plaquelast niedrig gehalten werden und das Risiko für spätere Infarkte und Schlaganfälle wird erheblich reduziert [Dietrich 2009, Gould 2007, Gao 2014, Goldstein 2015, Catapano 2016].

LDL-C als wesentliches Risiko für Atherosklerose und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine systemische, chronisch progrediente Erkrankung, die sich durch das Vorhandensein verschiedener Risikofaktoren oder aufgrund einer genetischen Disposition, über einen längeren Zeitraum hinweg manifestiert. Atherosklerotische Gefäßveränderungen können prinzipiell in jeder Arterie des Körpers auftreten. Diese Prozesse verlaufen zunächst asymptomatisch, ihr Schweregrad hängt vom LDL-C-Wert und dem Ausmaß der Ablagerungen in den Blutgefäßwänden ab [Dopheide 2020].

Der wesentliche kausale Faktor für die Entwicklung atherosklerotischer Prozesse sind chronisch erhöhte Plasmaspiegel an oxidativ modifiziertem LDL-C [Schmidt 2020, Klose 2014, Libby 2002a, Ross 1999, NCEP 2002]. Gemäß derzeitiger Erkenntnislage migriert LDL-C in einem frühen Stadium der Atherosklerose in die Intima der Blutgefäße, in der das aggregierte LDL-C durch oxidative oder enzymatische Aktivitäten im extrazellulären Raum modifiziert und anschließend durch eingewanderte und zu Makrophagen differenzierte Monozyten phagozytiert wird. Eine Übersättigung der Makrophagen mit LDL-C führt zur

Bildung von Schaumzellen, welche das Auftreten initialer Läsionen (Fatty acid streaks) begünstigen (Abbildung 3-1) [Libby 2002a, Williams 1995, Allahverdian 2012].

Einwandernde glatte Muskelzellen sekretieren eine extrazelluläre Matrix, die für eine erhöhte Aggregation atherogener Lipoproteine sorgt. Monozyten und T-Zellen induzieren daraufhin chronische Entzündungsprozesse. Mit dem Absterben der Schaumzellen entsteht eine vulnerable Plaque aus zellulärem Debris und kristallinem Cholesterin (Lipid Core), der daraufhin einen nekrotischen Kern bildet. Dies führt langfristig zu einer Gefäßverengung (Stenose), bei der je nach Plaquegröße die Gefäße auch vollständig verschlossen werden können. Weiterhin kann es zu einer Plaqueruptur kommen, infolge derer durch die Blutgerinnung die Bildung eines Thrombus induziert wird, welcher ebenfalls zum Verschluss des Gefäßes führen kann. Sofern die Plaque nicht aufbricht, wird die Läsion zu einer klinisch obstruktiven Erkrankung, bei der sich die Gefäße aufgrund der entstehenden Verhärtung verengen [Libby 2002a, Rader 2008]. Die Größe des Lipid Cores, des zentralen nekrotischen Lipidherds, ist positiv mit dem Rupturrisiko assoziiert und hat einen destabilisierenden Einfluss auf die Dicke der fibrösen Kappe (Abbildung 3-1) [Ohayon 2008, Kataoka 2015].

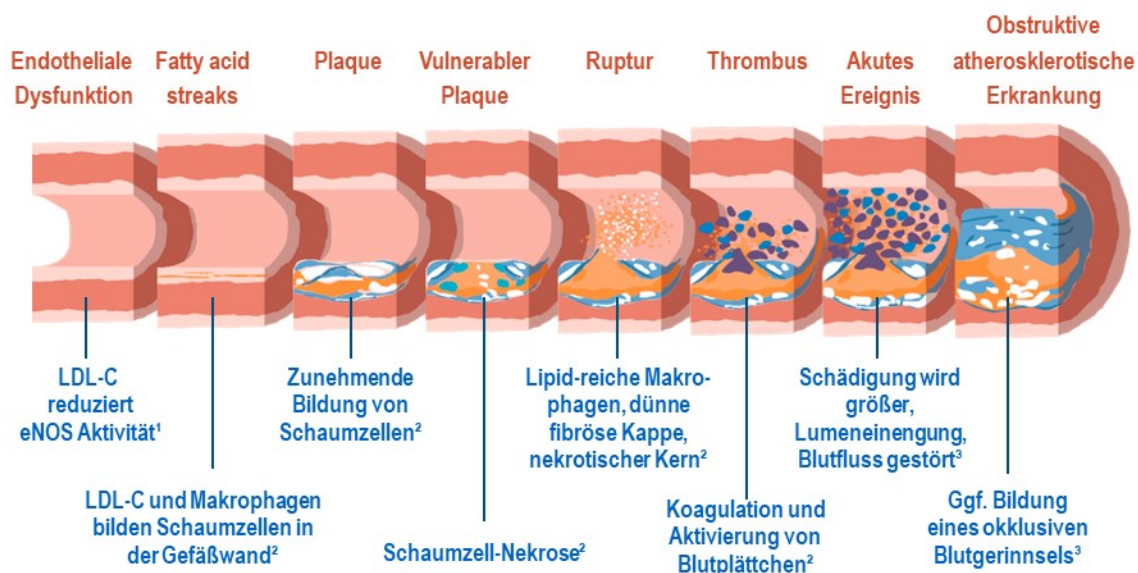


Abbildung 3-1: Atherosklerotische Prozesse als Folge erhöhter LDL-C-Werte

Quellen: 1 [Davignon 2004], 2 [Glass 2001], 3 [Libby 2002b]; eigene Darstellung

Anhaltend erhöhte LDL-C-Werte führen zu rasch fortschreitender Atherosklerose [Dietrich 2009, Mach 2020]. Die Atherosklerose ist als chronische arterielle Gefäßkrankheit wiederum eine der Hauptursachen für vaskuläre Erkrankungen und geht, v. a. bei polyvaskulärem Gefäßbefall, mit einem stark erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher [Bhatt 2010, Herrington 2016]. Im Speziellen führt die Atherosklerose zu einem erhöhten Risiko für Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (Myokardinfarkt) oder des Gehirns (Schlaganfall) sowie zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie der KHK oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) [Libby 2002a, Ross 1999, NCEP 2002, Rader 2008, Grundy 2004, Hansson 2005, Francis 2011, Jüni 2012].

Der in Abbildung 3-1 dargestellte Prozess wird bei Patienten mit hereditären Formen, anders als bei einer erworbenen Dyslipidämie, bereits in den ersten Lebensdekaden durchlaufen. Kinder können also bei sehr hohem LDL-C einen voll ausgeprägten Phänotyp (in zeitlich akzelerierter Abfolge) der Atherosklerose mit hoher Rupturwahrscheinlichkeit der Plaqueareale entwickeln. Aufgrund des damit frühzeitigen Erreichens einer pathogenen kumulativen LDL-C-Exposition können bei Patienten mit HoFH kardiale Ereignisse, bis hin zu tödlichen Herzinfarkten, bereits in frühester Kindheit auftreten [Schmidt 2020, Koletzko 1996, Klose 2014].

LDL-C ist der Hauptfaktor für die Entstehung atherosklerotischer Prozesse und damit für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Eine Vielzahl methodisch hochqualitativer klinischer und genetischer Studien belegen den kausalen Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-C-Werten und atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen sowie Ereignissen [Mach 2020, Wiegman 2015, Gould 2007, Catapano 2016, CTT 2005, Cannon 2006, Genser 2006, Prospective Studies Collaboration. 2007, Briel 2009, CTT 2010, Mora 2010, Ribeiro 2013, Lv 2014, Silverman 2016, Vanuzzo 2011, Braamskamp 2016, CTT 2008, Ference 2017, Ference 2015]. Diese Zusammenhänge sind auf Kinder übertragbar.

Durch eine Reduktion der LDL-C-Werte können atherosklerotische Prozesse verlangsamt oder möglicherweise gestoppt werden. Dies resultiert in einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [Nicholls 2011, Nissen 2006]. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos konnte bislang für kein anderes Lipoprotein so eindeutig gezeigt werden. In Abbildung 3-2 werden die aufgrund einer Senkung der LDL-C-Werte um 1, 1,5 und 2 mmol/L vermeidbaren kardiovaskulären Ereignisse bei erwachsenen Patienten verschiedener Risikoklassen (definiert mittels des 5-Jahres-Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis) dargestellt [Mach 2020, CTT 2012].

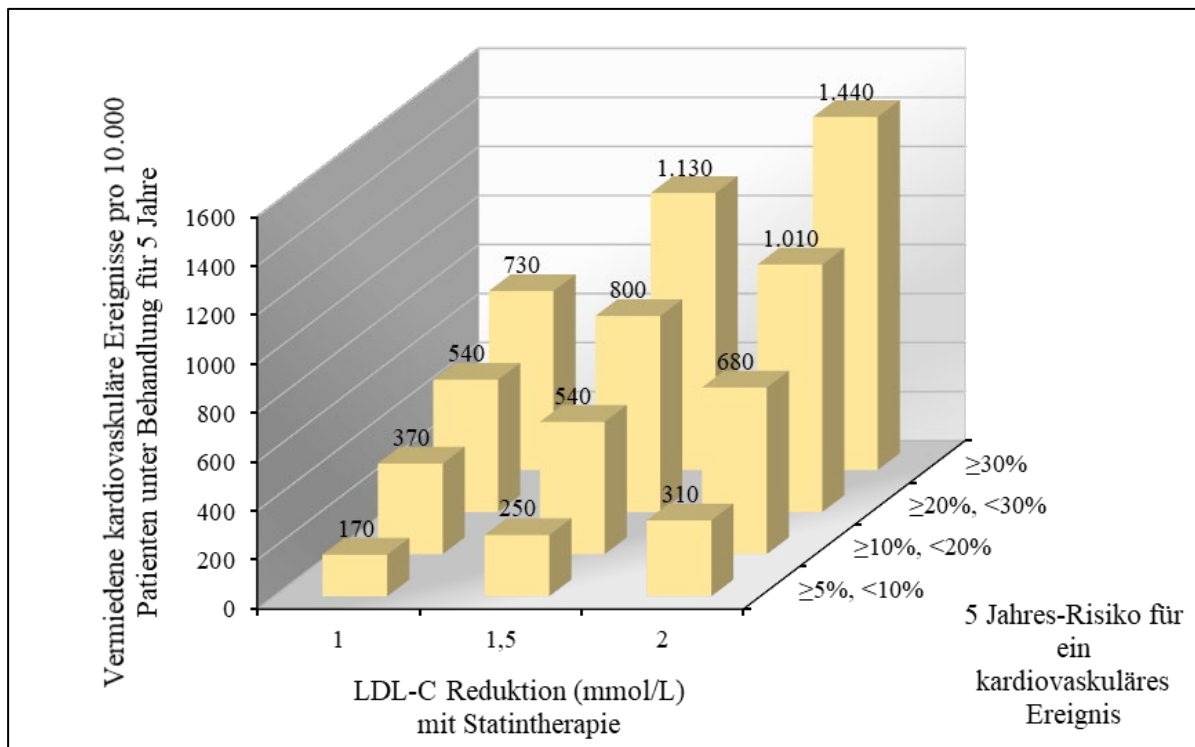


Abbildung 3-2: Reduktion des vaskulären Risikos und Vermeidung vaskulärer Ereignisse infolge der Senkung des LDL-C-Wertes

Quelle: [Mach 2020, CTT 2012]; eigene Darstellung

Dabei erwies sich die Reduktion des kardiovaskulären Risikos als unabhängig von der Art der zur Lipidsenkung eingesetzten Maßnahme. Das bedeutet, dass die Risikoreduktion nicht von möglichen Klasseneffekten wie z. B. einer möglichen Pleiotropie der Statine abhängt, sondern dass eine kausale Assoziation zwischen anhaltend hohen LDL-C-Werten und der Entstehung atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen besteht (Abbildung 3-3) [Goldstein 2015, Ference 2017].

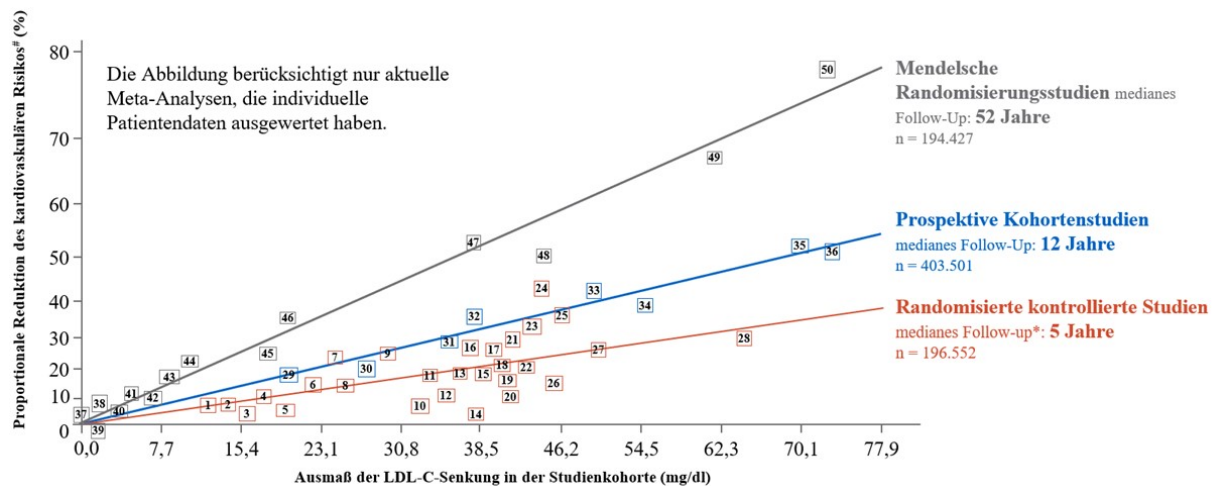


Abbildung 3-3: Log-lineare Assoziation pro Einheitsänderung zwischen dem LDL-C und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aus Meta-Analysen, Mendelschen Randomisierungsstudien, prospektiven epidemiologischen Kohortenstudien und randomisierten kontrollierten Studien (RCT)

* Der Follow-up-Zeitraum bei den RCT bezieht sich auf die Dauer der lipidsenkenden Therapie gemäß des Studienprotokolls (Zeitspanne zwischen erster und letzter Anwendung oder bis zum "Loss-to-Follow-up").

Die proportionale Risikoreduktion wurde aus den Odds Ratios (in Mendelschen Randomisierungsstudien) bzw. aus den Hazard Ratios (in prospektiven Kohortenstudien und in randomisierten kontrollierten Studien) berechnet.

1 A to Z, 2 GISSI-P, 3 SEARCH, 4 IMPROVE-IT, 5 ALLHAT-LLT, 6 IDEAL, 7 TNT, 8 PROVE-IT, 9 MEGA, 10 ALERT, 11 SHARP, 12 4D, 13 LIPS, 14 AURORA, 15 ASPEN, 16 AFCAPS/TEXCAPS, 17 HOPE-3, 18 CARE, 19 PILID, 20 PROSPER, 21 WOSCOPS, 22 POST-CABG, 23 ASCOT-LLT, 24 JUPITER, 25 CARDS, 26 ALLIANCE, 27 HSP, 28 4S, 29 ERFC Q2, 30 CHGN Q2, 31 ERFC Q3, 32 CHGN Q3, 33 ERFC Q4, 34 CHGN Q4, 35 CHGN Q5, 36 ERFC Q5, 37 NPCIL1, 38 ABCG5/G8, 39 PCSK9, 40 HMGCR, 41 APOB, 42 SORT1, 43 LDLR, 44 APOE, 45 PCSK9 46L, 46 LDL GRS, 47 LDL GRS, 48 APOB (FH), 49 LDLR (rs200238879), 50 LDLR (FH).

Quelle: [Ference 2017]; eigene Darstellung

In den berücksichtigten Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Spiegel und harten kardiovaskulären Endpunkten untersucht (z. B. kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) [Ference 2017].

Die Mendelschen Randomisierungsstudien identifizieren zunächst einen genetischen Marker, dessen zufälliges Vorliegen den einzigen Unterschied zwischen den Studienteilnehmern darstellt (Mendelsche Randomisierung) und der eindeutig und spezifisch mit dem Auftreten eines vermuteten Risikofaktors (LDL-C-Wert) assoziiert ist. Im zweiten Schritt wird die Assoziation zwischen Genmarker und dem relevanten Endpunkt (kardiovaskuläre Ereignisse) untersucht. Liegt auch hier eine eindeutige und spezifische Assoziation vor, so kann der vermutete Risikofaktor (LDL-C-Wert) transitiv als kausaler Risikofaktor für das Auftreten des relevanten Endpunktes (kardiovaskuläre Ereignisse) eingestuft werden. Dabei nur besteht ein geringes Verzerrungspotenzial durch unbekannte Einflussgrößen (Confounder) und die datenbankbasierte Methodik ermöglicht lange Nachbeobachtungszeiten [Ference 2017, Katzmann 2019].

Der konstante Anstieg aller drei Kurven über die Länge der Nachbeobachtungszeit hinweg zeigt, auf Basis unterschiedlicher Evidenztypen, dass der LDL-C-Wert sowohl eine kausale als

auch eine kumulative Wirkung auf das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat. Die höchste Risikoreduktion pro Senkung des LDL-C-Wertes zeigt sich aufgrund der vorliegenden Langzeitdaten und der Expositionsdauer des erhöhten LDL-C bei den Mendelschen Randomisierungsstudien.

Zusammenfassend ist eine langfristige und früh einsetzende größtmögliche Senkung des LDL-C-Wertes das Primärziel der Therapie bei genetisch bedingt erhöhten LDL-C-Werten. Dies gilt unabhängig vom Alter des Patienten. Der positive Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer LDL-C-Senkung und der proportionalen Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist durch eine Vielzahl klinischer Studien belegt. Wie aktuelle Auswertungen zur FOURIER-Studie zeigen, schwächt sich dieser Zusammenhang mit zunehmender Senkung der LDL-C-Werte nicht ab und gilt auch bei einer Senkung auf $< 40 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,0 \text{ mmol/l}$) weiter [Marston 2021]. Dementsprechend empfehlen nationale wie internationale Therapieleitlinien auch bei pädiatrischen Patienten eine lipidsenkende Therapie [Mach 2020, DGK 2019, SIGN 2017, Watts 2015, Jellinger 2017, Grundy 2019]. Auch seitens der Fachgesellschaften und klinischen Experten ist die Senkung des LDL-C-Wertes als zentrales Therapieziel zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse anerkannt [Mach 2020, G-BA 2021].

Kennzeichen der familiären Hypercholesterinämie: Ab Geburt erhöhte LDL-C-Plasmaspiegel

Ein Hauptmerkmal der FH ist ein ab Geburt anhaltend erhöhter LDL-C-Wert, d. h. das Vorliegen des kausalen behandelbaren Risikofaktors für Entstehung und Fortschreiten der Atherosklerose und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [Mach 2020, Ference 2017, G-BA 2021, Schaefer 2007, Forbes 2016, Nicholls 2010]. Bei einer unbehandelten FH ist, unabhängig von der Ausprägung, bereits während der Kindheit eine fortschreitende Verengung der Blutgefäße zu beobachten [Böttcher 2018, Avis 2007, Dietrich 2009].

Im Gegensatz zur HeFH, bei der die LDL-C-Rezeptorfunktion noch teilweise erhalten ist, fehlt diese bei Patienten mit HoFH nahezu vollständig. Infolgedessen können bei der HoFH LDL-C-Werte von 400 mg/dl bis über 1.000 mg/dl auftreten (10 mmol/l bis $> 25 \text{ mmol/l}$) – der Schwellenwert für den Verdachtsfall einer FH liegt bei Kindern bei $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 4 \text{ mmol/l}$) [Schmidt 2020, DGK 2019].

Patienten mit HoFH erreichen die für das Entstehen einer KHK maßgebliche kumulative LDL-C-Exposition von etwa 6.200 mg/dl (160 mmol/l) erheblich früher als Patienten mit HeFH oder mit einer nicht-familiären Form. Während Patienten mit HeFH diesen Schwellenwert mit ungefähr 35 Jahren erreichen und Patienten mit nicht-familiärer Hypercholesterinämie mit durchschnittlich 55 Jahren, so ist dies bei Patienten mit HoFH aufgrund der von Geburt an erhöhten LDL-C-Plasmaspiegel bereits im Kindesalter, mit etwa 12,5 Jahren, der Fall (Abbildung 3-4). [Nordestgaard 2013, Schmidt 2020, Koletzko 1996, Schöb 2018, Dietrich 2009].

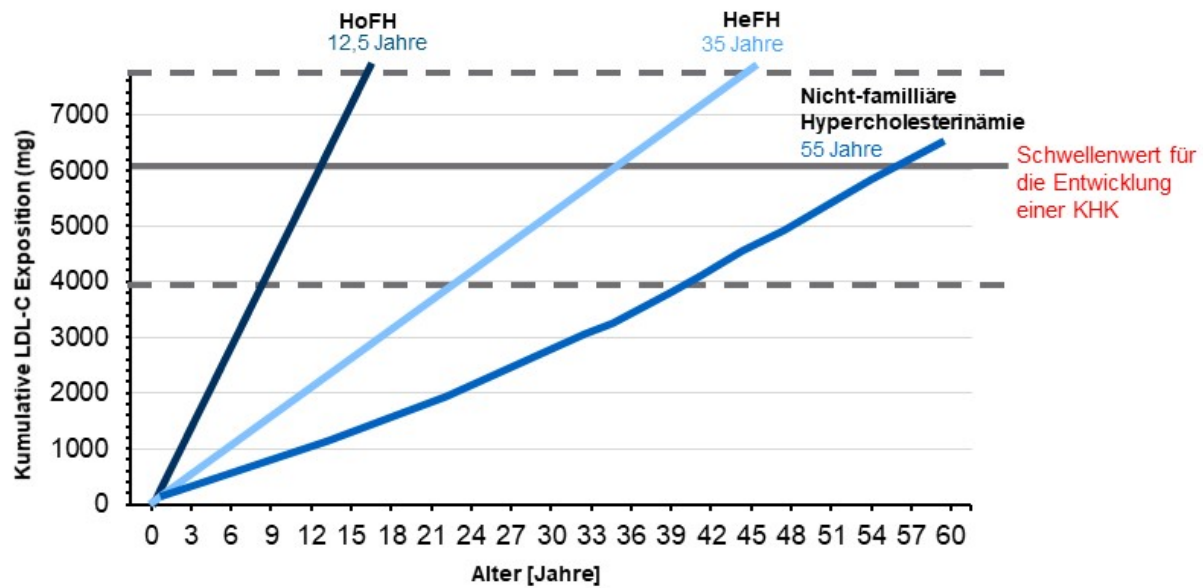


Abbildung 3-4: Zusammenhang zwischen Alter und kumulativer LDL-C-Exposition

Quelle: [Nordestgaard 2013]; eigene Darstellung

Dabei sinkt das kardiovaskuläre Risiko nicht nur umso mehr, je stärker die LDL-C-Werte reduziert werden (Abbildung 3-2). Neben dem Ausmaß der Senkung ist auch der Zeitpunkt, zu dem die Behandlung initiiert wird, von Bedeutung. Wiegmann et al. (2015) berichten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens (koronare Ereignisse) zwischen FH-Patienten, deren Behandlung bereits im Kindesalter initiiert wurde ($n = 214$), gegenüber deren Eltern, bei welchen die Therapie erst im Erwachsenenalter begann ($n = 156$) (Abbildung 3-5) [Wiegman 2015].

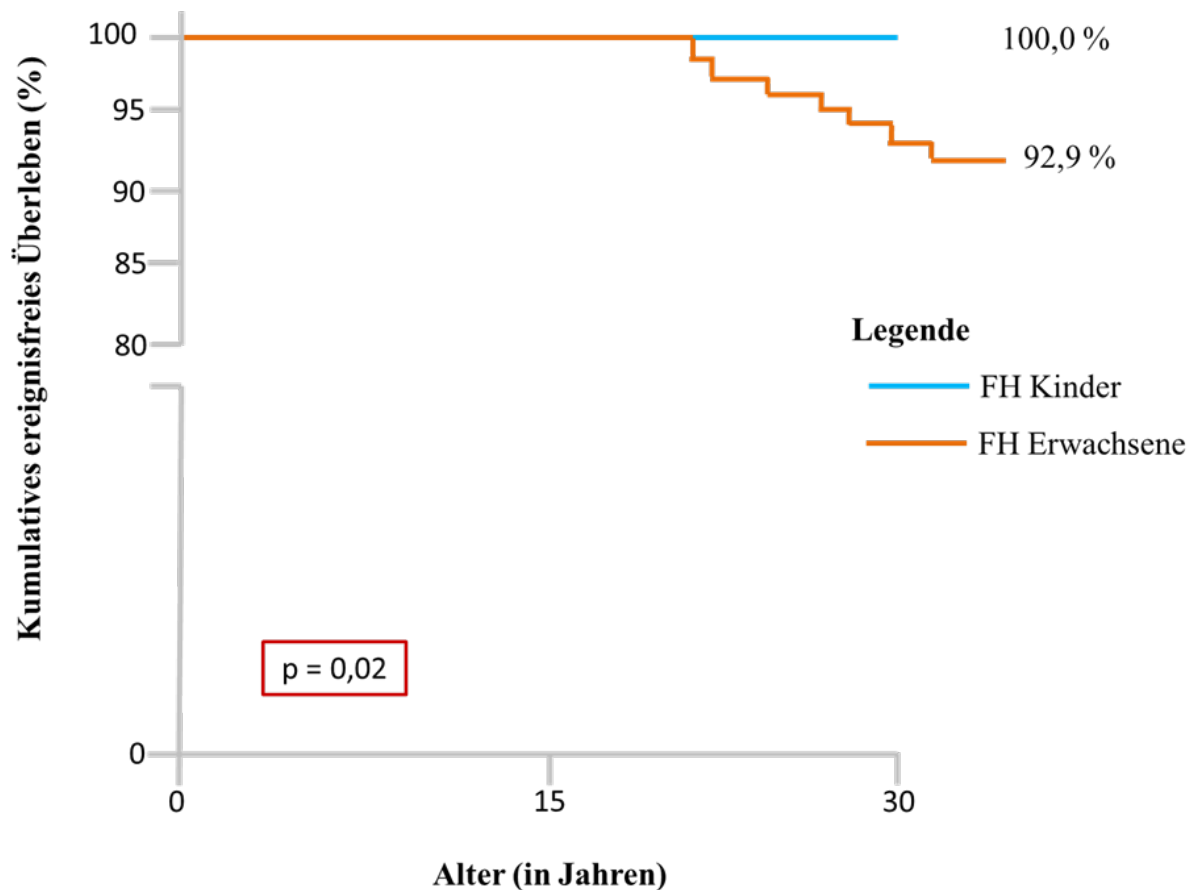


Abbildung 3-5: Kumulatives koronar-ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit des Beginns der lipidsenkenden Therapie bei FH- Patienten

Quelle: [Wiegman 2015]; eigene Darstellung

Dementsprechend empfehlen nationale wie internationale Therapieleitlinien auch bei pädiatrischen Patienten eine lipidsenkende Behandlung [Mach 2020, DGK 2019, SIGN 2017, Watts 2015, Jellinger 2017, Grundy 2019]. So wird z. B. in den Leitlinien der DGK bzw. der ESC / EAS empfohlen, bei Kindern mit FH ab einem Alter von acht bis 10 Jahren mit einer Statin-Behandlung zu beginnen [Mach 2020, DGK 2019]. Dies wird auch durch aktuelle Aussagen klinischer Experten in Deutschland so bestätigt [G-BA 2021].

Wie dargestellt ist die Reduktion des kardiovaskulären Risikos substanzunabhängig mit der Verringerung der LDL-C-Werte verknüpft (Abbildung 3-3). Daraus resultiert unmittelbar die frühzeitige und konsequente Reduktion des LDL-C-Wertes als wesentliches, patienten-relevantes Therapieziel, um die Akkumulation der LDL-C-Werte hin zu einem pathogenen Level – vor allem bei pädiatrischen Patienten – zu verhindern oder zumindest zu verzögern, und damit kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen und kardiovaskuläre Ereignisse zu vermeiden [Wiegman 2015, Braamskamp 2016].

Jedoch werden die LDL-C-Zielwerte mit den aktuell verfügbaren medikamentösen Therapien nicht durchgängig erreicht – auch bei Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen. Dies gilt aufgrund des nahezu vollständigen Fehlens der LDL-C-Rezeptorfunktion insbesondere bei

(pädiatrischen) Patienten mit einer HoFH. Für diese Patienten stehen bisher kaum geeignete medikamentöse Therapien zu Verfügung, so dass ein hohes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse verbleibt. Eine Behandlung mittels Lipidapherese stellt die „ultima ratio“ dar, belastet als extrakorporale Behandlung die Lebensqualität der (pädiatrischen) Patienten jedoch erheblich stärker als medikamentöse Therapieoptionen.

Die hohe Vulnerabilität von Patienten mit FH zeigt sich auch aktuell an der besonderen Gefährdung dieser Patienten bei einer Infektion mit dem Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Virus (Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infektion). In Folge einer COVID-19 Infektion kann es zu einer generellen Entzündung von Endothelzellen aller Gefäße kommen (systemische Endotheliitis). Damit würde eine bestehende Dysfunktion des Endothels, wie sie bei Patienten mit FH aufgrund der ab Geburt bestehenden Hypercholesterinämie besteht, aufgrund der unmittelbaren Virusinfektion und einem möglichen Zytokinfreisetzungssyndrom (Zytokinsturm) bei schweren Verläufen weiter beeinträchtigt. Infolgedessen steigt das Risiko der Entstehung von Mikrothromben und langfristig wird eine weitere Beschleunigung atherosklerotischer Prozesse erwartet, welche bei Patienten mit FH bereits deutlich schneller als bei gesunden Patienten abläuft [Vuorio 2021].

Aktuell liegen zwar noch keine quantitativen Daten vor, um wieviel das Risiko atherosklerotischer Komplikationen bei Patienten mit FH bei einer COVID-19 Infektion erhöht ist. Die oben beschriebenen Prozesse verdeutlichen aber, dass die Pathophysiologie einer COVID-19 Infektion die Einstufung von FH-Patienten als Hochrisikogruppe für COVID-19 assoziierte Komplikationen rechtfertigt und zeigt noch einmal eindrücklich die Notwendigkeit einer frühen und anhaltenden LDL-C Senkung auf [Vuorio 2021].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Im Zuge einer strukturierten Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien und Auswertung der dort ausgesprochenen Empfehlungen ist generell festzustellen, dass gegenwärtig keine umfassenden, sondern nur einzelne, fokussierte Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit FH ausgesprochen werden. Zudem wird oft nicht zwischen HeFH und HoFH differenziert, die Behandlungsempfehlungen beziehen sich stattdessen auf pädiatrische Patienten mit FH im Allgemeinen [Mach 2020, DGK 2019, SIGN 2017, Watts 2015, Jellinger 2017, Grundy 2019]. Dies ist insofern nachvollziehbar, da die FH, ob in der homozygoten oder heterozygoten Ausprägung, bereits im frühen Lebensalter mit einem erhöhten Risiko für

kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z. B. einer vorzeitigen atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung, einhergeht [Defesche 2017].

Die DGK bzw. ESC / EAS stellen in ihren Therapieempfehlungen für Kinder mit FH das Fehlen placebokontrollierter Outcome-Studien fest und leiten ihre Empfehlungen aus der bestverfügbaren Evidenz, in diesem Fall aus vorliegenden Beobachtungsstudien, ab [Mach 2020, DGK 2019]. Diese vermeintlich fehlende Evidenz für pädiatrische Patienten in Form langfristiger Outcome-Studien resultiert unmittelbar aus den Spezifika der pädiatrischen Population.

So fordert die European Medicines Agency (EMA), dass Sicherheit und Verträglichkeit zunächst bei Erwachsenen überprüft werden sollen, bevor pädiatrische Patienten in Studien zu Fettstoffwechselstörungen eingeschlossen werden. Kontrollierte Studien zum Effekt einer Risikoreduktion bei pädiatrischen Patienten und der späteren Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse lägen, so die EMA, aktuell nicht vor und seien auch nicht zu erwarten. Primäres Ziel, so die EMA weiter, ist die Verhinderung oder zumindest Verzögerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [EMA 2012].

Gemäß dem Krankheitsverlauf und der Akkumulationsdauer des LDL-C bis zum pathogenen Level bei pädiatrischen Patienten, wären Studien mit einer Beobachtungszeit von 20 Jahren und mehr erforderlich, um das tatsächliche Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu dokumentieren und auszuwerten. Für eine langfristige Outcome-Studie muss zunächst eine hinreichend große Patientenpopulation rekrutiert werden, um die notwendige Anzahl von Teilpopulationen (z. B. HoFH und HeFH sowie intermediäre Formen der FH) abzubilden. Damit ist eine aussagekräftige Outcome-Studie gerade bei der HoFH aufgrund der geringen Zahl an Patienten kaum möglich. Zudem muss die Patientenzahl in der Studie groß genug sein, um valide Auswertungen relevanter Subgruppen auch innerhalb der Teilpopulationen zu ermöglichen (exemplarisch seien hier die Subgruppenmerkmale „familiäre Vorgeschichte einer FH“ oder „kardiovaskuläres Risikoprofil“ genannt). Weiterhin ist mit zunehmender Studiendauer vermehrt mit Studienabbrüchen zu rechnen, weil z. B. seitens der Eltern ein Arzt- oder Therapiewechsel angestrebt wird oder seitens der Patienten keine Bereitschaft zur Teilnahme mehr besteht. Aufgrund dieser designinhärenten Merkmale sind nicht nur bei Studienplanung hohe Abbruchraten zu berücksichtigen, sondern auch während der Studienlaufzeit Nachrekrutierungen vorzunehmen, was wiederum die absolute Studiendauer für das Erreichen eines hinreichenden medianen Beobachtungszeitraums relevant verlängert. Dies ist zudem besonders vor dem Hintergrund der Seltenheit einer HoFH zu sehen. Diese Faktoren verdeutlichen die gravierenden methodischen und operativen Hürden für eine Durchführung langfristiger Outcome-Studien im pädiatrischen AWG.

Entsprechend erkennt auch die EMA an, dass die Ergebnisse aus Studien an Erwachsenen auf pädiatrische Patienten zu extrapolieren sind. Zu berücksichtigen sind dabei das Krankheitsbild und die betrachteten Endpunkte (z. B. Lipidwerte) [EMA 2012]. In der vorliegenden Situation können somit Erkenntnisse aus Outcome-Studien übertragen werden, welche an erwachsenen Patienten mit HeFH durchgeführt wurden. Dies wird dadurch gestärkt, dass für Evolocumab bei Patienten im Altersspektrum von 18 bis 80 Jahren kein Einfluss des Patientenalters auf die

pharmakodynamischen Effekte hinsichtlich der LDL-C-Werte festgestellt wurde [Kasichayanula 2018].

Hinsichtlich der berücksichtigten Endpunkte liegt mit dem LDL-C ein anerkannter kausaler und altersunabhängiger Risikofaktor vor. Die kausalen Zusammenhänge zwischen LDL-C-Werten und kardiovaskulären Outcomes (siehe Abschnitt 3.2.1), in Verbindung mit der kumulativen LDL-C-Exposition, sind mittlerweile so hinreichend belegt, dass die Autoren der DGK bzw. ESC / EAS-Leitlinien eindeutige Empfehlungen aussprechen. So werden Patienten mit FH generell als Patienten mit hohem bis sehr hohem Herz-Kreislauf-Risiko eingestuft. Bei Kindern mit einer FH soll eine Behandlung so früh wie möglich begonnen werden. Eine frühzeitige Behandlung ist geeignet, die LDL-C-Last zu reduzieren und so, entsprechend der unter Abschnitt 3.2.1 dargestellten Kausalkette, eine substantielle Verzögerung atherosklerotischer Prozesse und damit eine Verbesserung hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und eine Verzögerung der Mortalität zu erzielen [Mach 2020, Wiegman 2015, DGK 2019, Braamskamp 2016, G-BA 2021].

Dabei finden sich in den Leitlinien für die pädiatrischen Patienten deutlich weniger detaillierte Vorgaben als zur Behandlung erwachsener Patienten. Dies betrifft sowohl die Therapieziele differenziert nach den genotypischen Formen der FH, spezifische Risikoprofile, als auch die Beurteilung einzelner Wirkstoffe [Mach 2020, DGK 2019]. Jedoch hat der G-BA bereits in den tragenden Gründen zur Erstbewertung von Evolocumab im AWG der HoFH (Vorgangsnummer 2015-09-15-D-181), welches bereits Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren umfasste, bestätigt, dass sich Empfehlungen zu Maßnahmen der LDL-C-Senkung bei anderen Formen der FH prinzipiell auf die HoFH übertragen lassen [G-BA 2016a].

Grundsätzlich soll bei Kindern mit FH die Einleitung einer dosiseskalierenden Statintherapie im Alter von acht bis 10 Jahren erfolgen. Therapieziel ist das Erreichen eines LDL-C-Wertes von $< 135 \text{ mg/dl}$ ($< 3,5 \text{ mmol/l}$) im Alter von 10 Jahren bzw. eine Reduktion des LDL-C-Wertes um $\geq 50 \%$ bei Patienten jüngerer Alters (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C) [Mach 2020, DGK 2019].

Für Patienten mit HoFH ist die frühe Diagnose der Kinder und die Behandlung durch einen Spezialisten von herausragender Bedeutung (in der Leitlinie der ESC / EAS wird bei der HoFH explizit von „Kindern“ gesprochen). Bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung sollen die Patienten mit einer intensiven lipidsenkenden Therapie und, sofern verfügbar, mit einer Lipidapherese behandelt werden. Der Lipidapherese als therapeutische Option kommt bei Patienten mit HoFH eine höhere Bedeutung als im AWG der HeFH zu, da bei einer HoFH nur sehr wenige Patienten die Zielwerte ohne Lipidapherese erreichen können.

Die medikamentöse LDL-C senkende Therapie soll grundsätzlich mit der maximal tolerierten Dosierung erfolgen, angepasst an den einzelnen Patienten. Spezifische Empfehlungen zu einzelnen Wirkstoffen oder der Dosiseskalation, entsprechend den detaillierten Empfehlungen für erwachsene Patienten, gibt es für pädiatrische Patienten nicht. Jedoch wird explizit nicht von einer Maximaldosis im Sinne der höchsten zugelassenen Dosierung gesprochen [Schmidt 2020, Klose 2014, Mach 2020]. Die maximale Toleranz kann, so auch die einhellige

Auffassung bei klinischen Experten und Fachgesellschaften, bereits unterhalb der maximal zulässigen Dosis erreicht sein und ist patientenindividuell zu bestimmen [G-BA 2021].

Die Empfehlung einer medikamentösen (Statin-) Therapie bei FH-Patienten im Kindesalter wird in weiteren Leitlinien bestätigt [SIGN 2017, Watts 2015, Jellinger 2017, Grundy 2019] und sind dort mit den Empfehlungen der DGK / ESC / EAS vergleichbar [Mach 2020, DGK 2019]. Auch die quantitative Operationalisierung der Therapieziele ist mit den Empfehlungen der DGK / ESC / EAS vergleichbar [Mach 2020, DGK 2019].

Trotz dieser übereinstimmenden Empfehlungen in aktuellen Therapieleitlinien zeigt sich, dass auch diagnostizierte und behandelte pädiatrische Patienten mit FH die empfohlenen Zielwerte alleine mit den verfügbaren Therapieoptionen nicht erreichen [Araujo 2016, Bogsrud 2018, de Ferranti 2021, Elis 2014, Humphries 2018, Ramaswami 2020, Saltijeral 2017]. Eine Auswertung des International Pediatric FH Register zeigt für verschiedene europäische Staaten, dass von 821 Patienten mit HeFH im Alter von > 10 Jahren unter einer Statintherapie noch die Hälfte der Patienten (47 %) LDL-C-Werte oberhalb von 130 mg/dl (3,5 mmol/l) aufwiesen. D. h. nur knapp über die Hälfte der pädiatrischen FH-Patienten (HeFH) erreichte die in den Leitlinien empfohlenen Zielwerte [Ramaswami 2020].

Zusammenfassend ergibt sich anhand des wesentlichen, patientenrelevanten Therapiezieles einer altersunabhängigen, frühzeitigen, konsequenten und anhaltenden Senkung des LDL-C-Wertes, um das Erreichen der pathogenen kumulativen LDL-C-Exposition vor allem bei pädiatrischen Patienten zu verzögern, nachfolgender therapeutischer Bedarf:

- Die gegenwärtig verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen verfehlen häufig die Behandlungsziele entsprechend der Therapieleitlinien. Spezifisch bei der HoFH erreicht, selbst unter Lipidapherese, nahezu kein Patient den LDL-C-Zielwert. Angesichts der bei der HoFH nahezu vollständig fehlenden LDL-C-Rezeptorfunktion stellt dies eine lebensbedrohliche Situation dar.
- Es besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen, die eine langfristige und größtmögliche Senkung des LDL-C-Wertes gewährleisten, um ein schwerwiegendes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse zu reduzieren.
- Es bedarf spezifisch zugelassener Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen, von denen keine besonderen Sicherheitsbedenken ausgehen.
- Es sind medikamentöse Behandlungen erforderlich, die eine Umstellung auf eine Lipidapherese als „ultima ratio“ verzögern oder die Frequenz der Lipidapherese mindern, welche als extrakorporale Therapie bei den pädiatrischen Patienten nicht nur physische Belastungen, sondern vor allem erhebliche Einschränkungen ihrer Lebensqualität mit sich bringt.

Für die pädiatrische Erweiterung des AWG der HeFH von Evolocumab liegt die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, und placebokontrollierte Phase III Studie HAUSER-RCT vor,

welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab als Zusatz zu einer Diät und lipidsenkender Therapie bei Patienten mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren untersuchte. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 in den Evolocumab-Arm (n = 105) und den Vergleichsarm (n = 53) randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Senkung des LDL-C-Wertes in Woche 24 [Amgen 2021b].

Für die HoFH-Patienten (n = 12) der Studie HAUSER-OLE zeigten sich zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse (Woche 12) für die Patientenpopulation im Alter von 10 bis 17 Jahren Reduktionen der LDL-C-Werte, welche bis zur Woche 80 aufrechterhalten wurden. Die mediane prozentuale Reduktion der LDL-C-Werte betrug 14,3 % in Woche 80, die mediane absolute Reduktion 36,5 mg/dl (0,98 mmol/l) [Amgen 2021c].

Dabei erwies sich Evolocumab zusätzlich zu Statinen und / oder Ezetimib in klinischen Studien zu pädiatrischen Patienten mit HeFH als gegenüber Placebo vergleichbar sicher und verträglich. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Evolocumab wurde anhand der Daten von mittlerweile rund 36.000 Patienten in klinischen Studien nachgewiesen und bestätigt sich bei insgesamt über einer Millionen erwachsenen Patienten, die mittlerweile weltweit mit Evolocumab behandelt wurden.

Evolocumab ist eine sichere und gut verträgliche Ergänzung zu einer diätetischen und patientenindividuell optimierten lipidsenkenden Therapie und adressiert den therapeutischen Bedarf bei pädiatrischen Patienten mit HoFH. Es handelt sich hierbei um Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung. Aufgrund des nahezu vollständigen Verlustes der LDL-C-Rezeptorfunktion ist eine unmittelbare und intensive Reduktion der LDL-C-Werte zur Verringerung des sehr hohen kardiovaskulären Risikos unerlässlich. Dies wird mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen der bisherigen Behandlungsoptionen bei kaum einem Patienten erreicht. Für die Patienten der Erweiterung des AWG konnte bei der zusätzlichen Gabe von Evolocumab eine relevante und anhaltende Senkung der LDL-C-Werte gezeigt werden.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Krankheitsbild und Zielpopulation

Die Zielpopulation für Evolocumab in AWG B umfasst Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie [Amgen 2021a].

Die HoFH ist eine sehr seltene, erblich bedingte Erkrankung des Lipidstoffwechsels. Bei etwa einem betroffenen Kind pro 250.000 bis 1.000.000 Neugeborenen liegen aufgrund eines vollständigen oder nahezu vollständigen Fehlens der LDL-R-Funktion bereits nach der Geburt exzessiv hohe LDL-C-Werte von 400 mg/dl bis über 1.000 mg/dl vor [Schmidt 2020, Koletzko 2013]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose einer HoFH wird mit ca. 10 Jahren angegeben, dies markiert in der Regel auch den Zeitpunkt für den Beginn einer medikamentösen Behandlung [AkdÄ 2012, Goldberg 2011, Mach 2020, DGFF 2018].

Aufgrund derart hoher Cholesterinkonzentrationen, die sich direkt auf atherosklerotische Gefäßveränderungen auswirken, können Patienten mit einer HoFH ohne lipidsenkende Maßnahmen häufig bereits in der zweiten Lebensdekade versterben. Selbst bei frühzeitiger Initiierung einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie, ist die Lebenserwartung der HoFH-Patienten oft deutlich verringert, sie beträgt im Durchschnitt nur 40 Jahre [Borberg 2013, Raal 2011].

Prävalenzschätzung

Für die HoFH wird eine historisch geschätzte weltweite Prävalenz von 1:1.000.000 angegeben [Goldstein 2001]. Aktuelle Daten lassen für Europa auf eine HoFH-Prävalenz zwischen 1:160.000 und 1:500.000 schließen [Cuchel 2014, Wiegman 2015, Vuorio 2014, Santos 2021]. Die Annahme einer Prävalenz von 1:160.000 bis 1:300.000 vorausgesetzt, könnten daher weltweit bis zu 40.000 Menschen von einer HoFH betroffen sein [Cuchel 2014].

Die Erkrankung HoFH ist durch die frühzeitig stark erhöhten LDL-C-Werte in der Regel nur bei Patienten ohne körperliche Befunde (z. B. typischerweise Xanthome) unterdiagnostiziert. Dennoch sind verlässliche Zahlenwerte zur Prävalenz nur schwer zu ermitteln.

Prinzipiell kann die Diagnose einer HoFH basierend auf klinischen Kriterien sowie anhand eines genetischen Tests gestellt werden [Cuchel 2014]. Eine genetische Untersuchung führt zu einer sicheren HoFH-Diagnose, eine Therapieentscheidung wird allerdings aufgrund der langfristig sehr stark erhöhten LDL-C-Werte getroffen. Eine Zusammenstellung von Nordestgaard et al. aus 180 Ländern bzw. Gebieten zeigt, dass die Diagnoserate, mit Ausnahme der Niederlande, weltweit gering ist [Nordestgaard 2013]. Aufgrund eines bereits in den 90er Jahren implementierten und staatlich unterstützten genetischen Screening-Programms auf eine autosomal-dominante Hypercholesterinämie wird die Diagnoserate in den Niederlanden hingegen auf > 70 % geschätzt. Sjouke et al. führten anhand dieser Datenbasis eine Prävalenzbestimmung der HoFH bei 100.000 genetisch getesteten Personen durch. Hier konnte eine Prävalenz von 1:372.000 bis 1:410.000 nachgewiesen werden [Sjouke 2015].

Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz der HoFH in Deutschland

Für die Prävalenz der HoFH in Deutschland liegen die Ergebnisse einer systematischen Befragung von 187 Ärzten aus Lipidapheresezentren und -ambulanzen aus dem Jahr 2012 vor.

Demnach wurden im Jahr 2012 in Deutschland 95 HoFH-Patienten behandelt [Walzer 2013]. Unter der Annahme, dass alle HoFH-Patienten in einem Lipidapheresezentrum bzw. einer Lipidaphereseambulanz vorstellig werden, bedeutet dies, bei einer deutschen Gesamtpopulation von 83.155.031 Einwohnern im Jahr 2020, eine Prävalenz von etwa 1:875.000 [Statistisches Bundesamt 2021a]. Die verfügbaren Daten enthalten keine Anhaltspunkte für geschlechtsspezifische Unterschiede. Weiterhin liegen keine Daten für die spezifischen Patientenpopulationen b1) und b2) im AWG vor, diese werden nachfolgend im Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

Im Jahr 2014 wurde in Deutschland das CaRe High-Register implementiert, um mithilfe des Kaskadenscreenings in Familien mit einem Betroffenen vor allem junge FH-Patienten zu identifizieren. Das CaRe High-Register differenziert jedoch nicht explizit zwischen heterozygoten und homozygoten Formen der FH, die Einschlusskriterien fordern mindestens das Vorliegen einer HeFH. Daher ist die Aussagekraft zur HoFH insgesamt als sehr begrenzt einzustufen. Neben der Identifizierung von Betroffenen dient das CaRe High-Register weiterhin dazu, Daten zur Versorgungssituation in Deutschland zu erheben, um eine Verbesserung und Standardisierung von Diagnostik und Therapie zu erreichen. Gleichzeitig wird versucht, eine erhöhte Aufmerksamkeit bei den Ärzten bezüglich der FH zu erzielen, um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen [Schmidt 2020, CaRe High 2021]. Gegenwärtig liegt lediglich eine Interimsanalyse aus dem Care High-Register vor. Diese Analyse basiert auf 512 Patienten mit einer FH, deren Alter bei Aufnahme in das Register im Median jedoch bereits bei 57,4 Jahren (48,7 bis 64,7 Jahre) lag, sodass für die Zielpopulation hieraus keine Aussage getroffen werden kann [Schmidt 2018].

Weiterhin wurden die Frldolin-Studie im Oktober 2016 und die Vroni-Studie im Juli 2020 ins Leben gerufen. In der Frldolin-Studie können Kinder im Alter von zwei bis sechs Jahren mit Wohnort in Niedersachsen teilnehmen und sich im Rahmen der U-Untersuchungen oder bei jedem anderen Kinderarztbesuch einem Lipidscreening unterziehen. Die Vroni-Studie umfasst Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis 14 Jahren in Bayern, welche im Rahmen der U9-J1-Untersuchungen ein Screening auf eine FH anbietet. Ziel der Studien ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der FH bei Kindern und Jugendlichen, um ein frühes kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern. Diese Daten sollen zudem in das CaRe High-Register einfließen [Kordonouri 2016, Deutsches Herzzentrum München 2020]. Erste Auswertungen der Frldolin-Studie zeigten bei Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren eine ungefähr fünffach höhere Prävalenz (2,0 %) im Vergleich zur erwarteten Prävalenz von 0,2 % bis 0,5 %. Besonders viele Studienteilnehmer waren Familien mit positiver Familienanamnese, was die erhöhte Prävalenz erklären könnte [Böttcher 2018]. Auswertungen der Vroni-Studie liegen gegenwärtig noch nicht vor.

Hinsichtlich der Neuerkrankungsrate finden sich in der Literatur keine hinreichenden Informationen zur Inzidenz der HoFH in Deutschland. Wie dargestellt fehlen aktuell noch Auswertungen aus dem CaRe High-Register und der Vroni Studie, welche jedoch aufgrund des Fokus auf die HeFH im Allgemeinen nur eine sehr begrenzte Einschätzung zur Inzidenz in Deutschland für das zugrundeliegende AWG erlauben. Auch die Interimsanalyse aus dem CaRe

High-Register sowie die ersten Auswertungen aus der Frldolin-Studie weisen keine Angaben zur Inzidenz aus. [Böttcher 2018, Schmidt 2018]. Aufgrund der berichteten niedrigen Prävalenz auf Basis einer systematischen Befragung von Ärzten [Walzer 2013], kann ebenso von einer verhältnismäßig geringen Inzidenz ausgegangen werden (vgl. Tabelle 3-1). Unter der Annahme einer konstanten Prävalenz von 95 Patienten [Walzer 2013] über eine Therapiedauer von durchschnittlich 30 Jahren ergeben sich mindestens drei Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland.

Da die HoFH eine erblich bedingte Erkrankung ist und folglich über die Eltern übertragen wird, lässt sich über durchschnittlich 783.160 Geburten pro Jahr (2016 bis 2020) eine relative jährliche Inzidenz von ca. 1:261.000 abschätzen [Statistisches Bundesamt 2021b]. Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede ergeben sich aus den wenigen Daten zur Inzidenz nicht. Zudem liegen keine spezifischen Daten für die Zielpopulation vor.

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Prävalenz und Inzidenz der HoFH in Deutschland

Population	Anzahl	Quelle
HoFH (Prävalenz)	95 Patienten ^a	[Walzer 2013]
HoFH (Inzidenz / Jahr)	3 Patienten	Eigene Berechnung (Prävalenz bezogen auf eine Therapiedauer von 30 Jahren)
a: bezogen auf die Gesamtbevölkerung entspricht dies einer Prävalenz von 1:875.000, ausgehend von der Bevölkerungszahl in Deutschland von insgesamt 83.155.031 Personen (Stichtag: 31.12.2020) [Statistisches Bundesamt 2021a]. HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie		

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 die Angabe von Quellen.

Angaben zur erwarteten Prävalenz oder Inzidenz der HoFH für die spezifischen Patientenpopulationen b1) und b2) im AWG in Deutschland in den kommenden Jahren lassen sich weder aus den vorliegenden epidemiologischen Übersichten noch aus der Fachliteratur verlässlich ableiten. Auch eine Abschätzung der Änderung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre ist daher nicht möglich.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: 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)
Patientenpopulation b1)^a Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	1 bis 2	1 bis 2 ^c
Patientenpopulation b2)^b Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	1 bis 2	1 bis 2 ^c
a: Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. b: Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. c: Hochrechnung der GKV-Patienten auf die Anzahl der Patienten in Deutschland, unabhängig von der Krankenversicherung, auf Basis eines GKV-Anteils in Höhe von 88,1 % (73.274.131 Personen in der GKV [Jahresdurchschnitt 2020] bezogen auf 83.155.031 Personen [Stand: 31.12.2020] in Deutschland [Statistisches Bundesamt 2021a, BMG 2021])		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Erweiterung des AWG von Evolocumab (Repatha[®]) in der Indikation HoFH umfasst ausschließlich Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren [Amgen 2021a]. Die Herleitung der Zielpopulation für die beiden Patientenpopulationen b1) und b2) kann der Abbildung 3-6 entnommen werden und ist im Folgenden beschrieben.

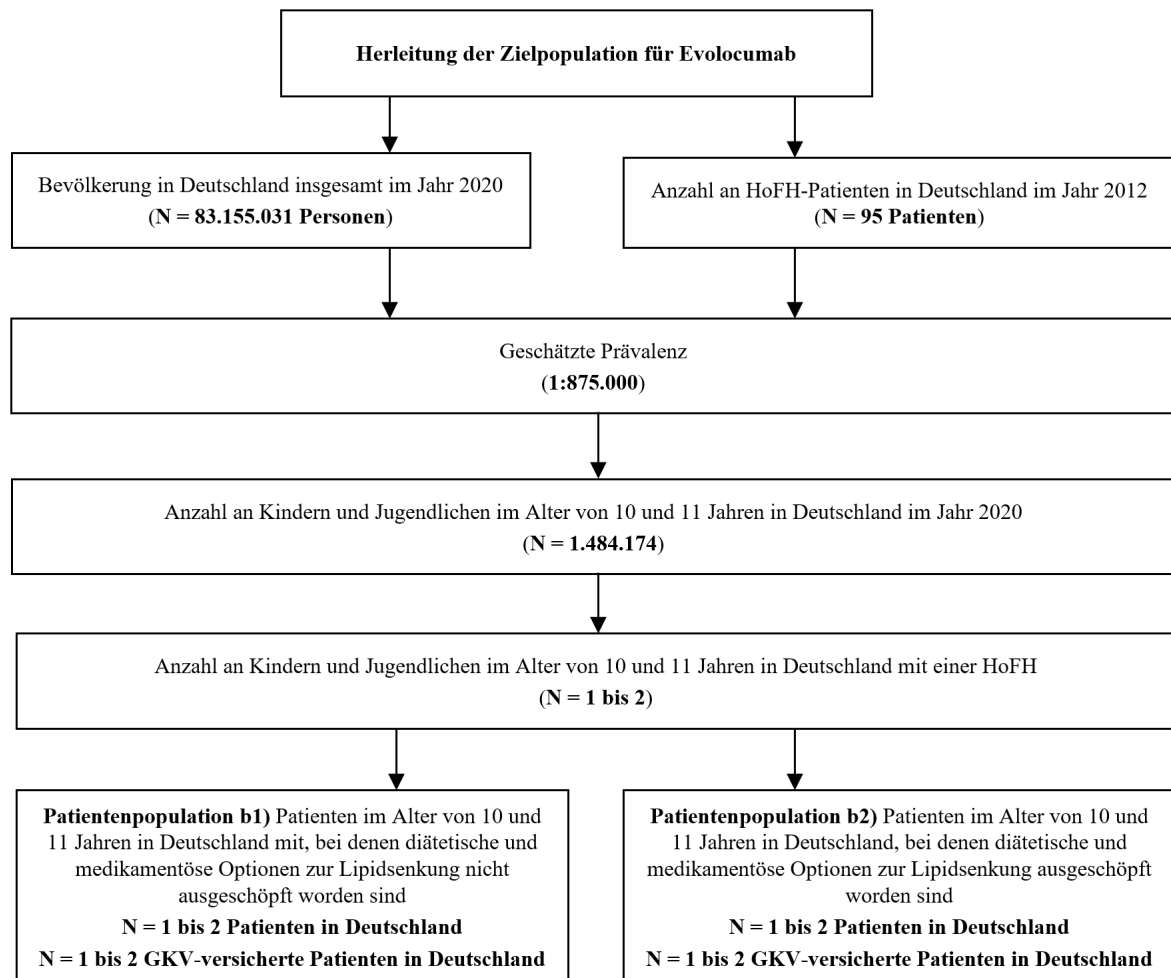


Abbildung 3-6: Herleitung der Zielpopulation von Evolocumab (Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH)

Quelle: eigene Darstellung

b1) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Ausgehend von einer Gesamtpopulation in Höhe von 83.155.031 Personen und ca. 95 Patienten mit einer HoFH in Deutschland liegt die ermittelte Prävalenz bei 1:875.000 (siehe Tabelle 3-1). In einer ähnlichen Größenordnung befindet sich die ermittelte Prävalenz (1:917.000¹) auf Basis des G-BA Beschlusses zu Evolocumab im Jahr 2016 mit 60 bis 70 HoFH-Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Alter von 12 Jahren und älter [G-BA 2016b]. Für die Herleitung wird die konservativere Schätzung der Prävalenz in Höhe von 1:875.000 herangezogen.

¹ 72.471.000 Personen im Alter ab 12 Jahren im Jahr 2013 / 79 Patienten in der GKV (ausgehend von der oberen Spanne des G-BA an 70 Patienten und einem GKV-Anteil von rund 89 %) [G-BA 2016b, Amgen 2015].

Im Jahr 2020 lebten in Deutschland 1.484.174 Kinder im Alter von 10 und 11 Jahren [Statistisches Bundesamt 2021c]. Wird die ermittelte Prävalenz von 1:875.000 auf die Bevölkerungsgröße der Personen im Alter von 10 und 11 Jahren bezogen, ergibt sich eine Zielpopulation in Höhe von ein bis zwei HoFH-Patienten. Da für die vorliegende Zielpopulation keine Angaben hinsichtlich des Anteils mit einer Ausschöpfung der medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung vorliegen, wird die Annahme getroffen, dass die ermittelte Patientenpopulation vollständig für die Patientenpopulation b1) infrage kommt.

Die Größe der Zielpopulation entspricht bei einem GKV-Anteil in Höhe von 88,1 % (73.274.131 Personen in der GKV bezogen auf 83.155.031 Personen in Deutschland im Jahr 2020) gleichzeitig auch der relevanten GKV-Population in Deutschland [Statistisches Bundesamt 2021a, BMG 2021, Amgen 2021d].

b2) Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10 und 11 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Ausgehend von der Herleitung der Zielpopulation b1), muss in einem weiteren Schritt der Anteil an Patienten für b2) ermittelt werden, welcher für eine Lipidapherese infrage kommt.

Die Lipidapherese ist ein bei Kindern selten eingesetztes Verfahren, welches in der Regel insbesondere bei einer homozygoten Ausprägung indiziert ist [Kindernephrologie Bonn 2021]. Auch wenn die Auflagen zur Durchführung einer Lipidapherese besonders im Kindesalter sehr hoch sind [Büscher 2017], ist die Lipidapherese bei der HoFH aufgrund der stark erhöhten LDL-C-Werte als Primärprävention indiziert. Nach Diagnosestellung soll eine Lipidapherese, ungeachtet vom Alter und somit bereits bei Kindern, in Kombination mit einer maximal tolerierten Arzneimitteltherapie eingesetzt werden [Schettler 2019]. Sofern keine Kontraindikation vorliegt, wird bei allen HoFH-Patienten im Laufe des Lebens die Durchführung einer Lipidapherese notwendig. Die in Modul 3A ausgewiesenen und ermittelten Anteile an Lipidapherese-Patienten auf Basis der Daten aus dem Deutschen Lipidaphereseregister („German Lipoprotein Apheresis Registry“, GLAR) sowie dem aktuellen Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zur Herleitung der HeFH-Patienten, welche für eine Lipidapherese infrage kommen, sind deshalb nicht auf die Therapiesituation der HoFH im vorliegenden Modul 3B übertragbar und können folglich nicht herangezogen werden [Schettler 2015, Schettler 2017, KBV 2020].

Auf Basis der ermittelten ein bis zwei Patienten in der Zielpopulation im Alter von 10 und 11 Jahren wird infolgedessen angenommen, dass insgesamt auch alle ein bis zwei Patienten für eine Lipidapherese infrage kommen könnten. Die Zielpopulation entspricht gleichzeitig der GKV-relevanten Patientenpopulation [Amgen 2021d].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	Patientenpopulation b1) Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Zusatznutzen nicht belegt	1 bis 2
Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	Patientenpopulation b2) Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Zusatznutzen nicht belegt	1 bis 2
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie			

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

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl an Patienten in der GKV innerhalb der Patientenpopulation b1) des AWG. Die Anzahl an Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind liegt demnach bei ein bis zwei Patienten. Die Zielpopulation der Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind umfasst ebenfalls ein bis zwei Patienten. Eine Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist wie in Abschnitt 3.3.6 beschrieben nicht valide zu bestimmen.

Für die Patientenpopulation b1) (siehe Modul 4B) und b2) wird kein Zusatznutzen beansprucht, da hier keine Evidenz für den Vergleich von Evolocumab gegenüber der ZVT vorliegt.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Abschnitt 3.2.1: Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert auf Angaben aus nationalen und internationalen Leitlinien sowie weiterer relevanter Primär- und ggf. Sekundärliteratur zu Lipidstoffwechselstörungen.

Abschnitt 3.2.2: Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf identifizierte Leitlinien aus einer strukturierten Leitlinienrecherche. Weiterhin wurde auf relevante Primärliteratur zurückgegriffen.

Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4: Für die Beschreibung der Epidemiologie sowie die Herleitung der Zielpopulation wurden die Angaben zur HoFH anhand einer strukturierten Recherche identifiziert. Für die Abschätzung der erwarteten Änderungen bzgl. der Inzidenz und Prävalenz wurden Daten bestehender Register und Studien für Kinder mit einer FH in Deutschland einbezogen. Als Quelle für die Bevölkerungszahlen und die Anzahl der gesetzlich Versicherten in Deutschland wurde das Statistische Bundesamt sowie das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) herangezogen.

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. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.12.2021]. 2021a.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. In Arzneiverordnung in der Praxis, Band 39. Sonderheft 1 [online]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html> [Zugriff: 23.10.2020]. 2012.
3. Parhofer, K. G. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. Dtsch Arztebl Int 2016; 113(15): 261-268.
4. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Die Arzneimittelrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen [online]. Stand: 08.01.1999. URL: <http://www.lipid-liga.de/images/PDF/llmedik.pdf> [Zugriff: 27.07.2021]. 1999.
5. Richter, W. O. Praktische Hinweise zu Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen für den Arzt [online]. URL: <https://docplayer.org/2794534-Zu-diagnostik-und-therapie-von-fettstoffwechselstoerungen-fuer-den-arzt.html> [Zugriff: 02.08.2021]. 2003.
6. Nordestgaard, B., Chapman, M., Humphries, S. E., Ginsberg, H., Masana, L. et al. 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. Eur Heart J 2013; 34: 3478-3490.
7. Böttcher, I., von dem Berge, T., Lange, K., Marquardt, E., Freiberg, C. et al. Vermeidung erkrankungsspezifischer Komplikationen bei Kindern. Früherkennungsprojekt: Frldolin-Studie in Niedersachsen. Diabetologe 2018; 14(4): 224-230.
8. Schmidt, N., Klose, G., Schatz, U., Laufs, U., März, W. Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland. Aktuell Kardiologie 2020; 9(04): 363-369.
9. Ray, K., Pillas, D., Khunti, K., Kondapally, R., Hadjiphilippou, S. et al. Premature Morbidity And Mortality Among Diagnosed And Potentially Undiagnosed Familial Hypercholesterolemia Patients In The General Population: An Observational Study Of Over 1.7 Million Health Records. Atherosclerosis 2019; 287: e15.
10. Avis, H. J., Vissers, M. N., Stein, E. A., Wijburg, F. A., Trip, M. D. et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(8): 1803-1810.

11. Spranger, J., Zepp, F. 1 Basiskonzepte der Kinder- und Jugendmedizin. In: Hoffmann, G. F., Lentze, M. J., Spranger, J., Zepp, F., Berner, R., editors.: Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2020: 3-7.
12. Casula, M., Bonaiti, F., Gazzotti, M., Olmastroni, E., Catapano, A. L. Homozygous and double or compound heterozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Genotype and phenotype characterization. *Atherosclerosis* 2020; 315: e206-e207.
13. Goldberg, A. C., Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl): S1-S8.
14. Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl): S9-S17.
15. Koletzko, B., Ullrich, K. Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 1996; 93(11): A-694-A-696.
16. Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H. N., Raal, F. J., Santos, R. D. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146-2157.
17. Alves, A. C., Alonso, R., Diaz-Diaz, J. L., Medeiros, A. M., Jannes, C. E. et al. Phenotypical, Clinical, and Molecular Aspects of Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(10): 2508-2515.
18. Schöb, M., Müller, P., Gerth, Y., Korte, W., Rickli, H. et al. Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie. *Praxis* 2018; 107(24): 1345-1353.
19. Klose, G., Laufs, U., März, W., Windler, E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(31-32): 523-529.
20. Goldstein, J. L., Brown, M. S. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 1987; 76(3): 504-507.
21. Lauber-Biason, A., Hersberger, M. Metabolische Laboruntersuchungen bei Kindern. *Pädiatrie* 2017; 22(2): 13-18.
22. Dietrich, S., Miklautsch, M., Widhalm, K. Familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 2009; 157: 467-472.

23. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-188.
24. Wiegman, A., Gidding, S. S., Watts, G. F., Chapman, M. J., Ginsberg, H. N. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425-2437.
25. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). ESC/EAS Pocket Guidelines. Version 2019. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien [online]. Stand: 2019. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien.pdf [Zugriff: 28.09.2021]. 2019.
26. Gould, A. L., Davies, G. M., Alemao, E., Yin, D. D., Cook, J. R. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29(5): 778-794.
27. Gao, W.-Q., Feng, Q.-Z., Li, Y.-F., Li, Y.-X., Huang, Y. et al. Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14(1): 60.
28. Goldstein, J. L., Brown, M. S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161(1): 161-172.
29. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058.
30. Dopheide, J. F., Drexel, H. Lipidsenkende Therapie zur Sekundärprävention der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Einfluss der neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie/Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (ESC/EAS). *Gefäßchirurgie* 2020; 25(3): 160-165.
31. Libby, P., Ridker, P. M., Maseri, A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002a; 105(9): 1135-1143.
32. Ross, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2): 115-126.
33. National Cholesterol Education Program (NCEP). 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* 2002; 106(25): 3144-3421.
34. Williams, K. J., Tabas, I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(5): 551-561.

35. Allahverdian, S., Pannu, P. S., Francis, G. A. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovasc Res* 2012; 95(2): 165-172.
36. Rader, D. J., Daugherty, A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature* 2008; 451(7181): 904-913.
37. Ohayon, J., Finet, G., Gharib, A. M., Herzka, D. A., Tracqui, P. et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(2): H717-H727.
38. Kataoka, Y., Hammadah, M., Puri, R., Duggal, B., Uno, K. et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2015; 242(2): 490-495.
39. Davignon, J., Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1): III-27-III-32.
40. Glass, C. K., Witztum, J. L. Atherosclerosis: The road ahead. *Cell* 2001; 104(4): 503-516.
41. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002b; 420(6917): 868-874.
42. Bhatt, D. L., Eagle, K. A., Ohman, E. M., Hirsch, A. T., Goto, S. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304(12): 1350-1357.
43. Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., Lewington, S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 2016; 118(4): 535-546.
44. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N., Brewer, H. B., Jr., Clark, L. T. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-239.
45. Hansson, G. K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(16): 1685-1695.
46. Francis, A. A., Pierce, G. N. An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression. *Exp Clin Cardiol* 2011; 16(3): 77-86.
47. Jüni, P., Siegrist, J. 7.1 Herz-Kreislauf-Krankheiten. In: Matthias Egger, O. R., editor.: *Public Health: Sozial- und Präventivmedizin kompakt*. De Gruyter. Berlin. 2012: 221-230.
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-1278.
49. Cannon, C. P., Steinberg, B. A., Murphy, S. A., Mega, J. L., Braunwald, E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3): 438-445.

50. Genser, B., März, W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(8): 393-404.
51. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829-1839.
52. Briel, M., Ferreira-Gonzalez, I., You, J. J., Karanickolas, P. J., Akl, E. A. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92.
53. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.
54. Mora, S., Glynn, R. J., Hsia, J., MacFadyen, J. G., Genest, J. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia. Results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121(9): 1069-1077.
55. Ribeiro, R. A., Ziegelmann, P. K., Duncan, B. B., Stella, S. F., da Costa Vieira, J. L. et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. *Int J Cardiol* 2013; 166(2): 431-439.
56. Lv, H. L., Jin, D. M., Liu, M., Liu, Y. M., Wang, J. F. et al. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. *Pharmacol Res* 2014; 81: 64-73.
57. Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P. et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12): 1289-1297.
58. Vanuzzo, D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med* 2011; 6 Suppl 1: S45-S51.
59. Braamskamp, M., Kastelein, J. J. P., Kusters, D. M., Hutten, B. A., Wiegman, A. Statin Initiation During Childhood in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(4): 455-456.
60. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117-125.
61. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459-2472.

62. Ference, B. A., Majeed, F., Penumetcha, R., Flack, J. M., Brook, R. D. 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 2×2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(15): 1552-1561.
63. Nicholls, S. J., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., Chapman, M. J., Erbel, R. M. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(22): 2078-2087.
64. Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Sipahi, I., Libby, P., Raichlen, J. S. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556-1565.
65. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581-590.
66. Katzmann, J. L., Ference, B. A., Laufs, U. Prinzip der mendelschen Randomisierung und Anwendung in der kardiovaskulären Medizin. *Kardiologe* 2019; 13(3): 146-152.
67. Marston, N. A., Giugliano, R. P., Park, J.-G., Ruzza, A., Sever, P. S. et al. Cardiovascular Benefit of Lowering LDL Cholesterol Below 40 mg/dl. *Circulation* 2021.
68. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 149. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline [online]. Stand: 06.2017. URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf> [Zugriff: 24.10.2021]. 2017.
69. Watts, G. F., Gidding, S., Wierzbicki, A. S., Toth, P. P., Alonso, R. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(7): 849-854.
70. Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1-87.
71. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): e285-350.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Bempedoinsäure (D-601) + Bempeoinsäure/Ezetimib (D-602) [online]. Stand: 09.03.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-604/2021-03-09_Wortprotokoll_Bempedoinsaeure-Bempedoinsaeure-Ezetimib_D-601_D-602.pdf [Zugriff: 02.04.2021]. 2021.

73. Schaefer, H.-E., Schächinger, V., Zeiher, A. M., et al. IV Atherosklerose. In: Schwandt, P., Parhofer, K. G., editors.: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. Schattauer. 2007: 411–654.
74. Forbes, C., Quek, R. G., Deshpande, S., Worthy, G., Ross, J. et al. Relationship between changes in coronary atherosclerotic plaque burden measured by intravascular ultrasound and cardiovascular disease outcomes: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(6): 1143-1150.
75. Nicholls, S. J., Hsu, A., Wolski, K., Hu, B., Bayturan, O. et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(21): 2399-2407.
76. Vuorio, A., Raal, F., Kaste, M., Kovanen, P. T. Familial hypercholesterolaemia and COVID-19: A two-hit scenario for endothelial dysfunction amenable to treatment. *Atherosclerosis* 2021; 320: 53-60.
77. Defesche, J. C., Gidding, S. S., Harada-Shiba, M., Hegele, R. A., Santos, R. D. et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17093.
78. European Medicines Agency (EMA). Paediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. [online]. Stand: 20.09.2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-chmp-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-lipid_en.pdf [Zugriff: 24.10.2020]. 2012.
79. Kasichayanula, S., Grover, A., Emery, M. G., Gibbs, M. A., Somaratne, R. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57(7): 769-779.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Vom 9. März 2016 [online]. Stand: 09.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf [Zugriff: 13.11.2020]. 2016a.
81. Araujo, M. B., Pacce, M. S. A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(11): 1285-1291.
82. Bogsrud, M. P., Langslet, G., Wium, C., Johansen, D., Svilaas, A. et al. Treatment goal attainment in children with familial hypercholesterolemia: A cohort study of 302 children in Norway. *J Clin Lipidol* 2018; 12(2): 375-382.
83. de Ferranti, S. D., Shrader, P., Linton, M. F., Knowles, J. W., Hudgins, L. C. et al. Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data from the Cascade Screening for Awareness and Detection-FH Registry. *J Pediatr* 2021; 229: 70-77.

84. Elis, A., Zhou, R., Stein, E. A. Treatment of familial hypercholesterolaemia in children and adolescents in the last three decades. *Cardiol Young* 2014; 24(3): 437-441.
85. Humphries, S. E., Cooper, J., Dale, P., Ramaswami, U. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: Statin-related safety and 1-year growth data. *J Clin Lipidol* 2018; 12(1): 25-32.
86. Ramaswami, U., Futema, M., Bogsrud, M. P., Holven, K. B., Roeters van Lennep, J. et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis* 2020; 292: 178-187.
87. Saltijeral, A., Pérez de Isla, L., Alonso, R., Muñiz, O., Díaz-Díaz, J. L. et al. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(6): 444-450.
88. Amgen. Clinical Study Report: Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Characterize the Efficacy, Safety, and Tolerability of 24 Weeks of Evolocumab for Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-C) Reduction, as Add-on to Diet and Lipid-lowering Therapy, in Pediatric Subjects 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HAUSER-RCT). Stand: 01.03.2021. 2021b.
89. Amgen. Clinical Study Report: Open-label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab for low-density lipoprotein (LDL-C) Reduction, as Add-On to Diet and Lipid-Lowering Therapy, in Pediatric Subjects From 10 to 17 Years of Age With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) HAUSER-OLE (Final Analysis). Stand: 25.10.2021. 2021c.
90. Koletzko, B. 36 Hyperlipoproteinämien. In: B. Rodeck, K.-P. Z., editor.: *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013: 665-669.
91. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. Kinder und Jugendliche [online]. Stand: 2018. URL: <https://www.lipid-liga.de/informationen/patienten/junge-patienten> [Zugriff: 04.08.2021]. 2018.
92. Borberg, H. The lower the better: target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci* 2013; 48(2): 203-206.
93. Raal, F. J., Pilcher, G. J., Panz, V. R., van Deventer, H. E., Brice, B. C. et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124(20): 2202-2207.
94. Goldstein, J. L., Hobbs, H. H., Brown, M. S. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C. R. et al., editor.: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York. 2001: 2863–2913.

95. Vuorio, A., Tikkanen, M. J., Kovanen, P. T. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 263-270.
96. Santos, R. D. 20 Management of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. In: Davidson, M. H., Toth, P. P., Maki, K. C., editors.: *Therapeutic Lipidology*. Springer International Publishing. Cham. 2021: 383-404.
97. Sjouke, B., Kusters, D. M., Kindt, I., Besseling, J., Defesche, J. C. et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36(9): 560-565.
98. Walzer, S., Travers, K., Rieder, S., Erazo-Fischer, E., Matusiewicz, D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 189-192.
99. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2020 [online]. Stand: 21.06.2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff: 03.08.2021]. 2021a.
100. CaRe High. CaRe High: Das Patientenregister [online]. URL: <https://www.carehigh.de/home-114.html#2> [Zugriff: 03.08.2021]. 2021.
101. Schmidt, N., Dressel, A., Grammer, T. B., Gouni-Berthold, I., Julius, U. et al. Lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients with familial hypercholesterolemia in Germany: The CaReHigh Registry. *Atherosclerosis* 2018; 277: 314-322.
102. Kordonouri, O. Früherkennung – die Frldolin-Studie [online]. Stand: 12/2016. URL: https://www.gueldene-sonne.de/fileadmin/media/docs/Fridolin/04c_Schwerpunkt_Frldolin.pdf [Zugriff: 06.04.2021]. 2016.
103. Deutsches Herzzentrum München. Vroni-Studie [online]. Stand: 2020. URL: <https://www.myvroni.de/vroni-studie/> [Zugriff: 03.08.2021]. 2020.
104. Statistisches Bundesamt. Lebendgeborene und Gestorbene [online]. Stand: 01.07.2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html;jsessionid=E010F73EBEC0CFB8C5A5BB0EB34BC4C8.live731> [Zugriff: 02.07.2021]. 2021b.
105. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2020 [online]. Stand: 24.03.2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [Zugriff: 01.10.2021]. 2021.

106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Vom 9. März 2016 [online]. Stand: 09.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf [Zugriff: 29.10.2020]. 2016b.
107. Amgen. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Evolocumab (Repatha®). Modul 3 C Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie [online]. Stand: 15.09.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1142/2015-09-15_Modul%203C_Evolocumab.pdf [Zugriff: 06.10.2021]. 2015.
108. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre zum 31.12.2020 [online]. Stand: 04.08.2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1627453925153&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [Zugriff: 04.08.2021]. 2021c.
109. Amgen. Herleitung der Zielpopulation - Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer familiären homozygoten Hypercholesterinämie (HoFH). Stand: 2021. 2021d.
110. Kindernephrologie Bonn. Lipoprotein-Apherese [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.kindernephrologie-bonn.de/> [Zugriff: 03.08.2021]. 2021.
111. Büscher, R. LDL-Apherese bei Kindern [online]. Stand: 24.06.2017. URL: https://www.lipid-liga.de/wp-content/uploads/Zusammenfassungen-Vortr%C3%A4ge_DGFF-Fortbildung-TdC_24.06.2017_Stand-23.06.2017.pdf [Zugriff: 18.05.2021]. 2017.
112. Schettler, V., de Groot, K., Fassbender, C., Grützmaker, P., Heigl, F. et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. [online]. Stand: 29.03.2019. URL: <https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html> [Zugriff: 05.10.2021]. 2019.
113. Schettler, V. J., Neumann, C. L., Peter, C., Zimmermann, T., Julius, U. et al. First data from the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR). *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 41-44.
114. Schettler, V. J. J., Neumann, C. L., Peter, C., Zimmermann, T., Julius, U. et al. Current insights into the German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) - almost 5 years on. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 50-55.
115. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). KBV-Qualitätsbericht Ausgabe 2020 [online]. Stand: 2020. URL: https://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2020.pdf [Zugriff: 18.05.2021]. 2020.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-4 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 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien				
Evolocumab (Repatha®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH ^a	kontinuierlich, einmal monatlich 420 mg – alle zwei Wochen 420 mg	12 – 26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Pravastatin (Pravastatin Holsten)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich 10 mg – 20 mg	365	1
Atorvastatin (Atorvastatin AL)		kontinuierlich, einmal täglich 10 mg – 80 mg	365	1
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen)		kontinuierlich, einmal täglich 5 mg – 20 mg	365	1
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)				
Colestyramin (Quantalan®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich, Dosis abhängig vom Körpergewicht ^b	365	1
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich 10 mg ^c	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)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich 10 mg / 10 mg bis 10 mg / 40 mg	365	1
<u>b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u>				
Nicht-medikamentöse Behandlung				
Lipidapherese ^d	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	zyklisch, wöchentlich bis alle zwei Wochen	26 – 52	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> a: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation b1) und b2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH erfolgt. Die aufgeführten Wirkstoffe gemäß ZVT (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) sind identisch zu den lipidsenkenden Therapien, welche im vorliegenden AWG in Kombination mit Evolocumab angewendet werden können. Da die Angaben der anderen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit Evolocumab nicht abweichen, werden diese beim zu bewertenden Arzneimittel Evolocumab nicht gesondert aufgeführt, sondern auf die Darstellung der ZVT verwiesen. b: $\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Erwachsenendosis (g)}}{70 \text{ kg}} = \text{Colestyramin (g)}$ c: Die angegebene Dosis entspricht der Erwachsenenendosis. In der Fachinformation ist keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche mit HoFH angegeben, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in diesem Patientenkollektiv nicht erwiesen ist. Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ist von einem Spezialisten einzuleiten. d: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [G-BA 2021a]. Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der ZVT der Patientenpopulation b1) infrage. Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen.				

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)
Hinweis: Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der vorliegenden Zielpopulation. AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: [G-BA 2021a, CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, Amgen 2021a]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle nachfolgenden Informationen zu Darreichungsformen und Wirkstärken zum bewertenden Arzneimittel sowie zur medikamentösen ZVT wurden aus den jeweils zugehörigen Fachinformationen der Präparate derjenigen Hersteller entnommen, welche ebenfalls der Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde liegen. Die herangezogenen Fachinformationen unterscheiden sich, hinsichtlich der Art der Anwendung sowie Dosierungsempfehlungen, nicht von anderen verfügbaren Fachinformationen gleicher Wirkstoffe und Darreichungsform. Angaben zur Lipidapherese entstammen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [G-BA 2021a]. Da es sich bei der HoFH um eine erblich bedingte, chronische Erkrankung handelt, und in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, entspricht die Behandlungsdauer jeweils 365 Tage pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Evolocumab wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die empfohlene Dosis entspricht 420 mg einmal monatlich (q. m.). Nach 12 Wochen Behandlung kann die Dosisfrequenz, beim Auftreten eines klinisch nicht relevanten Ansprechens, auf 420 mg alle zwei Wochen erhöht werden. Patienten, welche eine Lipidapherese erhalten, können die Therapie mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen. Die Anwendung von Evolocumab erfolgt subkutan (s. c.) als Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich und kann nach angemessener Schulung auch durch den Patienten selbst erfolgen. Eine intravenöse oder intramuskuläre Anwendung ist nicht erlaubt. Die Anwendung von 420 mg s. c. / q. m. erfolgt mittels drei Fertigpens (je 140 mg) nacheinander innerhalb von 30 Minuten oder durch Anwendung einer einzelnen Patrone mit dem automatischen Minidosierer [Amgen 2021a].

Die im nachfolgenden Abschnitt dargestellten Wirkstoffe gemäß ZVT (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) sind identisch zu den begleitenden lipidsenkenden Therapien, welche im vorliegenden AWG in Kombination mit Evolocumab angewendet werden können. Da die Angaben dieser lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit Evolocumab nicht abweichen, werden diese nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Maximal tolerierte diätetische und medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.

Bei der ZVT ist zu berücksichtigen, dass für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung des Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend ist. Weiterhin ist für die Behandlung von Kindern weder in den Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert, sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Eine Therapieeskalation wird zudem bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen insbesondere in der Wachstumsphase sowie der Pubertät für gewöhnlich nicht konsequent umgesetzt. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

In Deutschland sind drei Statine für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HoFH zugelassen: Pravastatin ab acht Jahren und Atorvastatin sowie Rosuvastatin ab 10 Jahren [Klose 2014].

Pravastatin

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Pravastatin stammen aus der Fachinformation zu Pravastatin Holsten 10 / 20 / 40 mg Tabletten und sind identisch zu allen verfügbaren Pravastatin-Präparaten der gleichen Darreichungsform. Eine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche bei der HoFH liegt nicht vor. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von acht bis 13 Jahren mit einer HeFH, wird Pravastatin in einer Dosierung von 10 mg bis 20 mg pro Tag angewendet. Die Einnahme von Pravastatin soll vorzugsweise abends, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, erfolgen. [Holsten Pharma 2019]. Im Folgenden wird aufgrund der fehlenden Dosierungsempfehlung für die HoFH die Empfehlung für Kinder im Alter von acht bis 13 Jahren mit einer HeFH (10 mg bis 20 mg) für die nachfolgenden Berechnungen verwendet.

Atorvastatin

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Atorvastatin sind der Fachinformation zu Atorvastatin AL 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten entnommen und sind identisch zu allen verfügbaren Atorvastatin-Präparaten der gleichen Darreichungsform. Dennoch liegt keine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche mit HoFH vor.

Die empfohlene Initialdosis bei Patienten mit einer HeFH ab 10 Jahren beträgt 10 mg pro Tag und kann je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf maximal 80 mg pro Tag erhöht werden. Dosisanpassungen sollen individuell in Abhängigkeit des Therapieziels und in einem Intervall von mindestens vier Wochen erfolgen [ALIUD PHARMA® 2020]. Für die nachfolgenden Berechnungen wird die Dosierung bei Kindern mit einer HeFH (10 mg bis 80 mg) herangezogen.

Rosuvastatin

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Rosuvastatin stammen aus der Fachinformation zu Rosuvastatin-Elpen 5 mg Filmtabletten und sind identisch zu allen verfügbaren Rosuvastatin-Präparaten der gleichen Darreichungsform. Rosuvastatin wird einmal täglich in einer Dosierung von 5 mg bis 20 mg pro Tag bei Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und 17 Jahren (Tanner-Stadium < II bis V) mit HoFH angewendet. Die übliche Startdosis beträgt 5 mg bis 10 mg. Dosisanpassungen sollen auf Basis individueller Reaktion und Verträglichkeit erfolgen. Vor Beginn einer Therapie mit Rosuvastatin sollen die Kinder und Jugendlichen auf eine cholesterinsenkende Diät eingestellt werden, welche während der Behandlung beibehalten werden soll. Die Anwendung von Rosuvastatin bei pädiatrischen Patienten sollte ausschließlich von Spezialisten durchgeführt werden [Elpen Pharmaceutical 2021].

Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)

Colestyramin

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Colestyramin stammen aus der Fachinformation zu Quantalan® zuckerfrei 4 g und sind identisch zu allen verfügbaren Colestyramin-Präparaten der gleichen Darreichungsform. Colestyramin ist als Pulver zur Herstellung einer Suspension verfügbar und sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosierung wird bei Kindern und Jugendlichen nach dem Körpergewicht berechnet:

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Erwachsenendosis (g)}}{70 \text{ kg}} = \text{Colestyramin (g)}$$

Gemäß Fachinformation sollte die Therapie mit Colestyramin bei Kindern immer mit einer Dosis pro Tag begonnen werden, welche schrittweise über fünf bis sieben Tage hinweg erhöht werden soll, um gastrointestinale Nebenwirkungen möglichst gering zu halten [CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020]. Da in der Fachinformation für die Initialdosis sowie die schrittweise Erhöhung keine bestimmte Dosierungsempfehlung ausgewiesen wird, wird in nachfolgenden Berechnungen von einer stabilen Dosis ausgegangen. Im Folgenden wird als

Grundlage für die Berechnung der Erwachsenenendosis in einer Spanne von 4 g bis 24 g verwendet. Für die HoFH wird die Maximaldosis von 24 g anstatt der üblichen 16 g herangezogen. Dies liegt darin begründet, dass bei der HoFH aufgrund der Schwere der Erkrankung bzw. des nahezu vollständigen Fehlens der LDL-R-Funktion eine erhöhte Dosis von 24 g denkbar ist.

Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Ezetimib sind der Fachinformation zu Ezetimib-ratiopharm 10 mg Tabletten entnommen und sind identisch zu allen verfügbaren Ezetimib-Präparaten der gleichen Darreichungsform. Die Zulassung von Ezetimib zur Behandlung von Patienten mit HoFH sieht keine Alterseinschränkung vor. Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ist von einem Facharzt einzuleiten. Eine Dosierungsempfehlung für Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen gemäß zugrundeliegendem AWG kann gemäß den gegenwärtig vorliegenden Daten nicht ausgewiesen werden. Begründet wird dies damit, dass die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs bis 17 Jahren nicht erwiesen ist. Aus diesem Grund basieren die Berechnungen im Folgenden auf der Empfehlung für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie, bei welchen Ezetimib einmal täglich als Tablette mit einer Wirkstärke von 10 mg unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit angewendet wird. Zusätzlich sollte eine geeignete lipidsenkende Diät während der Therapie mit Ezetimib fortgeführt werden [Ratiopharm 2021a].

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib in Kombination mit Simvastatin

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer von Ezetimib in Kombination mit Simvastatin stammen aus der Fachinformation zu Ezetimib / Simvastatin-ratiopharm Tabletten und sind identisch zu allen verfügbaren Ezetimib / Simvastatin-Präparaten der gleichen Darreichungsform. Das Kombinationsprodukt aus Ezetimib und Simvastatin wird in Tablettenform angewendet. Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ist von einem Spezialisten einzuleiten. Der empfohlene Dosierungsbereich bei Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren (pubertärer Status: Jungen: Tanner-Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens ein Jahr nach der Menarche) beträgt 10 mg / 10 mg bis zu maximal 10 mg / 40 mg pro Tag, mit einer Anfangsdosis von 10 mg / 10 mg pro Tag am Abend [Ratiopharm 2021b].

b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

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

Nicht-medikamentöse Behandlung

Lipidapherese

Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung vom 05.10.2021 kommt zur Behandlung einer primären Hypercholesterinämie die Lipidapherese als einzige nicht-medikamentöse Behandlung in Frage [G-BA 2021a]. Die Lipidapherese wird als extrakorporales Hämotherapieverfahren ambulant durchgeführt und sollte nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden. Die Anwendung der Lipidapherese beschränkt sich bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie auf Patienten mit einer familiären homozygoten Erkrankung sowie auf Patienten, welche an einer schweren Form der Hypercholesterinämie leiden und bei denen trotz einer maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie (über 12 Monate dokumentiert) das LDL-Cholesterin nicht im ausreichenden Maße gesenkt werden kann. Es dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die den LDL-C-Ausgangswert um mindestens 60 % je Therapiesitzung senken und maximal sechs Stunden dauern. Die Dauer der Anwendung ist auf ein Jahr zu beschränken, wobei Folgeanträge nach der Genehmigung des ersten Therapiejahres möglich sind [G-BA 2021a]. Gemäß Hettich und Heigl ist eine wöchentliche Lipidapherese, die zwei bis drei Stunden andauert, notwendig, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen [Hettich 2014]. Da der behandelnde Arzt patientenindividuell über das Behandlungsintervall der Lipidapherese entscheidet, wird analog des Vorgehens des G-BA von einer wöchentlichen bis zweiwöchentlichen Behandlung ausgegangen. Die Behandlungsdauer im vorliegenden Dossier entspricht daher 26 bis 52 Behandlungen pro Jahr [G-BA 2016a].

Ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der durch den G-BA für die Patientenpopulation b1) festgelegten ZVT infrage. Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-4). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien			
Evolocumab (Repatha®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH ^a	kontinuierlich, einmal monatlich 420 mg – alle zwei Wochen 420 mg	12 – 26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Pravastatin (Pravastatin Holsten)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich 10 mg – 20 mg	365
Atorvastatin (Atorvastatin AL)		kontinuierlich, einmal täglich 10 mg – 80 mg	365
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen)		kontinuierlich, einmal täglich 5 mg – 20 mg	365
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)			
Colestyramin (Quantalan®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich, Dosis abhängig vom Körpergewicht ^b	365
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich 10 mg ^c	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin- ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	kontinuierlich, einmal täglich 10 mg / 10 mg – 10 mg / 40 mg	365
<u>b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u>			
Nicht-medikamentöse Behandlung			
Lipidapherese ^d	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	zyklisch, wöchentlich bis alle zwei Wochen	26 – 52
<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> a: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation b1) und b2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH erfolgt. Die aufgeführten Wirkstoffe gemäß ZVT (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) sind identisch zu den lipidsenkenden Therapien, welche im vorliegenden AWG in Kombination mit Evolocumab angewendet werden können. Da die Angaben der anderen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit Evolocumab nicht abweichen, werden diese beim zu bewertenden Arzneimittel Evolocumab nicht gesondert aufgeführt, sondern auf die Darstellung der ZVT verwiesen. b: $\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Erwachsenendosis (g)}}{70 \text{ kg}} = \text{Colestyramin (g)}$ c: Die angegebene Dosis entspricht der Erwachsenenendosis. In der Fachinformation ist keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche mit HoFH angegeben, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in diesem Patientenkollektiv nicht erwiesen ist. Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ist von einem Spezialisten einzuleiten. d: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [G-BA 2021a]. Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der ZVT der Patientenpopulation b1) infrage. Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen. Hinweis: Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der vorliegenden Zielpopulation. AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: [G-BA 2021a, CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, Amgen 2021a]			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-6: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien				
Evolocumab (Repatha®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH ^a	12 – 26	420 mg	$1 \times 420 \text{ mg} \times 12 = 5.040 \text{ mg}$ (12 einzelne Patronen mit automatischem Minidosierer à 420 mg) bis $1 \times 420 \text{ mg} \times 26 = 10.920 \text{ mg}$ (26 einzelne Patronen mit automatischem Minidosierer à 420 mg) bzw. $3 \times 140 \text{ mg} \times 12 = 5.040 \text{ mg}$ (12 $\times$ 3 Fertigpens à 140 mg) bis $3 \times 140 \text{ mg} \times 26 = 10.920 \text{ mg}$ (26 $\times$ 3 Fertigpens à 140 mg) Spanne: 5.040 mg – 10.920 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Pravastatin (Pravastatin Holsten)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	365	10 mg – 20 mg	$1 \times 10 \text{ mg} \times 365 = 3.650 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 10 mg) bis $1 \times 20 \text{ mg} \times 365 = 7.300 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 20 mg) Spanne: 3.650 mg – 7.300 mg
Atorvastatin (Atorvastatin AL)		365	10 mg – 80 mg	$1 \times 10 \text{ mg} \times 365 = 3.650 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 10 mg) bis $1 \times 80 \text{ mg} \times 365 = 29.200 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 80 mg) Spanne: 3.650 mg – 29.200 mg
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen)		365	5 mg – 20 mg	$1 \times 5 \text{ mg} \times 365 = 1.825 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 5 mg) bis $1 \times 20 \text{ mg} \times 365 = 7.300 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 20 mg) Spanne: 1.825 mg – 7.300 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)				
Colestyramin (Quantalan®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	365	2 g – 24 g ^b	$(37,6 \text{ kg}^c \times 4 \text{ g}) / 70 \text{ kg} = 2,2 \text{ g}$ $1 \times 2 \text{ g} \times 365 = 730 \text{ g}$ (182,5 Beutel à 4 mg) bis $(42,1 \text{ kg}^c \times 24 \text{ g}) / 70 \text{ kg} = 14,4 \text{ g}^b$ $6 \times 4 \text{ g} \times 365 = 8.760 \text{ g}$ (2.190 Beutel à 4 mg) Spanne: 730 g – 8.760 g
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	365	10 mg ^d	$1 \times 10 \text{ mg} \times 365 = 3.650 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 10 mg)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	365	10 mg / 10 mg – 10 mg / 40 mg	$1 \times 10 \text{ mg} / 10 \text{ mg} \times 365 = 3.650 \text{ mg} / 3.650 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 10 mg / 10 mg) bis $1 \times 10 \text{ mg} / 40 \text{ mg} \times 365 = 3.650 \text{ mg} / 14.600 \text{ mg}$ (365 Tabletten à 10 mg / 40 mg) Spanne: 3.650 mg / 3.650 mg – 3.650 mg / 14.600 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<u>b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u>				
Nicht-medikamentöse Behandlung				
Lipidapherese ^e	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	26 – 52	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<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> a: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation b1) und b2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH erfolgt. Die aufgeführten Wirkstoffe gemäß ZVT (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) sind identisch zu den lipidsenkenden Therapien, welche im vorliegenden AWG in Kombination mit Evolocumab angewendet werden können. Da die Angaben der anderen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit Evolocumab nicht abweichen, werden diese beim zu bewertenden Arzneimittel Evolocumab nicht gesondert aufgeführt, sondern auf die Darstellung der ZVT verwiesen. b: Aufgrund einer erschwerten Abmessung von ungefähr 2,2 g wird von einer Minimaldosis von 2 g (½ Beutel) ausgegangen. Bei einer Maximaldosis von 24 g bei Erwachsenen, ergibt sich auf Basis der Berechnung des Körpergewichtes eine maximale Dosierung in Höhe von 14,4 g. Da es sich bei der HoFH um eine schwere Erkrankungsform der Hypercholesterinämie mit teils vollständigem Fehlen der LDL-R-Funktion handelt, wird die notfalls erforderliche Maximaldosis von 24 g (6 Beutel) für Erwachsene als Maximaldosis in der relevanten Patientenpopulation in Betracht gezogen. c: Für das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen wurde die amtliche Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 10 bis unter 11 Jahre: 37,6 kg; 11 bis unter 12 Jahre: 42,1 kg). d: Die angegebene Dosis entspricht der Erwachsenenendosis. In der Fachinformation ist keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche mit HoFH angegeben, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib in diesem Patientenkollektiv nicht erwiesen ist. Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ist von einem Spezialisten einzuleiten.				

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
e: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [G-BA 2021a]. Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der ZVT der Patientenpopulation b1) infrage. Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern auf die Darstellung der ZVT verwiesen. Hinweis: Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der vorliegenden Zielpopulation. AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL-R: Low-density Lipoprotein Rezeptor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: [G-BA 2021a, CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, Amgen 2021a]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurde auf Basis der aktuellen Fachinformationen sowie der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bestimmt [G-BA 2021a]. Die zur Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient vorgesehene Defined Daily Dose (DDD) der Anatomisch-therapeutisch chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt ist im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da das AWG Kinder und Jugendliche umfasst. Für diese Patientenpopulation werden in den Fachinformationen eine zu Erwachsene abweichende Minimal- und Maximaldosis angegeben [Fricke 2021a, Fricke 2021b].

Zu bewertendes Arzneimittel

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

Der Jahresverbrauch pro Patient wurde gemäß der in der Fachinformation von Evolocumab vorgegebenen Dosierung ermittelt. Bei einer empfohlenen Dosis von 420 mg s. c. / q. m. bis 420 mg s.c. alle zwei Wochen ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 12 bis 26 automatischen Minidosierern à 420 mg oder 3 Fertiggins à 140 mg. Dies entspricht 5.040 mg bis 10.920 mg pro Behandlungsjahr [Amgen 2021a].

$$420 \text{ mg bzw. } 3 \times 140 \text{ mg} \times 12 \text{ Behandlungstage} = 5.040 \text{ mg bis}$$

$$420 \text{ mg bzw. } 3 \times 140 \text{ mg} \times 26 \text{ Behandlungstage} = 10.920 \text{ mg}$$

Die im nachfolgenden Abschnitt dargestellten Wirkstoffe gemäß ZVT (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) sind identisch zu den lipidsenkenden Therapien, welche im vorliegenden AWG in Kombination mit Evolocumab angewendet werden können. Da die Angaben dieser lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit Evolocumab nicht abweichen, werden diese nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Maximal tolerierte diätetische und medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern.

Bei der ZVT ist zu berücksichtigen, dass für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung des Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend ist. Weiterhin ist für die Behandlung von Kindern weder in den Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert, sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Eine Therapieeskalation wird zudem bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen insbesondere in der Wachstumsphase sowie der Pubertät für gewöhnlich nicht konsequent umgesetzt. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann. Aus diesem Grund wurde für die nachfolgenden Berechnungen eine Spanne zwischen Minimal- und Maximaldosierung gebildet.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Pravastatin

Für die Behandlung mit Pravastatin Holsten wird gemäß Fachinformation eine Dosierung von 10 mg bis 20 mg verwendet. Hieraus entsteht für die relevante Patientenpopulation ein Jahresverbrauch pro Patient von 365 Tabletten à 10 mg bis 365 Tabletten à 20 mg. Dies

entspricht einer Spanne des Jahresverbrauches von 3.650 mg bis 7.300 mg pro Behandlungsjahr [Holsten Pharma 2019].

$$\begin{aligned}1 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 3.650 \text{ mg bis} \\1 \times 20 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 7.300 \text{ mg}\end{aligned}$$

Atorvastatin

Aus der empfohlenen Dosis gemäß der Fachinformation von Atorvastatin AL von 10 mg bis 80 mg täglich ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 365 Tabletten à 10 mg bis 365 Tabletten à 80 mg. Dies entspricht einer Spanne des Jahresverbrauches von 3.650 mg bis 29.200 mg pro Behandlungsjahr [ALIUD PHARMA® 2020].

$$\begin{aligned}1 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 3.650 \text{ mg bis} \\1 \times 80 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 29.200 \text{ mg}\end{aligned}$$

Rosuvastatin

Gemäß der Fachinformation von Rosuvastatin-Elpen wird eine tägliche Dosis von 5 mg bis 20 mg empfohlen. Der Jahresverbrauch pro Patient liegt infolgedessen bei insgesamt 365 Tabletten à 5 mg bis 365 Tabletten à 20 mg. Dies entspricht einer Spanne des Jahresverbrauches von 1.825 mg bis 7.300 mg pro Behandlungsjahr [Elpen Pharmaceutical 2021].

$$\begin{aligned}1 \times 5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 1.825 \text{ mg bis} \\1 \times 20 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 7.300 \text{ mg}\end{aligned}$$

Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)

Colestyramin

Der Jahresverbrauch pro Patient von Colestyramin errechnet sich gemäß Fachinformation von Quantalan® zuckerfrei in Abhängigkeit des Körpergewichts, unter Einbezug der Dosierung bei Erwachsenen. Da in der Fachinformation für die Initialdosis sowie die schrittweise Erhöhung keine bestimmte Dosierungsempfehlung ausgewiesen wird, wird in nachfolgenden Berechnungen von einer stabilen Dosis ausgegangen. Für das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen wurde die amtliche Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 10 bis unter 11 Jahre: 37,6 kg; 11 bis unter 12 Jahre: 42,1 kg) [GBE-Bund 2021]. Für die HoFH wird die Maximaldosis von 24 g herangezogen. Dies liegt darin begründet, dass bei der HoFH aufgrund der Schwere der Erkrankung bzw. nahezu vollständigen Fehlens der LDL-R-Funktion eine erhöhte Dosis von 24 g denkbar ist. Als Grundlage für die Berechnung wurde infolgedessen die Erwachsenenendosis in einer Spanne von 4 g bis 24 g verwendet. Daraus ergibt sich eine Spanne von rund 2,2 g und 14,4 g pro Tag pro Patient. Aufgrund einer erschwerten Abmessung von ungefähr 2,2 g wird von einer Minimaldosis von 2 g ausgegangen. Da es sich bei der HoFH, wie zuvor beschrieben, um eine schwere Erkrankungsform der

Hypercholesterinämie handelt, wird die notfalls erforderliche Maximaldosis von 24 g für Erwachsene als Maximaldosis in der relevanten Patientenpopulation in Betracht gezogen. Für Colestyramin ergibt sich folglich eine tägliche Einnahme von 2 g (½ Beutel) bis 24 g (6 Beutel à 4 g). Dies entspricht einer Spanne des Jahresverbrauches von 730 g bis 8.760 g [CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020].

$$\begin{aligned} (37,6 \text{ kg durchschnittliches Körpergewicht} \times 4 \text{ g Erwachsenenendosis}) / 70 \text{ kg} &= 2,2 \text{ g} \\ 2 \text{ g} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 730 \text{ g} \\ &\text{bis} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} (42,1 \text{ kg durchschnittliches Körpergewicht} \times 24 \text{ g Erwachsenenendosis}) / 70 \text{ kg} &= 14,4 \text{ g} \\ 6 \times 4 \text{ g} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 8.760 \text{ g} \end{aligned}$$

Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib

Der Jahresverbrauch pro Patient wurde gemäß der Fachinformation von Ezetimib-ratiopharm ermittelt. Bei einer empfohlenen Dosis von 10 mg täglich ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 365 Tabletten à 10 mg. Dies entspricht 3.650 mg pro Behandlungsjahr [Ratiopharm 2021a].

$$1 \times 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 3.650 \text{ mg}$$

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib in Kombination mit Simvastatin

Der Jahresverbrauch pro Patient für die Kombination aus Ezetimib und Simvastatin basiert gemäß der Fachinformation von Ezetimib / Simvastatin-ratiopharm auf einer empfohlenen Dosis von 10 mg / 10 mg bis 10 mg / 40 mg täglich. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 365 Tabletten à 10 mg / 10 mg bis 365 Tabletten à 10 mg / 40 mg. Dies entspricht einer Spanne des Jahresverbrauches von 3.650 mg / 3.650 mg bis 3.650 mg / 14.600 mg pro Behandlungsjahr [Ratiopharm 2021b].

$$\begin{aligned} 1 \times 10 \text{ mg} / 10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 3.650 \text{ mg} / 3.650 \text{ mg} \\ 1 \times 10 \text{ mg} / 40 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} &= 3.650 \text{ mg} / 14.600 \text{ mg} \end{aligned}$$

b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

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

Nicht-medikamentöse Behandlung

Lipidapherese

Das Behandlungsintervall der Lipidapherese ist patientenindividuell und obliegt der Entscheidung des zu behandelnden Arztes. Aus diesem Grund wird von einer Durchführung

von 26 bis 52 Mal im Jahr ausgegangen [G-BA 2016a]. Eine Angabe zum Jahresverbrauch pro Patient ist für die Lipidapherese als nicht-medikamentöse Behandlung nicht möglich.

Ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der durch den G-BA für die Patientenpopulation b1) festgelegten ZVT infrage. Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-7 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Evolocumab (Repatha®)			
Evolocumab ^a (Repatha®)	REPATHA 140 mg Injektionslösung i.e. Fertigpen, N2 (2 Stück) PZN: 11158307	485,47 €	457,45 € [1,77 € ^b ; 26,25 € ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Evolocumab ^a (Repatha [®])	REPATHA 140 mg Injektionslösung i.e. Fertigpen, N3 (6 Stück) PZN: 11158313	1.433,87 €	1.353,34 € [1,77 € ^b ; 78,76 € ^c]
Evolocumab ^a (Repatha [®])	REPATHA 420 mg ILO i.e. Patrone + autom. Minidosierer, N1 (1 Stück) PZN: 12397126	524,99 €	494,78 € [1,77 € ^b ; 28,44 € ^c]
Evolocumab ^a (Repatha [®])	REPATHA 420 mg ILO i.e. Patrone + autom. Minidosierer (3 Stück) PZN: 12397132	1.551,68 €	1.464,58 € [1,77 € ^b ; 85,33 € ^c]
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Pravastatin ^a (Pravastatin Holsten)	PRAVASTATIN Holsten 10 mg Tabletten, N3 (100 Stück) PZN: 16120456	14,73 € ^d	12,96 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]
	PRAVASTATIN Holsten 20 mg Tabletten, N3 (100 Stück) PZN: 16120462	16,91 € ^d	15,14 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]
Atorvastatin ^a (Atorvastatin AL)	ATORVASTATIN AL 10 mg Filmtabletten, N3 (100 Stück) PZN: 09281839	13,96 € ^d	12,19 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]
	ATORVASTATIN AL 80 mg Filmtabletten, N3 (100 Stück) PZN: 09281928	30,42 € ^d	28,65 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]
Rosuvastatin ^a (z. B. Rosuvastatin-Elpen)	ROSUVASTATIN axcount 5 mg Filmtabletten, N3 (100 Stück) PZN: 17907661	14,73 € ^d	12,69 € [1,77 € ^b ; 0,27 € ^e]
	ROSUVASTATIN-ELPEN 20 mg Filmtabletten, N3 (100 Stück) PZN: 14166767	22,96 € ^d	21,19 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)		
Colestyramin ^a (Quantalan [®])	QUANTALAN zuckerfrei 4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, N2 (100 Stück) PZN: 01274018	66,71 € ^d 60,56 € [1,77 € ^b ; 4,38 € ^c]
Cholesterinresorptionshemmer		
Ezetimib ^a (Ezetimib-ratiopharm)	EZETIMIB-ratiopharm 10 mg Tabletten, N3 (100 Stück) PZN: 13572689	45,67 € ^f 43,90 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer		
Ezetimib / Simvastatin ^a (Ezetimib/Simvastatin- ratiopharm)	EZETIMIB/Simvastatin- ratiopharm 10 mg / 10 mg Tabl., N3 (100 Stück) PZN: 13858799	73,47 € ^g 71,70 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]
	EZETIMIB/Simvastatin- ratiopharm 10 mg / 40 mg Tabl., N3 (100 Stück) PZN: 13858977	74,38 € ^g 72,61 € [1,77 € ^b ; 0,00 €]
Nicht-medikamentöse Behandlung		
Lipidapherese	EBM-Ziffer: 04572	–
	Sachkostenpauschale	–
	Summe	–
a: Es wird jeweils nur das wirtschaftlichste Präparat oder ein Vertreter bei mehreren Präparaten mit identischem Preis, mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels Evolocumab, dargestellt. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wurde ein Präparat gewählt, dessen Apothekenverkaufspreis auf dem Festbetrag liegt. b: Pflichtrabatt der Apotheke gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung. c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. d: Festbetrag (Stufe II). e: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. f: Festbetrag (Stufe I). g: Festbetrag (Stufe III). EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Quelle: [Lauer-Fischer 2021a, Lauer-Fischer 2021b, Lauer-Fischer 2021c, Lauer-Fischer 2021d, Lauer-Fischer 2021e, Lauer-Fischer 2021f, Lauer-Fischer 2021g, Lauer-Fischer 2021h, Lauer-Fischer 2021i, Lauer-Fischer 2021j, Lauer-Fischer 2021k, Lauer-Fischer 2021l, Lauer-Fischer 2021m, Lauer-Fischer 2021n, KV Baden Württemberg 2021, KBV 2021, KV Berlin 2021, KV Bremen 2021, KV Hamburg 2021, KV Hessen 2021, KV Nordrhein 2021, KV Niedersachsen 2021, KV Saarland 2021, KV Sachsen 2005, KV Thüringen 2021, G-BA 2021b, G-BA 2016b, G-BA 2021c, G-BA 2021d, G-BA 2021e, G-BA 2019, G-BA 2016c, G-BA 2021f, G-BA 2021g]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe (Stand: 15.12.2021) entnommen [Lauer-Fischer 2021a, Lauer-Fischer 2021b, Lauer-Fischer 2021c, Lauer-Fischer 2021d, Lauer-Fischer 2021e, Lauer-Fischer 2021f, Lauer-Fischer 2021g, Lauer-Fischer 2021h, Lauer-Fischer 2021i, Lauer-Fischer 2021j, Lauer-Fischer 2021k, Lauer-Fischer 2021l, Lauer-Fischer 2021m, Lauer-Fischer 2021n]. Die Kosten der dargestellten Wirkstoffe wurden unter Einbezug eines möglichen Festbetrags sowie der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V berechnet. Lag ein Festbetrag vor, wurde das Präparat gewählt, bei welchem der Apothekeneinkaufspreis dem Festbetrag entsprach und gleichzeitig die höchsten Rabatte auswies. Entsprechend der Angaben in der Dossiervorlage wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV die zweckmäßigste, wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packungsgröße gewählt. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wurde ein Präparat gewählt, dessen Apothekenverkaufspreis auf dem Festbetrag liegt.

Die Kosten für die nicht-medikamentöse Lipidapherese setzen sich aus einer Zusatzpauschale für die kindernephrologische Betreuung bei LDL-Apherese (Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer: 04572; Stand 2021/4 [KBV 2021]) sowie einer Sachkostenpauschale zusammen. Für die Sachkostenpauschale wird eine Spanne auf Basis frei zugänglicher, einzelner Kassenärztlicher Vereinigungen (KV) gebildet (Tabelle 3-9).

Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

$$\begin{aligned} &\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \\ &\text{Apothekenverkaufspreis (inkl. Mehrwertsteuer)} - \text{Apothekenabschlag} \\ &\quad (1,77 \text{ €}) - \text{Herstellerrabatt (7 \% des Herstellerabgabepreises)} \end{aligned}$$

Bei patentfreien, wirkstoffgleichen Arzneimitteln liegt der Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V bei 10 %, welcher durch entsprechende Preissenkung bis auf 0 % reduziert werden kann. Für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel kommt ein Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in der Höhe von 6 % hinzu.

Für Evolocumab (Repatha®) ergeben sich somit, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis, für eine Packung mit drei Patronen à 420 mg Evolocumab und einem automatischen Minidosierer aus GKV-Perspektive Kosten in der Höhe von 1.464,58 € (1.551,68 € - 1,77 € - 85,33 €).

Für die anderen Präparate wurde bei der Berechnung analog verfahren. Die einzelnen Preiskomponenten der einzelnen Packungen der medikamentösen Therapien aus Tabelle 3-7 befinden sich in nachfolgender Tabelle 3-8.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Übersicht über die einzelnen Preiskomponenten

Arzneimittel	Hersteller-abgabepreis in Euro	Hersteller-abschlag in Euro	Apotheken-einkaufspreis in Euro	Apotheken-abschlag in Euro	Apotheken-verkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Evolocumab (Repatha®)						
Evolocumab (Repatha® Injektionslösung i.e. Fertigpen, 2 Stück)	375,06 €	26,25 € ^c	387,57 €	1,77 € ^b	485,47 €	457,45 €
Evolocumab (Repatha® Injektionslösung i.e. Fertigpen, 6 Stück)	1.125,19 €	78,76 € ^c	1.161,33 €	1,77 € ^b	1.433,87 €	1.353,34 €
Evolocumab (Repatha® 420 mg Patrone + autom. Minidosierer, 1 Stück)	406,32 €	28,44 € ^c	419,82 €	1,77 € ^b	524,99 €	494,78 €
Evolocumab (Repatha® 420 mg Patrone + autom. Minidosierer, 3 Stück)	1.218,95 €	85,33 € ^c	1.257,45 €	1,77 € ^b	1.551,68 €	1.464,58 €
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)						
Pravastatin (Pravastatin Holsten 10 mg, 100 Stück)	2,72 €	0,00 €	3,51 €	1,77 € ^b	14,73 € ^d	12,96 €
Pravastatin (Pravastatin Holsten 20 mg, 100 Stück)	4,45 €	0,00 €	5,29 €	1,77 € ^b	16,91 € ^d	15,14 €

Arzneimittel	Hersteller- abgabepreis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Atorvastatin (Atorvastatin AL 10 mg, 100 Stück)	2,11 €	0,00 €	2,88 €	1,77 € ^b	13,96 € ^d	12,19 €
Atorvastatin (Atorvastatin AL 80 mg, 100 Stück)	15,13 €	0,00 €	16,31 €	1,77 € ^b	30,42 € ^d	28,65 €
Rosuvastatin (Rosuvastatin axcount 5 mg, 100 Stück)	2,72 €	0,27 € ^c	3,51 €	1,77 € ^b	14,73 € ^d	12,69 €
Rosuvastatin (Rosuvastatin- Elpen 20 mg, 100 Stück)	9,23 €	0,00 €	10,22 €	1,77 € ^b	22,96 € ^d	21,19 €
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)						
Colestyramin (QUANTALAN zuckerfrei 4 g, 100 Stück)	43,84 €	4,38 € ^c	45,92 €	1,77 € ^b	66,71 € ^d	60,56 €
Cholesterinresorptionshemmer						
Ezetimib (Ezetimib- ratiopharm 10 mg, 100 Stück)	27,20 €	0,00 €	28,76 €	1,77 € ^b	45,67 € ^f	43,90 €
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer						
Ezetimib / Simvastatin (EZETIMIB / Simvastatin- ratiopharm 10 mg / 10 mg, 100 Stück)	49,19 €	0,00 €	51,44 €	1,77 € ^b	73,47 € ^g	71,70 €
Ezetimib / Simvastatin (EZETIMIB / Simvastatin- ratiopharm 10 mg / 40 mg, 100 Stück)	49,90 €	0,00 €	52,17 €	1,77 € ^b	74,38 € ^g	72,61 €

Arzneimittel	Hersteller- abgabepreis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag. b: Pflichtrabatt der Apotheke gemäß § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung. c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. d: Festbetrag (Stufe II). e: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. f: Festbetrag (Stufe I). g: Festbetrag (Stufe III). EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch. Quelle: [Lauer-Fischer 2021a, Lauer-Fischer 2021b, Lauer-Fischer 2021c, Lauer-Fischer 2021d, Lauer-Fischer 2021e, Lauer-Fischer 2021f, Lauer-Fischer 2021g, Lauer-Fischer 2021h, Lauer-Fischer 2021i, Lauer-Fischer 2021j, Lauer-Fischer 2021k, Lauer-Fischer 2021l, Lauer-Fischer 2021m, Lauer-Fischer 2021n]						

Nicht-medikamentöse Behandlung

Lipidapherese

Die Behandlungskosten einer Lipidapherese setzen sich aus einer EBM-Leistung sowie einer Sachkostenpauschale zusammen. Die EBM-Leistung „Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung bei LDL-Apherese“, welche unter der Ziffer 04572 erfasst ist, beträgt zum Stand 2021/4 16,58 € pro Behandlung [KBV 2021].

Die Sachkosten, welche dem Arzt für die Durchführung einer Lipidapherese angerechnet werden, lassen sich durch die KVen verschiedener Bundesländer oder direkt mit der Krankenkasse des Patienten in Form einer Pauschale abrechnen. Die Durchführung einer Lipidapherese muss durch die jeweilige KV bewilligt werden. Die angefertigten Pauschalen sind nicht bei jeder Krankenkasse gleich und können sich aufgrund unterschiedlicher Verfahren der Lipidapherese unterscheiden. In der folgenden Tabelle 3-9 sind die frei zugänglichen Sachkostenpauschalen der einzelnen KVen aufgelistet. Der behandelnde sowie der begutachtende Arzt entscheiden gemäß der Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung, welches Verfahren bei einer Hypercholesterinämie nach § 3 Absatz 1 am wirtschaftlichsten ist [G-BA 2021a]. Daher werden die Kostenpauschalen der verschiedenen Bundesländer als Spanne (869,20 € bis 1.278,23 €) dargestellt.

Die Kosten einer Lipidapherese liegen daher folglich in der Summe bei 885,78 € bis 1.294,81 € pro Behandlung.

Tabelle 3-9: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für Lipidapherese

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	Lipidapherese	Anmerkung
KV Baden-Württemberg (2021) [KV Baden Württemberg 2021]	869,20 €	869,20 € für LDL-Elimination GOP: 98600 (Ersatzkassen, Privatkassen)
KV Berlin (2021) [KV Berlin 2021]	946,00 € – 997,00 €	946,00 € für Kaskadenfiltration, Membrandifferentialfiltration GOP: 99072; 997,00 € für LDL-Immunadsorption GOP: 99071; Die Preise gelten für folgende Ersatzkassen: AOK; BKK, IKK
KV Bremen (2021) [KV Bremen 2021]	900,00 € – 1.195,00 €	1.195,00 € für HELP-Dialyse GOP: 96919; 900,00 € für Kaskadenfiltration GOP: 96920
KV Hamburg (2021) [KV Hamburg 2021]	869,20 € – 971,45 €	869,20 € für Lipidapherese-Verfahren GOP: 99190; 971,45 € für HELP-Apherese GOP: 99250
KV Hessen (2021) [KV Hessen 2021]	1.050,00 € – 1.124,00 €	1.050,00 € für Lipidapherese (IKK, BKK, Knappschaft) GOP: 90405; 1.124,00 € für Lipidapherese (LKK, KK, Gartenbau) GOP: 90406
KV Nordrhein (2021) [KV Nordrhein 2021]	894,76 € – 910,10 €	910,10 € für Lipidapherese GOP: 90020; 894,76 € für LDL-Kaskadenfiltration GOP: 90021
KV Niedersachsen (2021) [KV Niedersachsen 2021]	1.022,58 € – 1.124,84 €	1.022,58 € für Lipidapherese (AOK, BKK, EKK, IKK, LKK, Knappschaft) GOP: 99600 1.124,84 € für HELP-Apherese (AOK, BKK, IKK, LKK, Knappschaft) GOP: 99601
KV Saarland (2021) [KV Saarland 2021]	920,33 €	920,33 € für Lipidapherese GOP: 98102
KV Sachsen (2005) [KV Sachsen 2005]	985,00 €	985,00 € für Lipidapherese GOP: 99180 Preisvereinbarung zwischen KV Sachsen und AOK Sachsen, BKK-Landesverband Ost, IKK Sachsen, Bundesknappschaft, Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V. Landesvertretung Sachsen, AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Landesvertretung Sachsen
KV Thüringen (2021) [KV Thüringen 2021]	1.022,58 €	1.022,58 € für Lipidapherese GOP: 99700
Befragung aller KVen (2016) [G-BA 2021b, G-BA 2016b, G-BA 2021c, G-BA 2021d, G-BA 2021e, G-BA 2019, G-BA 2016c, G-BA 2021f, G-BA 2021g]	869,20 € – 1.278,23 €	869,20 € – 1.278,23 € für Lipidapherese Spanne wurde aus den G-BA-Verfahren zu Alirocumab, Bempedoinsäure, Bempedoinsäure / Ezetimib und Inclisiran übernommen

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	Lipidapherese	Anmerkung
AEV: Arbeiter-Ersatzkassen-Verband; AOK: Allgemeine Ortskrankenkassen; BKK: Betriebskrankenkasse; EKK: Ersatzkrankenkassen; GOP: Gebührenordnungsposition; HELP: Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation; IKK: Innungskrankenkasse; KK: Krankenkasse; KV: Kassenärztliche Vereinigung; LDL: Low-density lipoprotein; LKK: Landwirtschaftliche Krankenkasse.		

Ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der ZVT der Patientenpopulation b1) infrage. Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 Fachinformation 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.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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				
Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien				
Evolocumab (Repatha®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH ^a	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind				
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)				
Pravastatin (Pravastatin Holsten)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Atorvastatin (Atorvastatin AL)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)				
Colestyramin (Quantalan®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		

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
Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer				
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind				
Nicht-medikamentöse Behandlung				
Lipidapherese ^b	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
a: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation b1) und b2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH erfolgt. Die aufgeführten Wirkstoffe gemäß ZVT (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) sind identisch zu den lipidsenkenden Therapien, welche im vorliegenden AWG in Kombination mit Evolocumab angewendet werden können. Da die Angaben der anderen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit Evolocumab nicht abweichen, werden diese beim zu bewertenden Arzneimittel Evolocumab nicht gesondert aufgeführt, sondern auf die Darstellung der ZVT verwiesen. b: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [G-BA 2021a]. Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der ZVT der Patientenpopulation b1) infrage.				

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
Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen. Hinweis: Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der vorliegenden Zielpopulation. AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: [G-BA 2021a, CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, Amgen 2021a]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Insgesamt fallen keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen und bei denen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien			
Evolocumab (Repatha®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH ^a	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind			
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)			
Pravastatin (Pravastatin Holsten)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Atorvastatin (Atorvastatin AL)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen)		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)			
Colestyramin (Quantalan®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
<u>b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u>			
Nicht-medikamentöse Behandlung			
Lipidapherese ^b	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.	
a: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation b1) und b2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH erfolgt. Die aufgeführten Wirkstoffe gemäß ZVT (Statine, Cholesterinresorptionshemmer und Anionenaustauscher) sind identisch zu den lipidsenkenden Therapien, welche im vorliegenden AWG in Kombination mit Evolocumab angewendet werden können. Da die Angaben der anderen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit Evolocumab nicht abweichen, werden diese beim zu bewertenden Arzneimittel Evolocumab nicht gesondert aufgeführt, sondern auf die Darstellung der ZVT verwiesen. b: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [G-BA 2021a]. Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für eine Therapieintensivierung der Lipidapherese kommen die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten analog der ZVT der Patientenpopulation b1) infrage. Da die Angaben dieser medikamentösen lipidsenkenden Therapien bei Kombination mit einer Lipidapherese nicht abweichen, werden sie bei der Patientenpopulation b2) nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird auf die Darstellung der ZVT verwiesen.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Hinweis: Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der vorliegenden Zielpopulation. AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: [G-BA 2021a, CHEPLAPHARM Arzneimittel 2020, Elpen Pharmaceutical 2021, ALIUD PHARMA® 2020, Holsten Pharma 2019, Ratiopharm 2021a, Ratiopharm 2021b, Amgen 2021a]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Evolocumab (Repatha®)^a					
Minimum: Evolocumab					5.858,32 €
Maximum: Evolocumab					12.693,03 €
Evolocumab (Repatha®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH ^b	5.858,32 € – 5.864,47 €	0,00 €	0,00 €	5.858,32 € – 12.693,03 €
Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien^c					
Minimum: Evolocumab + Atorvastatin					5.902,81 €
Maximum: Evolocumab + Atorvastatin + Colestyramin					14.123,86 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien ^c					
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Pravastatin (Pravastatin Holsten) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^b	47,30 € – 55,26 €	0,00 €	0,00 €	47,30 € – 55,26 €
Atorvastatin (Atorvastatin AL) (Festbetrag)		44,49 € – 104,57 €	0,00 €	0,00 €	44,49 € – 104,57 €
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen) (Festbetrag)		46,32 € – 77,34 €	0,00 €	0,00 €	46,32 € – 77,34 €
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)					
Colestyramin (Quantalan [®]) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^b	110,52 € – 1.326,26 €	0,00 €	0,00 €	110,52 € – 1.326,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^b	160,24 €	0,00 €	0,00 €	160,24 €
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^b	261,71 € – 265,03 €	0,00 €	0,00 €	261,71 € – 265,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>b1) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind^b</u>					
Minimum: Atorvastatin					44,49 €
Maximum: Colestyramin + Atorvastatin					1.430,84 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Pravastatin (Pravastatin Holsten) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	47,30 € – 55,26 €	0,00 €	0,00 €	47,30 € – 55,26 €
Atorvastatin (Atorvastatin AL) (Festbetrag)		44,49 € – 104,57 €	0,00 €	0,00 €	44,49 € – 104,57 €
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen) (Festbetrag)		46,32 € – 77,34 €	0,00 €	0,00 €	46,32 € – 77,34 €
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)					
Colestyramin (Quantalan®) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	110,52 € – 1.326,26 €	0,00 €	0,00 €	110,52 € – 1.326,26 €
Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	160,24 €	0,00 €	0,00 €	160,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	261,71 € – 265,03 €	0,00 €	0,00 €	261,71 € – 265,03 €
<u>b2) Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u>					
Nicht-medikamentöse Behandlung: Lipidapherese					
Minimum: Lipidapherese					23.030,28 €
Maximum: Lipidapherese					67.330,12 €
Lipidapherese	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	23.030,28 € – 67.330,12 €	0,00 €	0,00 €	23.030,28 € – 67.330,12 €
Lipidapherese + ggf. begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie^c					
Minimum: Lipidapherese + Atorvastatin					23.074,77 €
Maximum: Lipidapherese + Atorvastatin + Colestyramin					68.760,96 €
Ggf. begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie^c					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Pravastatin (Pravastatin Holsten) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	47,30 € – 55,26 €	0,00 €	0,00 €	47,30 € – 55,26 €
Atorvastatin (Atorvastatin AL) (Festbetrag)		44,49 € – 104,57 €	0,00 €	0,00 €	44,49 € – 104,57 €
Rosuvastatin (z. B. Rosuvastatin-Elpen) (Festbetrag)		46,32 € – 77,34 €	0,00 €	0,00 €	46,32 € – 77,34 €
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)					
Colestyramin (Quantalan®) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	110,52 € – 1.326,26 €	0,00 €	0,00 €	110,52 € – 1.326,26 €
Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib (Ezetimib-ratiopharm) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	160,24 €	0,00 €	0,00 €	160,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib / Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm) (Festbetrag)	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	261,71 € – 265,03 €	0,00 €	0,00 €	261,71 € – 265,03 €
Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte mit ungerundeten Werten. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen hier auf der zweiten Nachkommastelle gerundet angegeben. a: Die Angaben der Jahrestherapiekosten bilden im Minimum die Kosten des Minidosierers (drei Stück-Packung, 420 mg einmal monatlich) und im Maximum die Kosten des Minidosierers (drei Stück-Packung, 420 mg alle zwei Wochen) ab. Die Berechnung erfolgte nach dem Wirtschaftlichkeitsprinzip. b: Die Angaben zu Evolocumab treffen auf die Patientenpopulation b1) und b2) zu, sodass die Darstellung übergreifend für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer HoFH erfolgt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Evolocumab wurde die wirtschaftlichste Dosierungsform gewählt. c: Bei der ZVT ist zu berücksichtigen, dass für die Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern insbesondere die Einschätzung bzw. Entscheidung des Arztes auf patientenindividueller Ebene ausschlaggebend ist. Weiterhin ist für die Behandlung von Kindern weder in den Fachinformationen noch in den Leitlinien eine klare Therapieeskalation definiert, sodass eindeutige Kriterien für eine „maximal tolerierte“ Therapie in dieser Patientengruppe fehlen. Eine Therapieeskalation wird zudem bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen insbesondere in der Wachstumsphase sowie der Pubertät für gewöhnlich nicht konsequent umgesetzt. Dies bedeutet, dass die maximal tolerierte Dosis eines Patienten nicht grundsätzlich mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden kann. Aus diesem Grund wurde für die Berechnungen eine Spanne zwischen Minimal- und Maximaldosierung gebildet. Hinweis: Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der vorliegenden Zielpopulation. HoFH: Homozygote familiäre Hypercholesterinämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: [Amgen 2021b]					

In der nachfolgenden Tabelle 3-14 befindet sich eine vereinfachte Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient. Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten basieren auf den Kosten pro Einheit der einzelnen Präparate, multipliziert mit der Anzahl an Anwendungen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr

Wirkstoff	Packungs- inhalte	GKV-Kosten pro Packung in Euro	GKV-Kosten pro Einheit in Euro ^a	Benötigte Anzahl pro Jahr	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Evolocumab (Repatha®)					
Evolocumab (Repatha®)	3 × 420 mg	1.464,58 €	488,19 €	12	5.858,32 €
Evolocumab (Repatha®)	3 × 420 mg	1.464,58 €	488,19 €	26	12.693,03 €
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)					
Pravastatin (Pravastatin Holsten) (Festbetrag)	100 × 10 mg	12,96 €	0,13 €	365	47,30 €
	100 × 20mg	15,14 €	0,15 €	365	55,26 €
Atorvastatin (Atorvastatin AL) (Festbetrag)	100 × 10 mg	12,19 €	0,12 €	365	44,49 €
	100 × 80 mg	28,65 €	0,29 €	365	104,57 €
Rosuvastatin (Rosuvastatin axcount) (Festbetrag)	100 × 5 mg	12,96 €	0,13 €	365	46,32 €
Rosuvastatin (Rosuvastatin- Elpen) (Festbetrag)	100 × 20 mg	21,19 €	0,21 €	365	77,34 €
Anionenaustauscherharz (Gallensäurebinder)					
Colestyramin (Quantalan®) (Festbetrag)	100 × 2 g	60,56 €	0,61 €	$\frac{1}{2} \times 365$ = 182,5	110,52 €
	100 × 6 × 4 g	60,56 €	0,61 €	6×365 = 2.190	1.326,26 €
Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib (Ezetimib- ratiopharm) (Festbetrag)	100 × 10 mg	43,90 €	0,44 €	365	160,24 €
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) in Kombination mit Cholesterinresorptionshemmer					
Ezetimib / Simvastatin (Ratiopharm) (Festbetrag)	100 × 10 mg / 10 mg	71,70 €	0,72 €	365	261,71 €
	100 × 10 mg / 40 mg	72,61 €	0,73 €	365	265,03 €

Wirkstoff	Packungs- inhalte	GKV-Kosten pro Packung in Euro	GKV-Kosten pro Einheit in Euro ^a	Benötigte Anzahl pro Jahr	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht-medikamentöse Behandlung					
Lipidapherese	–	–	885,78 €	26	23.030,28 €
	–	–	1.294,81 €	52	67.330,12 €
a: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte mit ungerundeten Werten. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen hier auf der zweiten Nachkommastelle gerundet angegeben. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase. Quelle: [Amgen 2021b]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, ist die HoFH bei Kindern und Jugendlichen bei asymptomatischem Verlauf mit fehlenden Charakteristika der Erkrankung teils unterdiagnostiziert. Die fehlende oder zu späte Diagnose führt zu einem späteren Behandlungsbeginn bei Kindern und Jugendlichen. Angaben zur Prävalenz und Inzidenz einer HoFH bei Kindern und Jugendlichen mit Bezug auf Deutschland können gemäß Abschnitt 3.2.3 öffentlich verfügbaren Quellen nicht verlässlich entnommen werden, europäische bzw. internationale Daten liegen nur in einem sehr begrenzten Umfang vor.

Folglich kann die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete GKV-Population, mit einer Größe von ein bis zwei Patienten für Patientenpopulation b1) bzw. ein bis zwei Patienten für Patientenpopulation b2), nur die bestmögliche Abschätzung darstellen.

Weiterhin können die folgenden Faktoren Einfluss auf den Versorgungsanteil von Evolocumab im AWG nehmen:

- Patientenpräferenz: Es wurden keine Studien zur Patientenpräferenz identifiziert.

- Kontraindikationen: Gemäß der Fachinformation darf Evolocumab nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einer der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile vorliegt [Amgen 2021a].
- Therapieabbrüche: In der klinischen Studie HAUSER-OLE konnte in der relevanten Patientenpopulation kein Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses im Evolocumab-Behandlungsarm beobachtet werden. Der Einfluss von Therapieabbrüchen auf die Versorgungsanteile ist damit als vernachlässigbar einzuschätzen.
- Ambulante bzw. stationäre Versorgung: Durch die Möglichkeit der Selbstinjektion sowie der Art der Erkrankung ist von einer regelhaften ambulanten Versorgung auszugehen [Amgen 2021a].
- Steuerungsinstrumente: Einfluss auf die Versorgungsanteile nimmt ebenso der zeitliche Einzug in die Leitlinie einschließlich der Empfehlungen in die Versorgungspraxis sowie die vorliegende Verordnungseinschränkung (VOE) von Evolocumab.
 - Gemäß der VOE [G-BA 2016d, G-BA 2017, G-BA 2021h, G-BA 2021i] ist Evolocumab auf Basis des Wirtschaftlichkeitsarguments des G-BA aktuell nicht verordnungsfähig, sofern die Behandlung mit Mehrkosten gegenüber der ZVT (z. B. der Therapie mit Statinen) einhergeht.
 - Ausnahmen der VOE betreffen
 - HoFH-Patienten, bei denen die maximale medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurde;
 - Patienten mit Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und gesicherter vaskulärer Erkrankung sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren bzw. Patienten mit gesicherter HeFH unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung, wenn diese eine grundsätzlich über 12 Monate dokumentierte maximale diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) und einen therapierefraktären Verlauf (keine ausreichende Senkung des LDL-C-Wertes) aufweisen.

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.

Basierend auf -der patientenindividuellen Therapieeskalation im AWG sowie der sich verändernden Versorgungslandschaft, sind keine belastbaren Angaben und Berechnungen zu den erwarteten Versorgungsanteilen möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Abschnitt 3.3.1 und Abschnitt 3.3.2: Angaben zum genauen Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Informationen zur Lipidapherese wurden der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung entnommen [G-BA 2021a].

Abschnitt 3.3.3: Alle Preisangaben und Festbeträge wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe entnommen (Stand: 15.12.2021). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V. Die Kosten für die nicht-medikamentöse Lipidapherese resultieren aus einer EBM-Ziffer und einer Sachkostenpauschale frei zugänglicher, einzelner KVen.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen herangezogen.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Für die Beschreibung der Versorgungsanteile wurden Informationen aus der Fachinformation zu Evolocumab sowie Dokumente des G-BA verwendet.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. Stand: 05.10.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2624/MVV-RL_2021-07-15_iK-2021-10-05.pdf [Zugriff: 27.10.2021]. 2021a.
2. CHEPLAPHARM Arzneimittel. Quantalan® zuckerfrei: Fachinformation [online]. Stand: 10.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.
3. Elpen Pharmaceutical. ROSUVASTATIN-ELPEN 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021.
4. ALIUD PHARMA®. Atorvastatin AL Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.12.2021]. 2020.
5. Holsten Pharma. Pravastatin Holsten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 14.12.2021]. 2019.
6. Ratiopharm. Ezetimib-ratiopharm® 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021a.
7. Ratiopharm. Ezetimib/Simvastatin-ratiopharm® Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 14.12.2021]. 2021b.
8. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.12.2021]. 2021a.
9. Klose, G., Laufs, U., März, W., Windler, E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(31-32): 523-529.
10. Hettich, R., Heigl, F. Lipidapherese. Nephrologe 2014; 9(4): 319-331.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Vom 9. März 2016 [online]. Stand: 09.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf [Zugriff: 13.11.2020]. 2016a.
12. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf> [Zugriff: 01.10.2021]. 2021a.
13. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt [online]. Stand: 05.2021. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/> [Zugriff: 01.10.2021]. 2021b.
14. GBE-Bund. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr 2017, alle Geschlechter [online]. Stand: 15.12.2021. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=12943532&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=31097318&p_version=5&D.000=3&D.002=2&D.003=3&D.100=1 [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
15. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PRAVASTATIN Holsten 10 mg Tabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021a.
16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ATORVASTATIN AL 10 mg Filmtabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021b.
17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ATORVASTATIN AL 80 mg Filmtabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021c.
18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ROSUVASTATIN axcount 5 mg Filmtabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021d.
19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ROSUVASTATIN-ELPEN 20 mg Filmtabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021e.
20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu QUANTALAN zuckerfrei Pulver z.Herst.e.Susp.z.Einn., 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021f.
21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu EZETIMIB-ratiopharm 10 mg Tabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021g.

22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu EZETIMIB/Simvastatin-ratiopharm 10 mg/10 mg Tabl., 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021h.
23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu EZETIMIB/Simvastatin-ratiopharm 10 mg/40 mg Tabl., 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021i.
24. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu REPATHA 140 mg Injektionslösung i.e.Fertigpen, 2 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021j.
25. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu REPATHA 140 mg Injektionslösung i.e.Fertigpen, 6 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021k.
26. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu REPATHA 420 mg ILO i.e.Patrone+autom.Minidosierer, 1 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021l.
27. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu REPATHA 420 mg ILO i.e.Patrone+autom.Minidosierer, 3 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021m.
28. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PRAVASTATIN Holsten 20 mg Tabletten, 100 Stück [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021n.
29. KV Baden Württemberg. Regionale Gebührensätze [online]. Stand: 04/2021. URL: <https://www.kvbawue.de/praxis/abrechnung-honorar/ebm-regionale-gebuehrensätze/regionale-gop/> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
30. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM 04572 Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung bei LDL-Apherese. Stand 2021/4 [online]. Stand: 01.10.2021. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/04572_2903212827075407551812.html [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
31. KV Berlin. Pseudonummernverzeichnis (extern) [online]. Stand: 04/2021. URL: https://www.kvberlin.de/fileadmin/user_upload/abrechnung_honorar/pseudonummernverzeichnis.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
32. KV Bremen. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung [online]. Stand: 21.10.2021. URL: <https://www.kvhh.de/fileadmin/kvhh/pdf/Abrechnung-Honorar/pseudonrn202101001.pdf> [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
33. KV Hamburg. Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg [online]. Stand: 25.11.2021. URL: https://www.kvhh.net/Resources/Persistent/7/8/a/1/78a17563a0d61746cc361aa46b625820e0c573ea/Sonderabrechnungsnummern%20Quartal%204_2021.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.

34. KV Hessen. Hessenspezifische Gebührenordnungspositionen [online]. Stand: 23.11.2021. URL: https://www.kvhessen.de/fileadmin/user_upload/kvhessen/Mitglieder/Abrechnung_Honorar/EBM_Hessenspezifische_Gebuehrenordnungspositionen_GOP_4-2021.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
35. KV Nordrhein. Übersicht der Symbolnummern und weiteren Einzelleistungen [online]. Stand: 01.10.2021. URL: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/uebersicht_symbolnummern.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
36. KV Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungspositionen in Niedersachsen [online]. Stand: 06.12.2021. URL: https://www.kvn.de/internet_media/Mitglieder/Abrechnung+und+Honorar/KVN_interne+GOP/KVN_interne+GOP_+4_+Quartal+2021-p-29546.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
37. KV Saarland. Regionale Abrechnungsziffern [online]. Stand: 01.10.2021. URL: https://www.kvsaarland.de/documents/10184/42/4.+Quartal+2021_Regionale+Abrechnungsziffern.pdf/e3cbe553-3cb7-d947-add8-515e13fdb755 [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
38. KV Sachsen. Vereinbarung über die Vergütung von Sach- und Dienstleistungen bei der ambulanten Durchführung von Apherese [online]. Stand: 22.08.2005. URL: https://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/data/kvs/downloads/vertrag/apherese_vb_05.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2005.
39. KV Thüringen. Besondere Gebührenordnungspositionen der KV Thüringen. Quartal IV/2021 [online]. Stand: 29.09.2021. URL: https://www.kv-thueringen.de/fileadmin/media2/Abrechnung/4100/KV-spezifische_GONR/reg_GONR_421_20210929.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) [online]. Stand: 15.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7450/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_TrG.pdf [Zugriff: 25.05.2021]. 2021b.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Alirocumab [online]. Stand: 04.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3753/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_TrG.pdf [Zugriff: 25.05.2021]. 2016b.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) [online]. Stand: 15.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7449/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_TrG.pdf [Zugriff: 29.07.2021]. 2021c.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) [online]. Stand: 15.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_BAnz.pdf [Zugriff: 18.05.2021]. 2021d.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) [online]. Stand: 15.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_BAnz.pdf [Zugriff: 18.05.2021]. 2021e.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Alirocumab. Beschluss vom: 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 [online]. Stand: 02.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf [Zugriff: 14.04.2021]. 2019.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Vom 4. Mai 2016 [online]. Stand: 04.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf [Zugriff: 29.10.2020]. 2016c.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) [online]. Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4922/2021-07-15_AM-RL-XII_Inclisiran_D-640.pdf [Zugriff: 29.07.2021]. 2021f.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie). Vom 15. Juli 2021 [online]. Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7674/2021-07-15_AM-RL-XII_Inclisiran_D-640_TrG.pdf [Zugriff: 07.09.2021]. 2021g.

49. Amgen. Berechnung der Jahrestherapiekosten - Kinder und Jugendliche im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer familiären homozygoten Hypercholesterinämie (HoFH). Stand: 2021. 2021b.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab. Vom 2. Juni 2016 [online]. Stand: 02.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2600/2016-06-02_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf. 2016d.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 35a – Evolocumab. Vom 20. April 2017 [online]. Stand: 20.04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2932/2017-04-20_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf [Zugriff: 02.11.2020]. 2017.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. Stand: 12.11.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-708/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2021-11-12.pdf [Zugriff: 29.11.2021]. 2021h.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) - Nummer 35c (Inclisiran). [online]. Stand: 06.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7666/2021-07-06_AM-RL-III_SN_Nr-35c_Inclisiran_TrG.pdf [Zugriff: 27.10.2021]. 2021i.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Evolocumab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation (140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / 420 mg Injektionslösung in einer Patrone) (Stand: November 2021) sowie der Gebrauchsinformation (Stand: November 2021) von Repatha® (Evolocumab) übernommen [Amgen 2021a, Amgen 2021b].

Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

Dosierung

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter

Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Evolocumab ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen.

Evolocumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch Anwendung einer einzelnen Patrone mit dem automatischen Minidosierer.

Repatha ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Nur zum Einmalgebrauch.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Lösung kontrolliert werden. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte das Arzneimittel vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Der gesamte Inhalt muss injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 [Pharmakokinetische Eigenschaften] der Fachinformation Repatha®).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation Repatha®.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) oder bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Formen von Hyperlipidämie sind nicht erwiesen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Fachinformation Repatha®.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 [Pharmakokinetische Eigenschaften] der Fachinformation Repatha®). Evolocumab sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Getrockneter Naturkautschuk***Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen***

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, der schwere Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien beurteilt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Statinen behandelt wurden, wurde ein Anstieg der Clearance von Evolocumab von etwa 20 % beobachtet. Diese erhöhte Clearance wird teilweise durch Statine vermittelt, die die Konzentration der PCSK9 erhöhen, was die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide nicht ungünstig beeinflusste. Es sind keine Anpassungen der Statin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Evolocumab erforderlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Evolocumab und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln als Statinen und Ezetimib durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Repatha bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3. [Präklinische Daten zur Sicherheit] der Fachinformation Repatha®)

Repatha darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll / die Behandlung mit Repatha zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitätsendpunkte bei Expositionsspiegeln (Area Under the Curve (AUC), Fläche unter der Konzentrationszeitkurve), die viel höher lagen als bei Patienten, die 420 mg Evolocumab einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3 [Präklinische Daten zur Sicherheit] der Fachinformation Repatha®).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

In tierexperimentellen Studien mit Expositionen, die bis zu 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit 420 mg Evolocumab einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Evolocumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und es sollten nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.

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

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.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation (Stand: November 2021) zu Evolocumab entnommen worden [Amgen 2021c]:

„Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG [Amgen 2021c].

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

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.

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

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

Nicht zutreffend.

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.

Die nachfolgenden Informationen wurden der Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans (RMP) entnommen [Amgen 2021d].

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Keine
Bedeutende potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Anwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit Langzeittherapie einschließlich der Auswirkungen eines LDL-C-Wertes < 40 mg/dl (< 1,03 mmol/l)
LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin.	

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko- minimierung
Bedeutende identifizierte Risiken		
Keine		
Bedeutende potentielle Risiken		
Keine		
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fach- und Gebrauchsinformation): Abschnitt 4.6 der Fachinformation, welcher darauf hinweist, dass Repatha nicht während der Schwangerschaft angewendet werden darf. Es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Verweis auf Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.	Keine
Langzeittherapie einschließlich der Auswirkungen eines LDL-C-Wertes < 40 mg/dl (< 1,03 mmol/l)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in der Fachinformation): Verweis auf Abschnitt 5 der Fachinformation.	Keine
LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin.		

Gemäß RMP gibt es keine laufenden oder geplanten Pharmakovigilanz-Studien, die Bedingung für eine Zulassung (Kategorie eins) bzw. einer Zulassung unter besonderen Bedingungen / außergewöhnlichen Umständen sind. Die geplanten oder laufenden Studien der Kategorie drei (erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sind in der nachfolgenden Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Laufende und geplante Studien zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten – Kategorie drei

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status	Zeitpunkt für die Einreichung der Berichte
Kategorie drei – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
FOURIER-OLE (Studie 20130295): A Multicenter, Open-label Extension Study to Assess Long-term Safety and Efficacy of Evolocumab Therapy in Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease Ongoing	Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Langzeittherapie von Evolocumab bei Patienten, die in der bereits abgeschlossenen FOURIER-Studie Evolocumab oder Placebo erhalten haben.	Langzeittherapie einschließlich der Auswirkungen eines LDL-C-Wertes < 40 mg/dl (< 1,03 mmol/l)	laufend	Protokoll: Q4 2015 Studienbeginn: Q3 2016 Visite des letzten Patienten: Q3 2021 Finaler Bericht: Q3: 2022
Studie 20160250: A Multicenter, Open-label, Single-arm, Extension Study to Assess Long-term Safety of Evolocumab Therapy in Subjects With Clinically Evident Cardiovascular Disease in Selected European Countries Ongoing	Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit der Langzeittherapie von Evolocumab in einer westeuropäischen Kohorte, welche Evolocumab oder Placebo im Rahmen der Studie FOURIER erhalten hat.	Langzeittherapie einschließlich der Auswirkungen eines LDL-C-Wertes < 40 mg/dl (< 1,03 mmol/l)	laufend	Studienende: Q3 2022 Finaler Bericht: Q3 2023
LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin.				

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

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.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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.

Die Angaben für die Abschnitte 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 wurden der Produktinformation von Evolocumab (Repatha®) entnommen [Amgen 2021a, Amgen 2021b, Amgen 2021c].

Für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 wurde der RMP herangezogen [Amgen 2021d].

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. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.12.2021]. 2021a.
2. Amgen. Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen / Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. Gebrauchsinformation: Information für Anwender. Stand: 11.2021. 2021b.
3. Amgen. EPAR - Produktinformation: Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. Stand: 11.2021. 2021c.
4. Amgen. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN - Repatha (Evolocumab). Version 7.1. Stand: 29.07.2021. 2021d.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung Leberfunktionsstörung	Seite 1, Abschnitt 4.4 (Leberfunktionsstörung): „Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.“	nein
2	Überwachung Leberfunktionsstörung	Seite 1, Abschnitt 4.4 (Leberfunktionsstörung): „Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Evolocumab sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.“	nein
3	Behandlung bei Überdosierung	Seite 3, Abschnitt 4.9 (Überdosierung) „Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Evolocumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und es sollten nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.“	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Beratung / Entscheidung zum Stillen	Seite 2, Abschnitt 4.6 (Stillzeit) „Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll /die Behandlung mit Repatha zu unterbrechen ist . Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.“	ja
5	Abklärung sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie	Seite 1, Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) „Bevor mit der Anwendung von Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.“	ja
6	Kontrolle der Lösung vor Anwendung	Seite 9, Abschnitt 6.6 „Vor der Anwendung muss die Lösung kontrolliert werden. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist.“	nein
Quelle: [Amgen 2021] LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation (Stand: November 2021) von Evolocumab (Repatha®) herangezogen [Amgen 2021].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Keine der oben aufgeführten Leistungen ist bisher nicht oder nicht vollständig im EBM abgebildet bzw. erfordert eine spezifische EBM-Ziffer.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 4. Quartal 2021 verwendet [KBV 2021].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Amgen. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen, Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. Stand: 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.12.2021]. 2021.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2021 [online]. Stand: 01.10.2021. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf [Zugriff: 15.12.2021]. 2021.