

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (*Praluent*[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3E

*Pädiatrische Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter
familiärer Hypercholesterinämie*

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

Stand: 12.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	85

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der Studien zur Prävalenz von Hypercholesterinämie bei Kindern.....	25
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-3: Berechnung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet E1	29
Tabelle 3-4: Berechnung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet E2	30
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
Tabelle 3-10: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für LDL-Apherese	58
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	64
Tabelle 3-15: Nebenwirkungen	76
Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung	80
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile	13
Abbildung 3-2: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt.	14
Abbildung 3-3: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors.....	15
Abbildung 3-4: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplikationen	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
Apo	Apolipoprotein
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V.
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GO	Gebührenordnung
GOP	Gebührenordnungsposition
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HDL-C	HDL-Cholesterin
HeFH	Heterozygote FH
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA
HoFH	Homozygote FH
IDL	<i>Intermediate-density lipoprotein</i>
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KHK	Koronaren Herzerkrankung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>

Abkürzung	Bedeutung
LDL-C	LDL-Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
N	Normpackung (N2=mittlere Packung; N3=große Packung)
oxLDL-C	Oxidativ modifiziertes LDL-C
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PZN	Pharmazentralnummer
Q2W	Alle zwei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SREBP	<i>Sterol regulatory element-binding protein</i>
UK	<i>United Kingdom</i>
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>
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.

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) gemäß aktueller Fachinformation lautet:

„Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nichtfamiliäre) oder

gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):

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

Das vorliegende Modul 3E bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Alirocumab bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit HeFH begleitend zu einer Diät. Die relevanten Teilanwendungsgebiete in diesem Anwendungsgebiet sind:

- Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung **nicht** ausgeschöpft worden sind (**E1**)
- Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (**E2**)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die beiden Teilanwendungsgebiete ist:

E1) Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung **nicht** ausgeschöpft worden sind:

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

E2) Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 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

Bei der Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern ist zu beachten, dass insbesondere die Einschätzung und Entscheidung des behandelnden Arztes patientenindividuell ausschlaggebend ist. Eine klare Definition der Therapieeskalation im vorliegenden AWG bei Kindern wird weder in den Fachinformationen noch in den Leitlinien genannt. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine Therapieeskalation bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen insbesondere in der Wachstumsphase und der Pubertät meist nicht konsequent umgesetzt wird. Die maximal tolerierte Dosis eines Patienten kann daher grundsätzlich nicht mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden.

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).

Es wurde kein Beratungsgespräch mit dem G-BA in Anspruch genommen.

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.

Für die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde kein Beratungsgespräch mit dem G-BA in Anspruch genommen. Die Unterteilung des Anwendungsgebiets in definierte Teilanwendungsgebiete und die Festlegung der jeweiligen ZVT wurden dem Modul 3A von Evolocumab im AWG HeFH, 10-17 Jahre, und der dazugehörigen ZVT-Synopse des G-BA entnommen (G-BA 2021).

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH sieht die festgelegte ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Alirocumab als weiterhin gültig an. Da vom G-BA im Beschluss zu Evolocumab vom 16.06.2022 kein Zusatznutzen im AWG HeFH, 10-17 Jahre anerkannt worden ist, wird Evolocumab als weitere ZVT-Option im Anwendungsgebiet der pädiatrischen HeFH-Patienten ausgeschlossen. Als Begründung dafür, dass bei der Bewertung von Evolocumab im AWG HeFH kein Zusatznutzen belegt werden konnte, führt der G-BA u.a. an, dass keine Daten und somit keine Evidenz vorgelegt wurde. Daher ist Evolocumab nicht Bestandteil der ZVT im Anwendungsgebiet von Alirocumab bei pädiatrischen Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 Jahren.

Der Festlegung des G-BA bezüglich der ZVT aus dem Evolocumab Verfahren wird somit gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) wurde der aktuellen Fachinformation entnommen. Die Unterteilung des Anwendungsgebiets in definierte Teilanwendungsgebiete und die Festlegung der jeweiligen ZVT wurden dem pädiatrischen Modul 3A von Evolocumab im Anwendungsgebiet HeFH, 10-17 Jahre, und der dazugehörigen ZVT-Synopse des G-BA entnommen (Amgen 2021; G-BA 2021).

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 GmbH (Amgen) 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Evolocumab (Repatha®): Modul 3 A Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer familiären heterozygoten Hypercholesterinämie (HeFH)*. Stand: 21.12.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5366/2021_12_21_Modul3A_Evolocumab.pdf, abgerufen am: 02.11.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2020-B-393 Evolocumab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5371/2022-01-01_Informationen-zVT_Evolocumab-D-758.pdf, abgerufen am: 02.11.2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Alirocumab (Praluent®) ist bisher in Deutschland zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie zugelassen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C (Low-density-lipoprotein-Cholesterin)-Zielwerte nicht erreichen.

Mit der Indikationserweiterung ist Alirocumab nun auch bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) zusätzlich zu diätetischer Therapie zugelassen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C (Low-density-lipoprotein-Cholesterin)-Zielwerte nicht erreichen.

Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind verschiedene Formen von Fettstoffwechselstörungen. Dabei handelt es sich um pathologische Veränderungen der relativen Anteile der Lipoproteine im Blut, die mit einer Erhöhung der Cholesterin-, Triglyzerid- und/oder Apolipoprotein-Konzentrationen einhergehen können. Das primäre Ziel der Therapie mit Alirocumab ist eine Verminderung des Risikos von kardiovaskulären Folgeerkrankungen der Dyslipidämie durch eine frühzeitige und langfristige Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut. Die Senkung des LDL-C-Wertes ist auch seitens der Fachgesellschaften und klinischen Experten als zentrales Therapieziel zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse anerkannt (DGK 2019).

Lipidstoffwechsel

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

Die Lipoproteine werden anhand ihrer Dichte eingeteilt (Abbildung 3-1) (NCEP 2002):

- Chylomikronen sind triglyzeridreiche Partikel sehr geringer Dichte, die von Enterozyten des Darms gebildet werden und Lipide aus der Nahrung in die restlichen Gewebe des Körpers transportieren.

- VLDL-Partikel (*very low-density lipoprotein*) werden in der Leber gebildet und enthalten endogene Triglyzeride, Phospholipide sowie Cholesterin. VLDL dienen vor allem dem Transport von Triglyzeriden zum Muskel- und Fettgewebe. Dort werden Triglyzeride und Phospholipide durch endothelständige Lipoproteinlipasen hydrolysiert und VLDL über die Zwischenstufe IDL (*intermediate-density lipoprotein*) in cholesterinreiche LDL umgewandelt.
- LDL-Partikel (*low-density lipoprotein*) enthalten 60 bis 70 % des Gesamtcholesterins im Serum und dienen dem Transport von Cholesterin in Form von Cholesterinestern aus der Leber in die restlichen Zellen des Körpers. Der Proteinanteil der LDL, das Apolipoprotein B-100 (ApoB-100), ist der Ligand für die Bindung von LDL an den LDL-Rezeptor. Über diesen werden zirkulierende LDL-Partikel in die Zellen aufgenommen. Der Großteil der LDL-Partikel wird durch Hepatozyten wieder aus der Zirkulation entfernt.
- Lipoprotein(a)-Partikel (Lp(a)) ähneln im Aufbau den LDL-Partikeln, enthalten neben ApoB-100 jedoch auch das Apolipoprotein(a). Die Funktion von Lp(a) ist bisher nicht geklärt.
- HDL-Partikel (*high-density lipoprotein*) nehmen in der Peripherie Cholesterin auf, z. B. aus den Wänden von Blutgefäßen, und dienen dem reversen Transport des freien Cholesterins in die Leber. Dabei enthalten HDL 20 bis 30 % des Gesamtcholesterins im Serum.

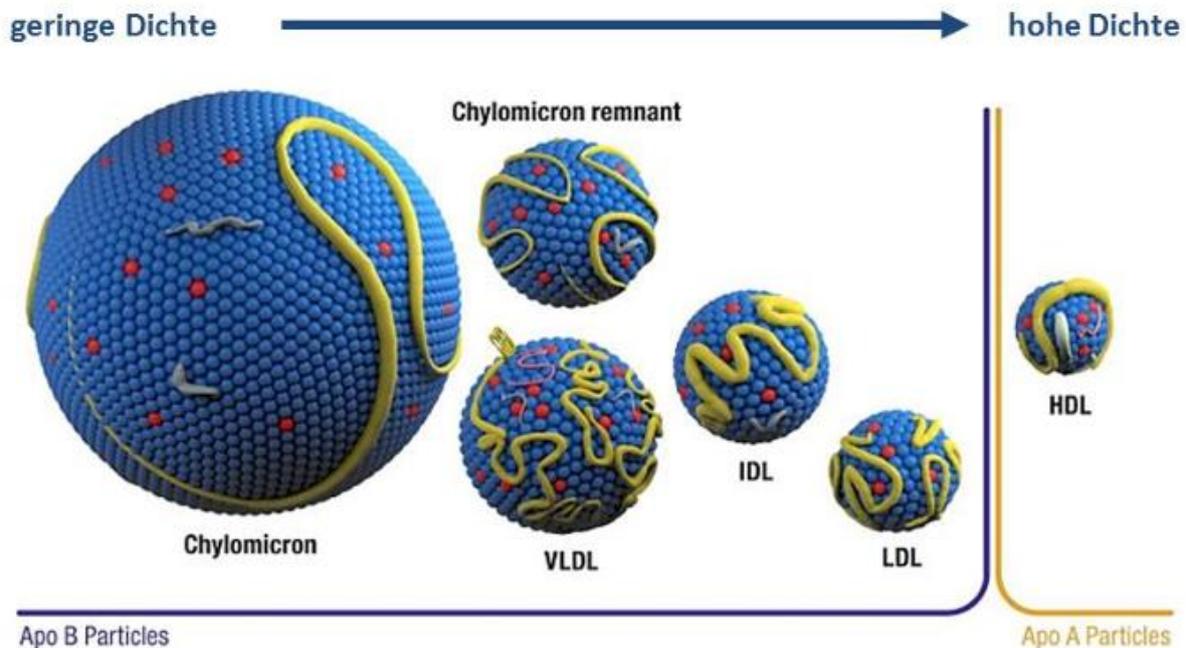


Abbildung 3-1: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile

(Quelle: Sanofi-Aventis)

Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil der Plasmamembranen, dient zudem als Vorstufe für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäuren und spielt eine zentrale Rolle bei der Ausbildung der Myelinscheiden der Axone (Goldstein und Brown 2009). Der Bedarf an Cholesterin wird zu einem großen Teil über die endogene Cholesterinbiosynthese in der Leber gedeckt, während nur ein kleinerer Anteil des Cholesterins der Nahrung entstammt. Cholesterin wird im Blut in Form von Lipoproteinen transportiert, der Hauptteil in Form von LDL-C (60 bis 70 %) und HDL-C (20 bis 30 %).

Der größte Anteil des LDL-C wird durch Hepatozyten wieder aus der Blutbahn entfernt. LDL-Partikel binden über das Oberflächenprotein ApoB-100 an den LDL-Rezeptor auf der Oberfläche der Hepatozyten und werden mittels Endozytose in die Zellen aufgenommen (Goldstein und Brown 2009). Im Endosom kommt es zu einer pH-Wert-Absenkung, infolgedessen der Komplex aus LDL-Rezeptor und LDL-Partikel dissoziiert. Der Lipoproteinkomplex wird lysosomal aufgespalten, um die Lipid- und Proteinanteile freizusetzen, während der LDL-Rezeptor mit Hilfe von Vesikeln zurück an die Zelloberfläche transportiert wird und erneut LDL-C binden kann (siehe Abbildung 3-2). Neben LDL-C bindet der LDL-Rezeptor auch die ApoB-100-haltigen VLDL- und IDL-Partikel (Huang et al. 2010).

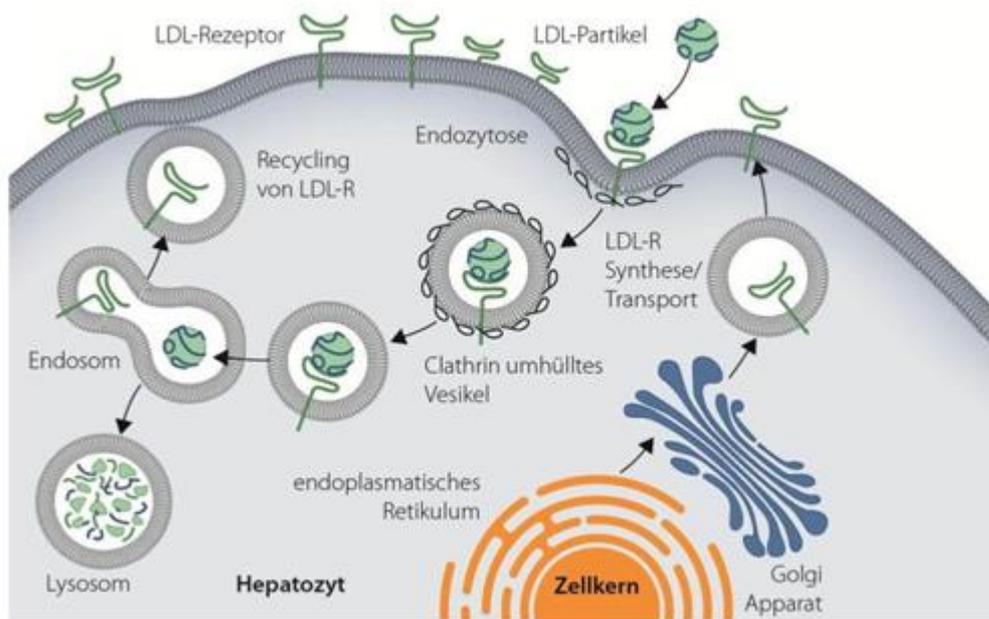


Abbildung 3-2: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt.

(modifiziert nach Lambert et al. 2012)

Die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Cholesterin-Stoffwechsels. PCSK9 bindet spezifisch sowohl auf der Oberfläche von Hepatozyten als auch intrazellulär an den LDL-Rezeptor und verhindert somit die pH-Wert-abhängige Dissoziation von LDL-Rezeptor und LDL-Partikel. Daraufhin kommt es nach endozytotischer Aufnahme des Rezeptors zur lysosomalen Degradation. Der LDL-Rezeptor

wird folglich nicht in den Recycling-Kreislauf zurückgeführt (Lambert et al. 2009; Lambert et al. 2012; Poirier und Mayer 2013; Seidah et al. 2014). Durch diesen Mechanismus verringert PCSK9 die Menge freier LDL-Rezeptoren, die zur Aufnahme von LDL-C zur Verfügung stehen, wodurch sich die LDL-C-Konzentration im Blut erhöht (siehe Abbildung 3-3).

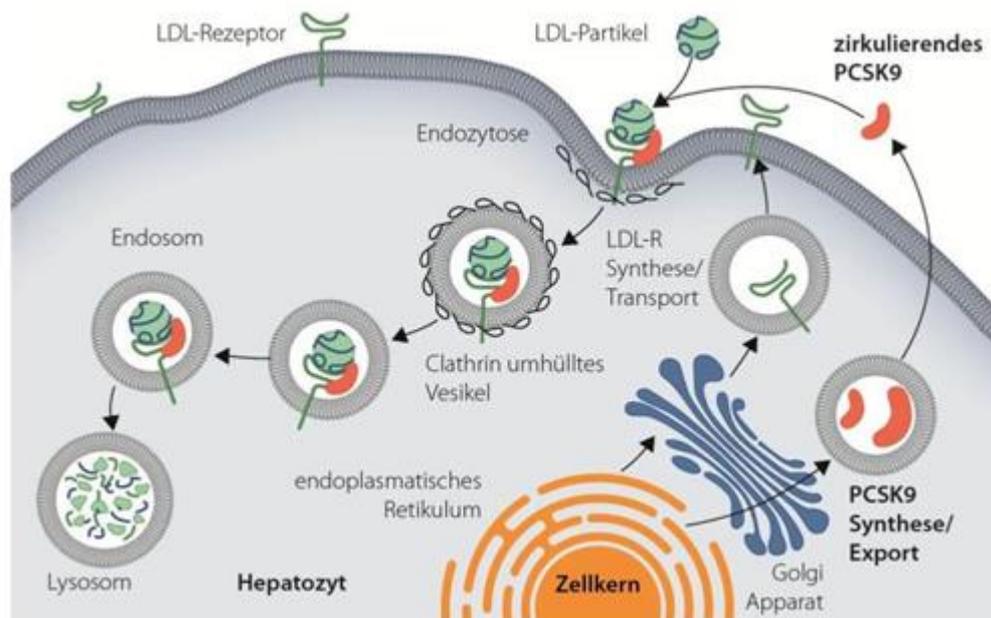


Abbildung 3-3: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors.

(modifiziert nach Lambert et al. 2012)

Die Expression des LDL-Rezeptors wird ebenso wie die Expression von PCSK9 über die intrazelluläre Cholesterinmenge reguliert. Bei einer hohen intrazellulären Cholesterinkonzentration wird die Expression des LDL-Rezeptors gehemmt. Bei einer niedrigen intrazellulären Cholesterinkonzentration kommt es zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP-2 (*sterol regulatory element-binding protein*), der sowohl die Expression des LDL-Rezeptors als auch die Expression von PCSK9 induziert (Dubuc et al. 2004; Jeong et al. 2008; Lambert et al. 2009; Lambert et al. 2012; Poirier und Mayer 2013; Seidah et al. 2014).

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

Dyslipidämien

Die Zielpopulation des relevanten AWG E umfasst pädiatrische Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) (Sanofi 2023b).

Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämien) umfassen ein breites Spektrum von Störungen des Lipidstoffwechsels und können primäre und sekundäre Ursachen haben. Als primäre

Dyslipidämien bezeichnet man genetisch bedingte Stoffwechselstörungen. Dabei können Rezeptorfunktionsstörungen, Defekte in der Synthese oder Aktivität von Enzymen des Fettstoffwechsels oder Veränderungen der Lipid- und Apolipoproteinsynthese vorliegen. Sekundäre Dyslipidämien sind hingegen Komplikationen anderer Erkrankungen, wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leber- und Nierenerkrankungen oder Folge des Lebensstils. Dementsprechend zielt die Therapie der sekundären Dyslipidämien auf die Behandlung der Grunderkrankung ab, während im Falle von primären Dyslipidämien durch eine lipidmodifizierende Therapie das Risiko für Folgeerkrankungen reduziert werden soll (Parhofer 2016).

Traditionell werden Dyslipidämien auf Basis der elektrophoretisch aufgetrennten Lipoprotein Fraktionen eingeteilt (Typ I bis V nach Fredrickson). Dabei entspricht Typ II den Hypercholesterinämien und Typ IIa der familiären Hypercholesterinämie. Heutzutage wird jedoch meist eine klinisch orientierte Einteilung der Dyslipidämien anhand der veränderten Plasmalipide vorgenommen. Man unterscheidet dabei verschiedene Formen der Hypercholesterinämien, Hypertriglyzeridämien sowie gemischte Dyslipidämien. Reine Triglyzeridämien werden in der Folge nicht weiter betrachtet, da sie außerhalb des Anwendungsgebietes von Alirocumab liegen (Parhofer 2016).

Im Weiteren wird näher auf die primären Hypercholesterinämien und die Unterform der familiären Hypercholesterinämie eingegangen, zu denen auch die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie gehört.

Primäre Hypercholesterinämien

Primäre Hypercholesterinämien sind durch chronisch erhöhte Serumkonzentrationen an Gesamtcholesterin und im besonderen LDL-Cholesterin (LDL-C) gekennzeichnet und stehen mit dem frühzeitigen Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in einem kausalen Zusammenhang. Die LDL-C-Werte sind bei genetisch bedingten Erkrankungen bereits im Kindesalter erhöht (Austin et al. 2004; Rader et al. 2003).

Familiäre Hypercholesterinämie

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um eine meist autosomal co-dominant vererbte Erkrankung des Cholesterinstoffwechsels. In 85 bis 90 % der Fälle ist dabei der LDL-Rezeptor betroffen (Goldberg et al. 2011). So sind bereits über 1.700 LDL-Rezeptor-Mutationen bekannt, die mit FH assoziiert sind und zum vollständigen Fehlen des Rezeptors oder Defekten u.a. bei der LDL-Bindung, Rezeptor-Internalisierung oder beim Rezeptor-Recycling führen können (Goldstein und Brown 2009; Klose et al. 2014). In 5 bis 10 % der Fälle liegt, zumindest in nordeuropäischen Populationen, eine Mutation des *ApoB*-Gens vor (Goldberg et al. 2011). Diese Mutationen führen zu einer verminderten Bindung von LDL-Partikeln an den LDL-Rezeptor, wohingegen die Funktion des LDL-Rezeptors nicht eingeschränkt ist. In weniger als 5 % der FH-Patienten ist eine Mutation des *PCSK9*-Gens für die Erhöhung des LDL-C-Spiegels ursächlich (Goldberg et al. 2011). Dabei handelt es sich um *gain of function*-Mutationen, die zu einer verstärkten Aktivität von PCSK9 und infolgedessen zu einer verringerten Anzahl an LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten führen.

Klinisch lassen sich Patienten mit unterschiedlichen Mutationen nicht unterscheiden. Die Höhe des LDL-Cholesterinspiegels variiert stark und ist von individuellen Faktoren sowie von der ursächlichen Mutation abhängig. Generell zeigen Patienten mit homozygoter Ausprägung der FH (HoFH) die höchsten LDL-C-Konzentrationen mit Werten von 650 bis 1000 mg/dl (Goldberg et al. 2011). Dabei können entweder die gleiche Mutation (echt-homozygot) oder verschiedene Mutationen (compound-heterozygot) in beiden Allelen des gleichen Gens vorliegen oder zwei Mutationen in zwei verschiedenen am LDL-Stoffwechsel beteiligten Genen (doppelt-heterozygot). Im Falle einer einfachen heterozygoten FH (HeFH) ist lediglich ein Allel des betroffenen Gens defekt, während das zweite Allel intakt bleibt. Patienten mit HeFH zeigen typischerweise LDL-C-Werte zwischen 300 und 550 mg/dl (Goldberg et al. 2011). Die Höhe der LDL-C-Werte ist bei HeFH-Patienten stärker von weiteren genetischen Faktoren oder anderen Einflüssen abhängig als bei HoFH-Patienten. Das bedeutet, dass HeFH-Patienten mit derselben ursächlichen Mutation sehr unterschiedliche LDL-C-Werte aufweisen können.

Bereits bei Geburt sind die LDL-C-Werte bei Patienten mit HeFH ca. um das Doppelte bis Dreifache erhöht (Koletzko und Ullrich 1996). Bleiben die LDL-C-Werte anhaltend hoch, führt dies sehr häufig frühzeitig zu atherosklerotischen Prozessen, die sich bereits ab der dritten Lebensdekade durch kardiale Ereignisse bei Patienten mit HeFH äußern. Das Risiko für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit HeFH ist bis zu 20-fach erhöht. Eine frühzeitige Behandlung mit dem Ziel den LDL-C-Spiegel unterhalb des kritischen Werts zu stabilisieren ist daher insbesondere für pädiatrische Patienten entscheidend (Goldstein und Brown 1987; Klose et al. 2014; Koletzko und Ullrich 1996; Nordestgaard et al. 2013; Schmidt et al. 2020; Schöb et al. 2018).

LDL-C als kausaler Faktor der Atherosklerose

Die ausgeprägte Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde durch zahlreiche epidemiologische Studien hinreichend belegt (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. 2010; Ference et al. 2015; Ference et al. 2017; Lv et al. 2014; Mach et al. 2020; NCEP 2002; Ribeiro et al. 2013; Silverman et al. 2016; Wong 2014).

Pädiatrische Patienten mit einer unbehandelten HeFH weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine vorzeitige koronare Herzerkrankung ab einem Alter von 20 Jahren auf sowie eine verkürzte Lebenserwartung, wenn die HeFH unbehandelt bleibt (Wiegman et al. 2015).

Demgegenüber konnte ebenfalls gezeigt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang niedrigen LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem deutlich verringerten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen (Ference et al. 2012; Ference et al. 2015; Holmes et al. 2015; Linsel-Nitschke et al. 2008).

Auch auf zellulärer und molekularer Ebene gilt die kausale Rolle von LDL-C bei der Entstehung von Atherosklerose als belegt. In einem frühen Stadium der Atherosklerose kommt es zur Diffusion von LDL-C in den subendothelialen Bereich der Arterien. Dort wird das

aggregierte LDL-C oxidativ modifiziert (oxLDL-C) (Williams und Tabas 1995). Infolgedessen kommt es zur Einwanderung von Monozyten in den subendothelialen Raum. Diese differenzieren zu Makrophagen, nehmen das akkumulierte oxLDL-C über Scavenger-Rezeptoren und rezeptorunabhängige Mechanismen auf und entwickeln sich zu Schaumzellen (Allahverdian et al. 2012). Parallel dazu kommt es zur Proliferation glatter Muskelzellen, welche gleichfalls oxLDL-C über Scavenger-Rezeptoren aufnehmen und sich zu Schaumzellen entwickeln können (Allahverdian et al. 2012). Gleichzeitig spielen auch vaskuläre Entzündungsprozesse eine Rolle (Galkina und Ley 2009). Auf diese Weise entsteht eine herdförmige Veränderung der Arterienwand mit einem Lipidkern und einer bindegewebsartigen Kappe, ein sogenannter Plaque (siehe Abbildung 3-4).

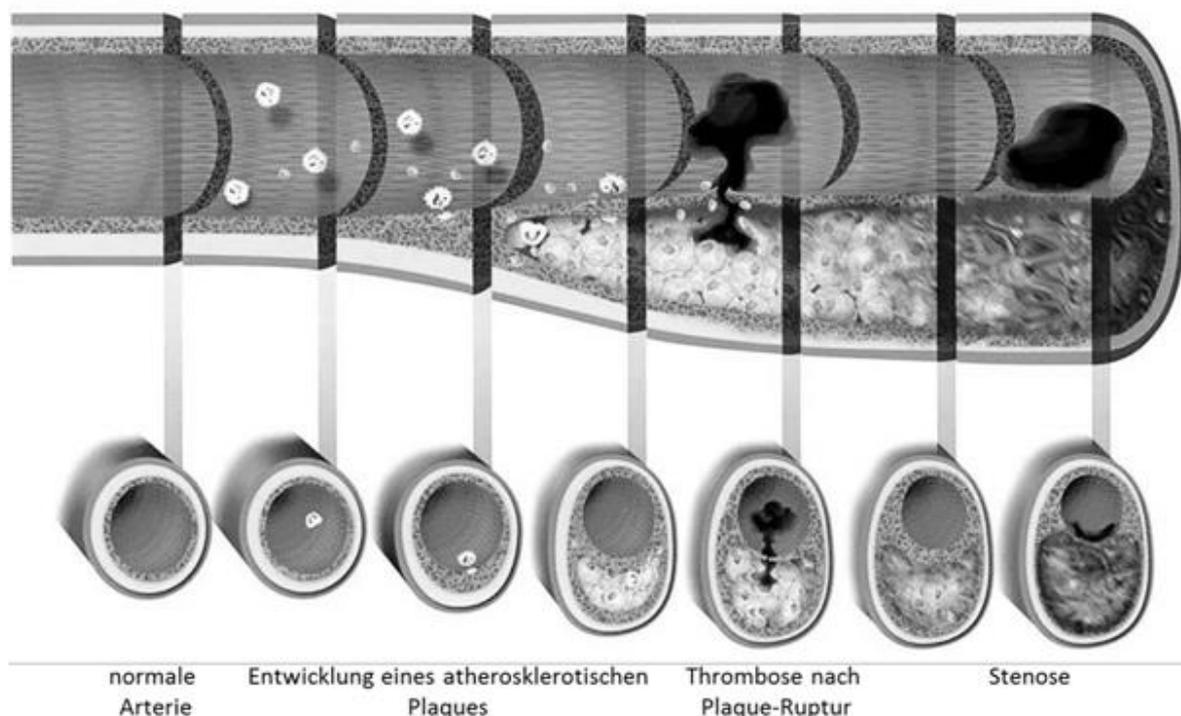


Abbildung 3-4: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplifikationen (modifiziert nach Libby 2001)

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

Atherosklerose kann prinzipiell in jeder Arterie des Körpers entstehen. Innerhalb der Arterien findet man atherosklerotische Veränderungen charakteristischerweise an Gefäßverzweigungen. Je nach betroffener Arterie führt eine Atherosklerose zu schwerwiegenden Komplikationen: Angina pectoris oder Myokardinfarkt (wenn die Koronararterien betroffen sind), Schlaganfall

(wenn die Halsarterien – Arteria carotis communis, Arteria carotis interna – betroffen sind), periphere arterielle Verschlusskrankheit oder abdominales Aortenaneurysma.

Atherosklerose ist ein langsam fortschreitender Prozess, der über Jahrzehnte asymptomatisch verlaufen kann. Entscheidend für das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, sind das Ausmaß und die Dauer der LDL-C-Exposition (Horton et al. 2009). Im Laufe des Lebens kommt es zu einer kumulativen LDL-C-Exposition, bis ein theoretischer Schwellenwert überschritten wird, der ausreichend für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung (KHK) ist. Diese Schwelle wird bei Hypercholesterinämie-Patienten deutlich früher erreicht als bei Patienten mit normalen LDL-C-Werten. Patienten mit genetisch bedingten niedrigen LDL-C-Werten erreichen den theoretischen Schwellenwert hingegen später.

Erhöhter LDL-C-Wert von Geburt an bei familiärer Hypercholesterinämie

Eine FH bei Kindern äußert sich insbesondere durch einen ab Geburt anhaltend erhöhten LDL-C-Wert, der einen behandelbaren Risikofaktor für die Entstehung und das Fortschreiten der Atherosklerose und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse darstellt (FERENCE et al. 2017; Forbes et al. 2016; Mach et al. 2020; Nicholls et al. 2010; Schaefer et al. 2007).

Bedingt durch die genetische Prädisposition von Patienten mit HeFH liegt bereits ab Geburt eine Erhöhung des LDL-C-Wertes vor, die um den Faktor sechs höher ist als bei Patienten mit erworbener nicht-familiärer Hypercholesterinämie (Benn et al. 2012). Bei Kindern mit einer unbehandelten FH zeigt sich eine fortschreitende Verengung der Blutgefäße (Avis et al. 2007; Böttcher et al. 2018; Koletzko und Ullrich 1996). Insgesamt weisen Patienten mit HeFH ein zudem ca. 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK auf (Goldberg et al. 2011; Hopkins et al. 2011; Schöb et al. 2018). Etwa 20 % aller atherosklerotisch bedingten kardialen Ereignisse bei Patienten im Alter unter 45 Jahre werden dem Krankheitsbild der HeFH zugeschrieben (Hopkins et al. 2011).

Gemäß dem Konzept der kumulativen LDL-C-Belastung erreichen Patienten mit HeFH den für die Entstehung einer KHK ursächlichen Schwellenwert von 160 mmol/l deutlich früher als Patienten mit nicht-familiärer Hypercholesterinämie (Nordestgaard et al. 2013). Bei dem Risiko für eine KHK abhängig vom LDL-C-Spiegel ist neben dem Ausmaß der Reduktion des LDL-C-Werts insbesondere auch der Zeitpunkt, zu dem die Behandlung initiiert wird, von entscheidender Bedeutung. Ein unbehandelter Patient mit HeFH erreicht den für eine KHK relevanten LDL-C-Schwellenwert mit durchschnittlich 35 Jahren. Wird ein Patient mit HeFH ab dem 18. Lebensjahr behandelt, wird der kritische LDL-C-Wert mit durchschnittlich 48 Jahren und bei einer Behandlung ab dem 10. Lebensjahr erst mit durchschnittlich 53 Jahren erreicht (Nordestgaard et al. 2013).

Ein Vergleich von Patienten mit FH, die bereits frühzeitig im Kindesalter mit Statinen behandelt wurden (n = 214), mit deren Eltern, die erst im Erwachsenenalter behandelt wurden (n = 156) zeigte eine signifikante Verbesserung bei den koronaren Ereignissen der Kinder (Wiegman et al. 2015).

Diagnose der HeFH

Bei Dyslipidämien handelt es sich um asymptomatische Erkrankungen ohne subjektives Krankheitserleben. Kinder mit einer HeFH sind häufig asymptomatisch bezüglich hinweisender Merkmale wie Xantome (Koletzko und Ullrich 1996; Lauber-Biason und Hersberger 2017; Schmidt et al. 2020; Schöb et al. 2018).

Für die Diagnose der FH gibt es keinen international einheitlich angewandten Kriterienkatalog, jedoch existieren verschiedene statistisch und genetisch validierte, nationale Kriterienkataloge. Bei Kindern wie auch bei Erwachsenen wird die FH durch eine Eigen- und Familienanamnese sowie durch körperliche Untersuchungen und Laboruntersuchungen (z. B. Bluttest der Lipidparameter) diagnostiziert (Koletzko und Ullrich 1996; Lauber-Biason und Hersberger 2017; Schmidt et al. 2020; Schöb et al. 2018). Durch eine Blutanalyse werden die unterschiedlichen Lipoproteine (Gesamtcholesterin, LDL-C, High-density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C), Triglyzeride, ApoB) quantifiziert (DGK 2019; Mach et al. 2020; Schmidt et al. 2020; Wiegman et al. 2015). Bei Kindern gilt ein Schwellenwert von $\geq 150 \text{ mg / dl}$ ($\geq 4 \text{ mmol / l}$) als Verdachtsfall für das Vorliegen einer FH, der deutlich niedriger als bei Erwachsenen liegt ($\geq 190 \text{ mg / dl}$ bzw. $\geq 5 \text{ mmol / l}$) (DGK 2019; Mach et al. 2020; Schmidt et al. 2020; Wiegman et al. 2015).

Die Diagnose einer FH gilt bei Kindern als bestätigt, wenn eine familiäre Vorgeschichte hoher Cholesterinwerte oder einer frühzeitigen KHK in Kombination mit einem LDL-C-Wert von $\geq 150 \text{ mg / dl}$ ($\geq 4 \text{ mmol / l}$) vorliegt; Bei genetischer Prädisposition eines Elternteils, sinkt der Schwellenwert für die klinische Diagnose einer FH auf einen LDL-C-Wert $\geq 130 \text{ mg / dl}$ ($\geq 3,5 \text{ mmol / l}$); Liegt ein positiver Test eines mutierten monogen vererbten Gens vor gilt die Diagnose einer FH als bestätigt (DGK 2019; Mach et al. 2020; Nordestgaard et al. 2013; Schmidt et al. 2020; Schöb et al. 2018).

Die angegebene maximale Diagnoserate für Deutschland beträgt 15 %, womit eine erhebliche Unterdiagnostik der FH in Deutschland vorliegt (Klose et al. 2014; Schmidt et al. 2020). Die geringe Diagnoserate und damit einhergehende geringe Rate einer konsequenten Behandlung der FH zur Vermeidung erhöhter LDL-C-Werte und das resultierende Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse stellt einen erheblichen und vermeidbaren Versorgungsmangel dar (Klose et al. 2014; Schmidt et al. 2020; Schöb et al. 2018).

Es ist bekannt, dass die Plaquelast und damit auch das Risiko für spätere Infarkte und Schlaganfälle durch eine frühzeitige medikamentöse Therapie der ab Geburt anhaltenden hohen LDL-C-Werte erheblich reduziert werden kann (Catapano et al. 2016; Gao et al. 2014; Goldstein und Brown 2015; Gould et al. 2007; Koletzko und Ullrich 1996; Mach et al. 2020). Erfolgt die Diagnose hingegen spät oder bleibt aus, verzögert oder verhindert dies den Therapiebeginn wodurch eine präventive Reduktion der bereits im Kindesalter pathologisch erhöhten LDL-C-Werte verspätet erfolgt oder ausbleibt (Klose et al. 2014; McGowan et al. 2019; Nordestgaard et al. 2013; Schmidt et al. 2020; Schöb et al. 2018).

Therapie

Kinder mit HeFH sollten zunächst dazu angeleitet werden, sich richtig zu ernähren.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) folgt der Stellungnahme der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) und empfiehlt, bei Kindern mit FH ab einem Alter von 8 bis 10 Jahren mit einer Statin-Behandlung zu beginnen (DGK 2019; Mach et al. 2020). Auch internationale Leitlinien empfehlen eine frühzeitige lipidsenkende Behandlung bereits im Kindesalter (Grundy et al. 2019; Jellinger et al. 2017; Mach et al. 2020; SIGN 2017; Watts et al. 2015)

Bei der Behandlung mit Statinen sollte mit niedrigen Dosen begonnen werden, die anschließend ggf. erhöht werden bis der Zielwert erreicht wird. Bei Kindern ab 10 Jahren stellt der Zielwert ein LDL-C-Wert < 135 mg/dL ($< 3,5$ mmol/L) dar. Bei Kindern unter 10 Jahren ist das Therapieziel bei einer Senkung des LDL-C-Werts um ≥ 50 % erreicht (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C) (DGK 2019; Mach et al. 2020). Die medikamentöse LDL-C senkende Therapie soll grundsätzlich mit der patientenindividuell maximal tolerierten Dosierung erfolgen.

Für Kinder sind verschiedene Statinpräparate zugelassen, zu denen unter anderem Pravastatin ab 8 Jahren, Fluvastatin ab 9 Jahren und Atorvastatin und Rosuvastatin ab 10 Jahren zählen. Spezifische Empfehlungen für einzelne Wirkstoffen liegen für Kinder nicht vor (DGK 2019; Mach et al. 2020; Schmidt et al. 2020).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) sind pädiatrische Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (**Teilanwendungsgebiet E1**) oder pädiatrische Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (**Teilanwendungsgebiet E2**).

Die LDL-C-Zielwerte werden in den Leitlinien der DGK und ESC/EAS basierend auf dem kardiovaskulären Risiko der Patienten definiert (DGK 2019; Mach et al. 2020):

- Bei Kindern ab 10 Jahren stellt der Zielwert ein LDL-C-Wert < 135 mg/dL ($< 3,5$ mmol/L) dar.
- Bei Kindern unter 10 Jahren ist das Therapieziel bei einer Senkung des LDL-C-Werts um ≥ 50 % erreicht.

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.

Dyslipidämien wie die primäre Hypercholesterinämie sind chronische Krankheiten, die über lange Zeiträume asymptomatisch verlaufen können und in der Regel nicht mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen. Die atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erhöhter LDL-C-Werte können jedoch schwerwiegende Komplikationen verursachen, die mit einem erheblichen Risiko für bleibende Beeinträchtigungen (z. B. Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sind und häufig zum Tod des Patienten führen.

Patienten mit HeFH weisen bedingt durch die genetische Prädisposition bereits ab Geburt erhöhte LDL-C-Werte auf, die um den Faktor sechs höher sind als bei Patienten mit erworbener nicht-familiärer Hypercholesterinämie (Benn et al. 2012). Das therapeutische Ziel bei pädiatrischen Patienten mit HeFH stellt daher die Kontrolle des messbaren Markers LDL-C dar, um spätere atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu verhindern. Eine bereits im frühen Kindesalter einsetzende Behandlung von Patienten mit HeFH reduziert nachweislich den LDL-C-Wert und führt zu einer Verzögerung atherosklerotischer Prozesse, einer signifikanten Verbesserung bezüglich des Auftretens koronarer Ereignisse sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Nordestgaard et al. 2013; Wiegman et al. 2015).

Das Ziel der Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) ist somit die Verhinderung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen durch die frühzeitige Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut von Kindern mit HeFH ab 8 Jahren.

Limitationen der bestehenden Therapieoptionen

Obwohl für Kinder verschiedene Statinpräparate zugelassen sind, zeigen internationale Studien, dass die empfohlenen Zielwerte für Kinder mit FH selbst bei rechtzeitiger Diagnose der Erkrankung nicht allein durch die aktuell verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen erreicht werden (Araujo und Pacce 2016; Bogsrud et al. 2018; Elis et al. 2014; Ferranti et al. 2021; Humphries et al. 2018; Ramaswami et al. 2020; Saltijeral et al. 2017).

Eine Analyse von Daten des International Pediatric FH Registers belegt, dass der LDL-C-Wert bei Kindern mit HeFH durch die Behandlung mit Statinen um 28 bis 57 % gesenkt werden konnte. In der Altersgruppe > 10 Jahre hatten jedoch 23 % der behandelten Kinder immer noch einen LDL-C-Wert von über 3,5 mmol/l. Bei 66 % der Kinder, die kein Statin erhielten, lag der LDL-C-Wert über 3,5 mmol/l und damit über dem in den Leitlinien empfohlenen Grenzwert (Ramaswami et al. 2020).

Die einzige wirksame Therapieoption für diese pädiatrischen Patienten stellt aktuell die Lipidapherese als „ultima ratio“ zur Senkung der LDL-C-Werte dar. In der Regel erfolgt diese mit einer extrakorporalen Therapie pro Woche und wird nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Dies bedeutet einen großen logistischen Aufwand und beeinflusst die Lebensqualität dieser Kinder deutlich stärker negativ als eine medikamentöse Therapieoption, welche der Patient selbst zuhause anwenden kann (DGfN 2023).

Der therapeutische Bedarf bei pädiatrischen Patienten mit HeFH lässt sich somit wie folgt zusammenfassen:

- Es bedarf neuer Therapieoptionen, mit denen die LDL-C-Zielwerte erreicht werden können, um insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Folgeerkrankungen zu reduzieren
- Es bedarf neuer Therapieoptionen mit günstigem Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen
- Es bedarf neuer medikamentöser Therapieoptionen für therapierefraktäre pädiatrische Patienten, welche eine einfachere Handhabung für den Patienten ermöglichen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Alirocumab gehört zur Klasse der PCSK9-Inhibitoren, die einen innovativen Wirkmechanismus nutzen. Es handelt sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, der spezifisch PCSK9 bindet und dadurch der Degradation des LDL-Rezeptors entgegenwirkt. Auf diese Weise erhöht sich die Zahl der LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten, was zu einer verstärkten Aufnahme von LDL-C in die Leberzellen und zu einem Absinken der LDL-C-Konzentration im Blut führt (Lambert et al. 2012; Seidah et al. 2014). Alirocumab bewirkt dadurch eine sehr ausgeprägte LDL-C-Senkung. In Kombination mit Statinen und anderen LMT verstärkt sich der LDL-C-senkende Effekt von Alirocumab, da es den PCSK9-induzierenden Effekten von Statinen entgegenwirkt.

Alirocumab ermöglicht somit die Kontrolle des LDL-C-Wertes und trägt damit unmittelbar dazu bei, spätere atherosklerotisch bedingte kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu verhindern. Für therapierefraktäre pädiatrische Patienten stellt Alirocumab darüber hinaus eine einfach handhabbare medikamentöse Therapie dar.

Als vollständig humaner monoklonaler Antikörper zeigt Alirocumab in den Studien zudem eine sehr gute Verträglichkeit mit geringen Nebenwirkungsraten. In den pädiatrischen Studien wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Für therapierefraktäre pädiatrische Patienten stellt Alirocumab eine einfach handhabbare medikamentöse Therapieoption dar.

Fazit

Alirocumab stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und seinem günstigen Nebenwirkungsprofil eine therapeutische Verbesserung sowie eine sinnvolle Erweiterung des bestehenden Therapiespektrums dar. Der therapeutische Bedarf für eine Behandlung mit Alirocumab besteht vor allem bei pädiatrischen Patienten mit HeFH, die die empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht durch die aktuell verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen erreichen können. Für diese Patienten stellt Alirocumab eine geeignete medikamentöse Therapie dar, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen und das Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse zu reduzieren.

Für therapierefraktäre pädiatrische Patienten (Teilanwendungsgebiet E2), die auf die LDL-Apherese als letzte Therapieoption angewiesen sind, stellt Alirocumab ebenfalls eine wirksame

Therapieoption dar, um weitere kardiovaskuläre Folgeerkrankungen der Dyslipidämie – und somit Krankheitslast und Kosten – zu vermeiden. Alirocumab besitzt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung das Potential, die LDL-C-Werte bei therapierefraktären Patienten dauerhaft und stabil zu senken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Studien 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.

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) sind pädiatrische Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH), die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

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

Prävalenz der Hypercholesterinämie

Es konnten keine Daten zur Prävalenz der HeFH bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren für Deutschland identifiziert werden. Für die Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten konnten ausschließlich Angaben zur Prävalenz aus internationalen Quellen identifiziert werden, die die familiäre Hypercholesterinämie umfassen.

Tabelle 3-1 fasst die Ergebnisse der Studien zur Prävalenz der familiären Hypercholesterinämie zusammen. Die internationalen Angaben zur Prävalenz der familiären Hypercholesterinämie bei pädiatrischen Patienten liegen zwischen 1:200 und 1:758 (Cottrell et al. 2013; Widhalm 2019).

Tabelle 3-1: Übersicht der Studien zur Prävalenz von Hypercholesterinämie bei Kindern

Studie	Datenquelle	Alter	FH-Fälle / Gesamte Studie Bevölkerung	Prävalenz
Widham 2020 (Widhalm 2019)	NA	NA (Kinder und Jugendliche)	NA	1:200
ERICA Studie (Kaestner et al. 2018)	Brasilien	12 bis 17 Jahre	209/38.069	1:182
Akiyamen 2017 (Akiyamen et al. 2017)	USA, Australien, UK, Korea	< 19 Jahre	NA	1:278
ALSPAC Studie (Futema et al. 2017)	UK	7 bis 15 Jahre	6/1.512	1:252
SIDIAP Studie (Zamora et al. 2017)	Spanien	≥ 8 Jahre	14.699/2.554.644	1:174
NHANES-Studie (Ferranti et al. 2016)	USA	12 bis 19 Jahre	NA	1:237
Western Australia Pregnancy Cohort Study (Pang et al. 2016)	Australien	14 und / oder 17 Jahre	6/1.602	1:267
Guglielmi 2016 (Guglielmi et al. 2016)	Italien	≥ 15 Jahre	2043/1.135.000	1:556
CARDIAC Project (Cottrell et al. 2013)	USA	10 bis 12 Jahre	107/81.156	1:758
KNHANES IV (Yang et al. 2012)	Korea	10 bis 18 Jahre	NA	1:263

FH: Familiäre Hypercholesterinämie; NA: Nicht angegeben; UK: United Kingdom

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.

Bedingt durch die genetische Prädisposition von Patienten mit HeFH liegt bereits ab Geburt eine Erhöhung des LDL-C-Wertes vor, die um den Faktor sechs höher ist als bei Patienten mit erworbener nicht-familiärer Hypercholesterinämie (Benn et al. 2012). Dieser von Geburt an anhaltend erhöhte LDL-C-Wert stellt einen behandelbaren Risikofaktor für die Entstehung und das Fortschreiten der Atherosklerose und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse dar

(FERENCE et al. 2017; FORBES et al. 2016; MACH et al. 2020; NICHOLLS et al. 2010; SCHAEFER et al. 2007).

Da es sich um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, ist eine Änderung der Prävalenz aufgrund von Umwelteinflüssen unwahrscheinlich. Zusammenfassend ist nicht von einer wesentlichen Änderung der Prävalenz und Inzidenz der HeFH innerhalb der nächsten 5 Jahre auszugehen.

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)
Alirocumab, Teilanwendungsgebiet E1: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	1.081 bis 1.325	952 bis 1.167
Alirocumab, Teilanwendungsgebiet E2: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	9	8

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.

Zur Berechnung der Anzahl der pädiatrischen Patienten mit HeFH konnten keine validen öffentlich zugänglichen Datenquellen identifiziert werden.

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab schließt die Patientenpopulation des bereits durch den G-BA gemäß § 35a Absatz 1 SGB V bewerteten Arzneimittels Repatha® mit dem Wirkstoff Evolocumab im Beschluss vom 16.06.2022 ein und erweitert es um die Altersgruppe von 8 bis 9 Jahren (G-BA 2022; Sanofi 2023b).

Repatha wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren 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 Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Die Herleitung der Patientenzahlen, die dem Beschluss vom 16.06.2022 zugrunde liegen, ist plausibel und soll unter der Annahme einer Gleichverteilung der Prävalenz in der Altersgruppe von 8 bis 17 Jahren als Grundlage für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Alirocumab dienen (G-BA 2022).

Die Berechnung der Zielpopulation von Evolocumab basiert auf einer Analyse von Verschreibungsdaten und anonymisierten Patientendaten mittels der IQVIA™ LRx Datenbank und dem IQVIA™ Disease Analyzer sowie Daten aus dem Deutschen Lipidaphereseregister (GLAR) und dem Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (G-BA 2022). Die Datengrundlage der LRx-Datenbank (Datenbankstand: 01/2021) bilden GKV-Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren, die in den Jahren 2016 bis 2020 mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt wurden (G-BA 2022). Bei der Analyse auf Basis der Disease Analyzer-Datenbank wurden ebenfalls die Jahre 2016 bis 2020 berücksichtigt und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren eingeschlossen, die eine medikamentöse lipidsenkende Therapie (ATC-Code C10A oder C10C) erhielten (G-BA 2022).

Die Berechnung der Zielpopulation pädiatrischer Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung **nicht** ausgeschöpft worden sind (**Teilanwendungsgebiet E1**), erfolgte in 4 Schritten wie folgt (Tabelle 3-3):

Schritt 1: Es wurden die Patientenzahlen von 865 bis 1.060 Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahre aus dem Evolocumab Dossier, basierend auf der Disease Analyzer-Datenbank als Untergrenze und der LRx-Datenbank als Obergrenze für die Berechnung herangezogen.

Schritt 2 und 3: Es erfolgte eine Extrapolation der Zahlen aus Schritt 1 auf die Altersjahre von 8 bis 17 Jahren, unter der Annahme einer Gleichverteilung der Prävalenz in der Altersgruppe von 8 bis 17 Jahren.

Schritt 4: Es wurde die GKV-Zielpopulation basierend auf dem GKV-Anteil von 88,1 % (73.294.342 Versicherte in der GKV gemäß Jahresdurchschnitt 2021) bezogen auf 83.237.124 Einwohner (Stand 31.12.2021) in Deutschland berechnet (BMG 2022; Destatis 2022).

Die Berechnung der Zielpopulation pädiatrischer Patienten mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (**Teilanwendungsgebiet E2**), erfolgte ebenfalls in 4 Schritten wie folgt (Tabelle 3-4):

Schritt 1: Es wurden die Patientenzahlen von 7 Patienten aus dem Evolocumab Dossier, basierend auf Daten aus dem Deutschen Lipidaphereseregister (GLAR) und dem Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für die Berechnung herangezogen.

Schritt 2 und 3: Es erfolgte eine Extrapolation der Zahlen auf die Altersjahre von 8 bis 17 Jahren, unter der Annahme einer Gleichverteilung der Prävalenz in der Altersgruppe von 8 bis 17 Jahren.

Schritt 4: Es wurde die GKV-Zielpopulation basierend auf dem GKV-Anteil von 88,1 % (73.294.342 Versicherte in der GKV gemäß Jahresdurchschnitt 2021) bezogen auf 83.237.124 Einwohner (Stand 31.12.2021) in Deutschland berechnet (BMG 2022; Destatis 2022).

Tabelle 3-3: Berechnung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet E1

Berechnungsschritte		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ^b	
		Untergrenze	Obergrenze
1	Zugrundeliegende Anzahl HeFH Patienten (10-17 Jahre)	865	1.060
2	Patienten pro Altersjahr (Anzahl HeFH Patienten)/ 8 Altersjahre)	108	133
3	Zielpopulation HeFH (8-17 Jahre) (Patienten pro Altersjahr * 10 Altersjahre) ^a	1.081	1.325
4	GKV-Zielpopulation HeFH (8-17 Jahre) (Anteil von 88,1 %)	952	1.167

^a Unter der Annahme einer Gleichverteilung der Prävalenz in der Altersgruppe von 8 bis 17 Jahren.
^b Die Berechnung erfolgte mit ungerundeten Werten.
Quellen: (Amgen 2021; BMG 2022; Destatis 2022; Sanofi 2023a)

Tabelle 3-4: Berechnung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet E2

Berechnungsschritte		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ^b
1	Zugrundeliegende Anzahl HeFH Patienten (10-17 Jahre)	7
2	Patienten pro Altersjahr (Anzahl HeFH Patienten/ 8 Altersjahre)	1
3	Zielpopulation HeFH (8-17 Jahre) (Patienten pro Altersjahr * 10 Altersjahre) ^a	9
4	GKV-Zielpopulation HeFH (8-17 Jahre) (Anteil von 88,1 %)	8

^a Unter der Annahme einer Gleichverteilung der Prävalenz in der Altersgruppe von 8 bis 17 Jahren.
^b Die Berechnung erfolgte mit ungerundeten Werten.
Quellen: (Amgen 2021; BMG 2022; Destatis 2022; Sanofi 2023a)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Alirocumab	Teilanwendungsgebiet E1: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Kein Zusatznutzen	952 bis 1.167
Alirocumab	Teilanwendungsgebiet E2: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Kein Zusatznutzen	8

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Alirocumab wird in beiden Teilanwendungsgebiete E1 und E2 kein Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes der HeFH in Abschnitt 3.2.1 sowie zum therapeutischen Bedarf in Abschnitt 3.2.2 wurden Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in pubmed sowie deutschen und internationalen Leitlinien stammen.

Die Daten zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3 wurden ebenfalls aus Quellen entnommen, die durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert wurden.

Zur Herleitung der Zielpopulation in 3.2.4 wurde eine Extrapolation der Angaben im G-BA Beschluss zu Evolocumab auf die Altersgruppe der 8- bis 17-jährigen Patienten mit HeFH durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Akioyamen L. E., Genest J., Shan S. D., Reel R. L., Albaum J. M., Chu A. und Tu, Jack V. 2017. *Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ open* 7 (9), S. e016461.
2. Allahverdian S., Pannu P. S. und Francis, Gordon A. 2012. *Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation*. *Cardiovascular research* 95 (2), S. 165–172.
3. Amgen GmbH (Amgen) 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Evolocumab (Repatha®): Modul 3 A Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer familiären heterozygoten Hypercholesterinämie (HeFH)*. Stand: 21.12.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5366/2021_12_21_Modul3A_Evolocumab.pdf, abgerufen am: 02.11.2023.
4. Araujo M. B. und Pacce, María Sol 2016. *A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents*. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 29 (11), S. 1285–1291.
5. Austin M. A., Hutter C. M., Zimmern R. L. und Humphries, Steve E. 2004. *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review*. *American journal of epidemiology* 160 (5), S. 407–420.
6. Avis H. J., Vissers M. N., Stein E. A., Wijburg F. A., Trip M. D., Kastelein J. J. P. und Hutten, B. A. 2007. *A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 27 (8), S. 1803–1810.
7. Benn M., Watts G. F., Tybjaerg-Hansen A. und Nordestgaard, Børge G. 2012. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (11), S. 3956–3964.
8. Bogsrud M. P., Langslet G., Wium C., Johansen D., Svilaas A. und Holven, Kirsten B. 2018. *Treatment goal attainment in children with familial hypercholesterolemia: A cohort study of 302 children in Norway*. *Journal of clinical lipidology* 12 (2), S. 375–382.
9. Böttcher I., Berge T. von dem, Lange K., Marquardt E., Freiberg C., Galuschka L., Müller I., Roloff F., Semler K., Hermann J., Aschemeier B., Danne T. und Kordonouri, O. 2018. *Vermeidung erkrankungsspezifischer Komplikationen bei Kindern*. *Der Diabetologe* 14 (4), S. 224–230.

10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021: Stand: 31. März 2022*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf, abgerufen am: 02.01.2023.
11. Catapano A. L., Graham I., Backer G. de, Wiklund O., Chapman M. J., Drexel H., Hoes A. W., Jennings C. S., Landmesser U., Pedersen T. R., Reiner Ž., Riccardi G., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L., Verschuren W. M. M., Vlachopoulos C., Wood D. A., Zamorano J. L. und Cooney, Marie-Therese 2016. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*. *European heart journal* 37 (39), S. 2999–3058.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L. E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E. H., Keech A., Simes J. und Collins, R. 2010. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. *Lancet (London, England)* 376 (9753), S. 1670–1681.
13. Cottrell L., John C., Murphy E., Lilly C. L., Ritchie S. K., Elliott E., Minor V. und Neal, William A. 2013. *Individual-, family-, community-, and policy-level impact of a school-based cardiovascular risk detection screening program for children in underserved, rural areas: the CARDIAC Project*. *Journal of Obesity* 2013 (000), S. 732579.
14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) 2019. *ESC/EAS Pocket Guidelines. Version 2019. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien*. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien.pdf, abgerufen am: 02.11.2023.
15. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN) 2023. *Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. und dem Verband Deutsche Nierenzentren e.V.: Stand 04.10.2023*. Verfügbar unter: https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html?file=files/content/kommissionen/apherese/2023-10-04_Apherese-Standard-2023.pdf&cid=4360, abgerufen am: 02.11.2023.
16. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H., Davignon J., Seidah N. G., Bernier L. und Prat, Annik 2004. *Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24 (8), S. 1454–1459.
17. Elis A., Zhou R. und Stein, Evan A. 2014. *Treatment of familial hypercholesterolaemia in children and adolescents in the last three decades*. *Cardiology in the young* 24 (3), S. 437–441.
18. Ference B. A., Ginsberg H. N., Graham I., Ray K. K., Packard C. J., Bruckert E., Hegele R. A., Krauss R. M., Raal F. J., Schunkert H., Watts G. F., Borén J., Fazio S., Horton J. D., Masana L., Nicholls S. J., Nordestgaard B. G., van de Sluis B., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L., Landmesser U., Laufs U., Wiklund O., Stock J. K., Chapman M. J. und Catapano, Alberico L. 2017. *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A*

consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel.
European heart journal 38 (32), S. 2459–2472.

19. Ference B. A., Majeed F., Penumetcha R., Flack J. M. und Brook, Robert D. 2015. *Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study.* Journal of the American College of Cardiology 65 (15), S. 1552–1561.
20. Ference B. A., Yoo W., Alesh I., Mahajan N., Mirowska K. K., Mewada A., Kahn J., Afonso L., Williams K. A. und Flack, John M. 2012. *Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis.* Journal of the American College of Cardiology 60 (25), S. 2631–2639.
21. Ferranti S. D. de, Rodday A. M., Mendelson M. M., Wong J. B., Leslie L. K. und Sheldrick, R. Christopher 2016. *Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES).* Circulation 133 (11), S. 1067–1072.
22. Ferranti S. D. de, Shrader P., Linton M. F., Knowles J. W., Hudgins L. C., Benuck I., Kindt I., O'Brien E. C., Peterson A. L., Ahmad Z. S., Clauss S., Duell P. B., Shapiro M. D., Wilemon K., Gidding S. S. und Neal, William 2021. *Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data from the Cascade Screening for Awareness and Detection-FH Registry.* The Journal of pediatrics 229 (n.a.), S. 70–77.
23. Forbes C., Quek R. G. W., Deshpande S., Worthy G., Ross J., Kleijnen J., Gandra S. R., Kassahun H., Wong N. D. und Nicholls, Stephen J. 2016. *Relationship between changes in coronary atherosclerotic plaque burden measured by intravascular ultrasound and cardiovascular disease outcomes: a systematic literature review.* Current medical research and opinion 32 (6), S. 1143–1150.
24. Futema M., Cooper J. A., Charakida M., Boustred C., Sattar N., Deanfield J., Lawlor D. A., Timpson N. J., Humphries S. E. und Hingorani, Aroon D. 2017. *Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC).* Atherosclerosis 260 (n.a.), S. 47–55.
25. Galkina E. und Ley, Klaus 2009. *Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*).* Annual review of immunology 27 (n.a.), S. 165–197.
26. Gao W.-Q., Feng Q.-Z., Li Y.-F., Li Y.-X., Huang Y., Chen Y.-M., Yang B. und Lu, Cai-Yi 2014. *Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound.* BMC Cardiovascular Disorders 14 (n.a.), S. 60.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre): Vom: 16. Juni 2022.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-758_TrG.pdf, abgerufen am: 02.11.2023.

28. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M., Rader D. J., Robinson J. G., Daniels S. R., Gidding S. S., Ferranti S. D. de, Ito M. K., McGowan M. P., Moriarty P. M., Cromwell W. C., Ross J. L. und Ziajka, Paul E. 2011. *Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*. *Journal of clinical lipidology* 5 (3 Suppl), S. S1-8.
29. Goldstein J. L. und Brown, M. S. 1987. *Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis*. *Circulation* 76 (3), S. 504–507.
30. Goldstein J. L. und Brown, Michael S. 2009. *The LDL receptor*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 29 (4), S. 431–438.
31. Goldstein J. L. und Brown, Michael S. 2015. *A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins*. *Cell* 161 (1), S. 161–172.
32. Gould A. L., Davies G. M., Alemao E., Yin D. D. und Cook, John R. 2007. *Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials*. *Clinical therapeutics* 29 (5), S. 778–794.
33. Grundy S. M., Stone N. J., Bailey A. L., Beam C., Birtcher K. K., Blumenthal R. S., Braun L. T., Ferranti S. de, Faiella-Tommasino J., Forman D. E., Goldberg R., Heidenreich P. A., Hlatky M. A., Jones D. W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C. E., Orringer C. E., Peralta C. A., Saseen J. J., Smith S. C., Sperling L., Virani S. S. und Yeboah, Joseph 2019. 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*. *Circulation* 139 (25), S. e1082-e1143.
34. Guglielmi V., Bellia A., Pecchioli S., Medea G., Parretti D., Lauro D., Sbraccia P., Federici M., Cricelli I., Cricelli C. und Lapi, Francesco 2016. *What is the actual epidemiology of familial hypercholesterolemia in Italy? Evidence from a National Primary Care Database*. *International journal of cardiology* 223 (n.a.), S. 701–705.
35. Holmes M. V., Asselbergs F. W., Palmer T. M., Drenos F., Lanktree M. B., Nelson C. P., Dale C. E., Padmanabhan S., Finan C., Swerdlow D. I., Tragante V., van Iperen E. P. A., Sivapalaratnam S., Shah S., Elbers C. C., Shah T., Engmann J., Giambartolomei C., White J., Zabaneh D., Sofat R., McLachlan S., Doevendans P. A., Balmforth A. J., Hall A. S., North K. E., Almoguera B., Hoogeveen R. C., Cushman M., Fornage M., Patel S. R., Redline S., Siscovick D. S., Tsai M. Y., Karczewski K. J., Hofker M. H., Verschuren W. M., Bots M. L., van der Schouw Y. T., Melander O., Dominiczak A. F., Morris R., Ben-Shlomo Y., Price J., Kumari M., Baumert J., Peters A., Thorand B., Koenig W., Gaunt T. R., Humphries S. E., Clarke R., Watkins H., Farrall M., Wilson J. G., Rich S. S., Bakker P. I. W. de, Lange L. A., Davey Smith G., Reiner A. P., Talmud P. J., Kivimäki M., Lawlor D. A., Dudbridge F., Samani N. J., Keating B. J., Hingorani A. D. und Casas, Juan P. 2015. *Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease*. *European heart journal* 36 (9), S. 539–550.
36. Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M. und Rader, Daniel J. 2011. *Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations*

- from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.*
Journal of clinical lipidology 5 (3 Suppl), S. S9-17.
37. Horton J. D., Cohen J. C. und Hobbs, Helen H. 2009. *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism.* Journal of lipid research 50 Suppl (Suppl), S. S172-7.
38. Huang S., Henry L., Ho Y. K., Pownall H. J. und Rudenko, Gabby 2010. *Mechanism of LDL binding and release probed by structure-based mutagenesis of the LDL receptor.* Journal of lipid research 51 (2), S. 297–308.
39. Humphries S. E., Cooper J., Dale P. und Ramaswami, Uma 2018. *The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: Statin-related safety and 1-year growth data.* Journal of clinical lipidology 12 (1), S. 25–32.
40. Jellinger P. S., Handelsman Y., Rosenblit P. D., Bloomgarden Z. T., Fonseca V. A., Garber A. J., Grunberger G., Guerin C. K., Bell D. S. H., Mechanick J. I., Pessah-Pollack R., Wyne K., Smith D., Brinton E. A., Fazio S. und Davidson, Michael 2017. *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE.* Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 23 (Suppl 2), S. 1–87.
41. Jeong H. J., Lee H.-S., Kim K.-S., Kim Y.-K., Yoon D. und Park, Sahng Wook 2008. *Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2.* Journal of lipid research 49 (2), S. 399–409.
42. Kaestner T. L., Bento V. F., Pazin D. C., Baena C. P., Olandoski M., Abreu G. A., Kuschnir M. C. C., Bloch K. V. und Faria-Neto, José R. 2018. *Prevalence of high cholesterol levels suggestive of familial hypercholesterolemia in Brazilian adolescents: Data from the study of cardiovascular risk in adolescents.* Journal of clinical lipidology 12 (2), S. 403–408.
43. Klose G., Laufs U., März W. und Windler, Eberhard 2014. *Familial Hypercholesterolemia.* Deutsches Ärzteblatt international 111 (31-32), S. 523–529.
44. Koletzko B. und Ullrich, Kurt 1996. *Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen: Diagnostik und Therapie.* Dtsch Arztebl International 93 (11), S. A-694.
45. Lambert G., Charlton F., Rye K.-A. und Piper, Derek E. 2009. *Molecular basis of PCSK9 function.* Atherosclerosis 203 (1), S. 1–7.
46. Lambert G., Sjouke B., Choque B., Kastelein J. J. P. und Hovingh, G. Kees 2012. *The PCSK9 decade.* Journal of lipid research 53 (12), S. 2515–2524.
47. Lauber-Biason A. und Hersberger M. 2017. *Metabolische Laboruntersuchungen bei Kindern,*
48. Libby P. 2001. *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes.* Circulation 104 (3), S. 365–372.
49. Linsel-Nitschke P., Götz A., Erdmann J., Braenne I., Braund P., Hengstenberg C., Stark K., Fischer M., Schreiber S., El Mokhtari N. E., Schaefer A., Schrezenmeir J., Rubin D., Hinney A., Reinehr T., Roth C., Ortlepp J., Hanrath P., Hall A. S., Mangino M., Lieb W., Lamina C., Heid I. M., Doering A., Gieger C., Peters A., Meitinger T., Wichmann H.-E., König I. R., Ziegler A., Kronenberg F., Samani N. J. und Schunkert, Heribert 2008. *Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor*

- gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study.* PloS one 3 (8), S. e2986.
50. Lv H., Jin D., Liu M., Liu Y., Wang J. und Geng, Deng-feng 2014. *Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up.* Pharmacological research 81 (n.a.), S. 64–73.
51. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., Backer G. G. de, Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L. und Wiklund, Olov 2020. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.* European heart journal 41 (1), S. 111–188.
52. McGowan M. P., Hosseini Dehkordi S. H., Moriarty P. M. und Duell, P. Barton 2019. *Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia.* Journal of the American Heart Association 8 (24), S. e013225.
53. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP) 2002. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation 106 (25), S. 3143–3421.
54. Nicholls S. J., Hsu A., Wolski K., Hu B., Bayturan O., Lavoie A., Uno K., Tuzcu E. M. und Nissen, Steven E. 2010. *Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome.* Journal of the American College of Cardiology 55 (21), S. 2399–2407.
55. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Humphries S. E., Ginsberg H. N., Masana L., Descamps O. S., Wiklund O., Hegele R. A., Raal F. J., Defesche J. C., Wiegman A., Santos R. D., Watts G. F., Parhofer K. G., Hovingh G. K., Kovanen P. T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A. L., Kuivenhoven J. A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A. F. H., Stroes E., Taskinen M.-R. und Tybjærg-Hansen, Anne 2013. *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society.* European heart journal 34 (45), S. 3478-90a.
56. Pang J., Martin A. C., Mori T. A., Beilin L. J. und Watts, Gerald F. 2016. *Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Adolescents: Potential Value of Universal Screening?* The Journal of pediatrics 170 (n.a.), S. 315–316.
57. Parhofer K. G. 2016. *The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism.* Deutsches Arzteblatt international 113 (15), S. 261–268.
58. Poirier S. und Mayer, Gaétan 2013. *The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol.* Drug Design, Development and Therapy 7 (n.a.), S. 1135–1148.
59. Rader D. J., Cohen J. und Hobbs, Helen H. 2003. *Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment.* The Journal of clinical investigation 111 (12), S. 1795–1803.

60. Ramaswami U., Futema M., Bogsrud M. P., Holven K. B., van Roeters Lennep J., Wiegman A., Descamps O. S., Vrablik M., Freiburger T., Dieplinger H., Greber-Platzer S., Hanauer-Mader G., Bourbon M., Drogari E. und Humphries, Steve E. 2020. *Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries.* *Atherosclerosis* 292 (n.a.), S. 178–187.
61. Ribeiro R. A., Ziegelmann P. K., Duncan B. B., Stella S. F., da Costa Vieira J. L., Restelatto L. M. F., Moriguchi E. H. und Polanczyk, Carisi Anne 2013. *Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients.* *International journal of cardiology* 166 (2), S. 431–439.
62. Saltijeral A., Pérez de Isla L., Alonso R., Muñoz O., Díaz-Díaz J. L., Fuentes F., Mata N., Andrés R. de, Díaz-Soto G., Pastor J., Pinilla J. M., Zambón D., Pinto X., Badimón L. und Mata, Pedro 2017. *Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry.* *Revista española de cardiología (English ed.)* 70 (6), S. 444–450.
63. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Eigene Berechnung zur Herleitung der GKV-Zielpopulation von Alirocumab bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie,*
64. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Fachinformation: Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze. Stand: November 2023,*
65. Schaefer H. E., Schächinger V., Zeiher A. M. und et al. 2007. *IV Atherosklerose. S. 411-654.: Schwandt, P., Parhofer, K. G., editors.: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. Schattauer. 2007. Schattauer Verlag.*
66. Schmidt N., Klose G., Schatz U., Laufs U. und März, Winfried 2020. *Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland.* *Aktuelle Kardiologie* 9 (04), S. 363–369.
67. Schöb M., Müller P., Gerth Y., Korte W., Rickli H., Brändle M., Bärlocher A. und Bilz, Stefan 2018. *Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie.* *Praxis* 107 (24), S. 1345–1353.
68. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017. *SIGN 149 • Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease A national clinical guideline. Stand: Juni 2017.* Verfügbar unter: <https://www.sign.ac.uk/media/1085/sign149.pdf>, abgerufen am: 22.12.2022.
69. Seidah N. G., Awan Z., Chrétien M. und Mbikay, Majambu 2014. *PCSK9: a key modulator of cardiovascular health.* *Circulation research* 114 (6), S. 1022–1036.
70. Silverman M. G., Ference B. A., Im K., Wiviott S. D., Giugliano R. P., Grundy S. M., Braunwald E. und Sabatine, Marc S. 2016. *Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis.* *JAMA* 316 (12), S. 1289–1297.
71. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021.* Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html>, abgerufen am: 03.11.2023.

72. Watts G. F., Gidding S., Wierzbicki A. S., Toth P. P., Alonso R., Brown W. V., Bruckert E., Defesche J., Lin K. K., Livingston M., Mata P., Parhofer K. G., Raal F. J., Santos R. D., Sijbrands E. J. G., Simpson W. G., Sullivan D. R., Susekov A. V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S. und Kastelein, John J. P. 2015. *Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation*. European journal of preventive cardiology 22 (7), S. 849–854.
73. Widhalm K. 2019. *Familiäre Hypercholesterinämie und verwandte Störungen des Lipidstoffwechsels (Hyperlipoproteinämien) bei Kindern und Jugendlichen*, in: Hoffmann G. F. et al. (Hrsg.), *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*, n.a. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 1–8.
74. Wiegman A., Gidding S. S., Watts G. F., Chapman M. J., Ginsberg H. N., Cuchel M., Ose L., Averna M., Boileau C., Borén J., Bruckert E., Catapano A. L., Defesche J. C., Descamps O. S., Hegele R. A., Hovingh G. K., Humphries S. E., Kovanen P. T., Kuivenhoven J. A., Masana L., Nordestgaard B. G., Pajukanta P., Parhofer K. G., Raal F. J., Ray K. K., Santos R. D., Stalenhoef A. F. H., Steinhagen-Thiessen E., Stroes E. S., Taskinen M.-R., Tybjærg-Hansen A. und Wiklund, Olov 2015. *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment*. European heart journal 36 (36), S. 2425–2437.
75. Williams K. J. und Tabas, I. 1995. *The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 15 (5), S. 551–561.
76. Wong N. D. 2014. *Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology*. Nature reviews. Cardiology 11 (5), S. 276–289.
77. Yang S., Hwang J. S., Park H. K., Lee H. S., Kim H. S., Kim E. Y. und Lim, Jung Sub 2012. *Serum lipid concentrations, prevalence of dyslipidemia, and percentage eligible for pharmacological treatment of Korean children and adolescents; data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV (2007-2009)*. PloS one 7 (12), S. e49253.
78. Zamora A., Masana L., Comas-Cufí M., Vila À., Plana N., García-Gil M., Alves-Cabrato L., Marrugat J., Roman I. und Ramos, Rafel 2017. *Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population-Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients*. Journal of clinical lipidology 11 (4), S. 1013–1022.

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 3-6 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 3-6: 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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	< 50 kg: 150 mg (1x150 mg Fertigpen) 1x monatlich ≥ 50 kg: 300 mg (2x150 mg Fertigpens) 1x monatlich (zyklisch)	12	1
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet E1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern • Teilanwendungsgebiet E2: LDL-Apherese als ultima ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie 				
<u>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</u>				
Atorvastatin (z.B. Atorvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10 mg – 80 mg 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich im Alter von 10 bis 13 Jahren: 10 mg – 20 mg ab 14 Jahren: 10 mg – 40 mg (kontinuierlich)	365	1
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich im Alter von 6 bis 9 Jahren: 5 mg – 10 mg ab 10 Jahren: 5 mg – 20 mg (kontinuierlich)	365	1
Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10 mg – 40 mg (kontinuierlich)	365	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 2 g – 16 g Dosis abhängig vom Körpergewicht ^a (kontinuierlich)	365	1
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib Mylan) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10,00 mg 1 Tablette ^b (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10 mg / 10 mg bis 10 mg / 40 mg (kontinuierlich)	365	1
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilanwendungsgebiet E2	alle 7 bis 14 Tage ^c (zyklisch)	26-52	1
<p>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.</p> <p>a: Colestyramin (g) = [Körpergewicht (kg) x Erwachsenenendosis (g)] / 70 kg</p> <p>b: Die angegebene Dosis entspricht der für Erwachsene mit HeFH empfohlenen Dosis. Gemäß der Fachinformation ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib als Monotherapie zur Behandlung der HeFH bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren nicht erwiesen und die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.</p> <p>c: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen dem Apherese-Standard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. und bisherigen Beschlüssen des G-BA (DGfN 2023; G-BA 2022). Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für die ggf. zusätzlich durchgeführte maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie ergeben sich bezüglich der Angaben keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen für die Teilanwendungsgebiet E1.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Auswahl der dargestellten Arzneimittel erfolgt nach dem Kriterium der wirtschaftlichsten Packung je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination. Die wirtschaftlichste Packung ist definiert durch die niedrigsten Kosten für die GKV laut Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2023). Dies bedeutet,

dass dasjenige Produkt gewählt und dargestellt wird, das den geringsten AVP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aufweist. Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 Euro der 10 %-ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs.3b SGB V abgezogen, wenn dieser Herstellerrabatt für festbetragsgeregelte Arzneimittel in der Realität anfällt.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierlich bzw. zyklisch anzuwendende Dauertherapien mit jeweils individuell festzulegenden Dosierungen (CHEPLAPHARM 2023; Mylan 2022; ratiopharm 2022, 2023; Sanofi 2023b; STADAPHARM 2021, 2023a, 2023b). Die Frequenz der LDL-Apherese in Teilanwendungsgebiet E2 wird individuell angepasst und alle 7 bis 14 Tage durchgeführt (DGfN 2023).

Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab (Praluent®)

Für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) sieht die Fachinformation für Patienten < 50 kg eine Gabe von 150 mg (1x150 mg Fertipen) alle vier Wochen (monatlich) und für Patienten ≥ 50 kg eine Gabe von 300 mg (2x150 mg Fertipens) alle vier Wochen (monatlich) vor (Sanofi 2023b). Da Alirocumab und weitere PCSK9-Inhibitoren in der Versorgungspraxis üblicherweise monatlich, und nicht alle vier Wochen gegeben werden, wird im Folgenden mit 12 Zyklen pro Jahr gerechnet.

In Teilanwendungsgebiet E1, d. h. bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, wird Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien gegeben. In Teilanwendungsgebiet E2, d. h. bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind, wird Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien gegeben (Sanofi 2023b).

Die im Folgenden dargestellten Wirkstoffe zur ZVT (Statine, Anionenaustauscher und Cholesterinresorptionshemmer) weichen hinsichtlich ihrer Dosierung, Gabe und Jahrestherapiekosten nicht von den Kosten bei Gabe in Kombination mit Alirocumab ab. Daher wird für die Kosten von Statinen und anderen lipidsenkenden Therapien im Rahmen der Gabe in Kombination mit Alirocumab auf die Darstellung der ZVT verwiesen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilanwendungsgebiet E1

Für die maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie nach Maßgabe des Arztes werden Statine (Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin), Gallensäuren-Komplexbildner (Colestyramin) oder Cholesterinresorptionshemmer in Monotherapie (Ezetimib) oder in Kombination mit Statinen (Ezetimib/Simvastatin) dargestellt.

Bei der Einstufung einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie bei Kindern ist zu beachten, dass insbesondere die Einschätzung und Entscheidung des behandelnden Arztes patientenindividuell ausschlaggebend ist. Eine klare Definition der Therapieeskalation im vorliegenden AWG bei Kindern wird weder in den Fachinformationen noch in den Leitlinien genannt. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine Therapieeskalation bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen insbesondere in der Wachstumsphase und der Pubertät meist nicht konsequent umgesetzt wird. Die maximal tolerierte Dosis eines Patienten kann grundsätzlich nicht mit der Maximaldosis eines Wirkstoffes gleichgesetzt werden.

Statine

Zur Senkung des Cholesterinspiegels bei primärer Hypercholesterinämie stellt die Substanzklasse der Statine [3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase- (HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren] eine mögliche medikamentöse Therapieoption dar¹.

Atorvastatin, Pravastatin und Simvastatin sind gemäß der durch den GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vereinbarten Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V die Leitsubstanzen (GKV-SV und KBV 2022). Neben diesen drei Wirkstoffen wurde in der Studie EFC14643 auch Rosuvastatin als begleitende lipidmodifizierende Therapie verabreicht. Aus diesem Grund werden die Wirkstoffe Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin im Rahmen der Kostendarstellung berücksichtigt. Daneben sind sowohl Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin und Rosuvastatin in der Festbetragsgruppe der „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfasst, sodass sie pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe darstellen und gleichzeitig durch Festbetragskalkulationen preislich vergleichbar sind (BfArM 2023).

Atorvastatin (z.B. Atorvastatin STADA)

Den Angaben in der Fachinformation folgend beträgt die empfohlene Dosis für Kinder ab 10 Jahren 1 x täglich 10 mg bis 80 mg. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Atorvastatin wird von einer Vielzahl von Herstellern dargeboten. Dosisanpassungen sollten im Intervall von mindestens 4 Wochen erfolgen (STADAPHARM 2023a).

Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®)

Die Dosierung von Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) wird für Kinder (8 bis 13 Jahre) mit 10 mg bis 20 mg einmal täglich empfohlen, da höhere Dosierungen als 20 mg bei diesen nicht untersucht wurden. Für Jugendliche (14 bis 18 Jahre) beträgt die empfohlene Dosierung 10 mg bis 40 mg pro Tag. Es wird empfohlen Pravastatin vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen einzunehmen (ratiopharm 2023).

Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®)

Der Behandlungsmodus von Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) für Kinder zwischen 6 und 9 Jahren mit HeFH liegt laut Fachinformation bei 5 mg bis 10 mg als eine

¹ In Deutschland sind die Statine Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin zur Behandlung von Kindern mit heFH zugelassen.

Einzeldosis pro Tag. Für Kinder zwischen 10 und 17 Jahren liegt der übliche Dosisbereich bei 5 mg bis 20 mg 1-mal täglich zur Einnahme (ratiopharm 2022). Daraus ergeben sich ebenfalls 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Auch bei Rosuvastatin gibt es eine Vielzahl von Anbietern. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr

Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA)

Die empfohlene Dosierung von Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA) bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit HeFH beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg täglich als Einzeldosis am Abend. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. Die jeweilige Dosis ist individuell gemäß den Empfehlungen zur Behandlung von Kindern dem jeweiligen empfohlenen Therapieziel anzupassen, wobei Dosisanpassungen in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden. Darüber hinaus wird empfohlen, dass vor Beginn der Therapie mit Simvastatin eine cholesterinsenkende Diät eingehalten wird, die auch während der Therapie mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte (STADAPHARM 2021). Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)

Für die Behandlung der HeFH bei Kindern ab 8 Jahren mit Colestyramin erfolgt die Dosierung nach dem Körpergewicht nach folgender Berechnung:

Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, wird empfohlen, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis/Tag zu beginnen. Die Dosis sollte anschließend schrittweise alle 5 bis 7 Tage bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden. Hier stammen die wirtschaftlichsten Packungen vom Hersteller CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (Quantalan® zuckerfrei) (CHEPLAPHARM 2023). Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)

Ezetimib Monotherapie (z.B. Ezetimib Mylan)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib als Monotherapie (z.B. Ezetimib Mylan) zur Behandlung der HeFH bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen und die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden. Daher erfolgt die Berechnungen im Folgenden auf Basis der für Erwachsene mit HeFH empfohlenen Dosis von 10 mg täglich. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit erfolgen (Mylan 2022). Ezetimib wird von einer Vielzahl von Herstellern dargeboten. Es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA)

Für die Behandlung von HeFH bei Jugendlichen ab 10 Jahren (pubertärer Status: Jungen: Tanner-Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) mit Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA) ist die klinische Erfahrung

begrenzt. Der empfohlene Dosierungsbereich beginnt bei 10 mg/10 mg als Anfangsdosis bis zu maximal 10 mg/40 mg pro Tag am Abend. Die Behandlung ist von einem Spezialisten einzuleiten (STADAPHARM 2023b). Auch bei Simvastatin gibt es eine Vielzahl von Anbietern. Es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Teilanwendungsgebiet E2

Für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 Jahren bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, stellt die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie die ZVT dar.

Statine sowie weitere lipidsenkende Therapien können ggf. zusätzlich zur Apherese im Rahmen einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie angewendet werden.

LDL-Apherese

Es konnten keine spezifischen Angaben zur Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese bei Kindern mit HeFH identifiziert werden. Gemäß dem Apherese-Standard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. werden für pädiatrische Kinder mit HoFH meistens die gleichen Verfahren zur LDL-Apherese verwendet wie bei erwachsenen Patienten. Die Auswahl erfolgt insbesondere in Abhängigkeit vom Blutvolumen des Patienten. Bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH ist eine Therapie pro Woche die Regel und nur bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen können kürzere Therapieintervalle erwogen werden (DGfN 2023). Die Höhe der LDL-C-Werte ist bei HeFH-Patienten stärker von weiteren genetischen Faktoren oder anderen Einflüssen abhängig als bei HoFH-Patienten. Da dies bedeutet, dass HeFH-Patienten mit derselben ursächlichen Mutation sehr unterschiedliche LDL-C-Werte aufweisen können, wird konservativ eine wöchentliche bis zweiwöchentliche Behandlungsfrequenz zur Darstellung der Kosten verwendet. Folglich wird bei der Anwendung der LDL-Apherese von 26 bis 52 Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr ausgegangen (G-BA 2022).

Für die ggf. zusätzlich durchgeführte maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie ergeben sich bezüglich der Behandlungsdauer keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen für das Teilanwendungsgebiet E1.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	< 50 kg: 150 mg (1x150 mg Fertigpen) 1x monatlich ≥ 50 kg: 300 mg (2x150 mg Fertigpens) 1x monatlich (zyklisch)	12
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet E1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern • Teilanwendungsgebiet E2: LDL-Apherese als ultima ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie 			
<u>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</u>			
Atorvastatin (z.B. Atorvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10 mg – 80 mg 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich im Alter von 10 bis 13 Jahren: 10 mg – 20 mg ab 14 Jahren: 10 mg – 40 mg (kontinuierlich)	365
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin- ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich im Alter von 6 bis 9 Jahren: 5 mg – 10 mg ab 10 Jahren: 5 mg – 20 mg (kontinuierlich)	365
Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10 mg – 40 mg (kontinuierlich)	365
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 2 g – 16 g Dosis abhängig vom Körpergewicht ^a (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (Ezetimib Mylan) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10,00 mg 1 Tablette ^b (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	1x täglich 10 mg / 10 mg bis 10 mg / 40 mg (kontinuierlich)	365
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	Teilanwendungsgebiet E2	alle 7 bis 14 Tage ^c (zyklisch)	26-52
<p><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></p> <p>a: Colestyramin (g) = [Körpergewicht (kg) x Erwachsenenendosis (g)] / 70 kg</p> <p>b: Die angegebene Dosis entspricht der für Erwachsene mit HeFH empfohlenen Dosis. Gemäß der Fachinformation ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib als Monotherapie zur Behandlung der HeFH bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen und die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.</p> <p>c: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen dem Apherese-Standard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN 2023). Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für die ggf. zusätzlich durchgeführte maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie ergeben sich bezüglich der Angaben keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen für die Teilanwendungsgebiet E1.</p>			

Die Anzahl der Behandlungstage beträgt rechnerisch bei Alirocumab (Praluent®) pro Patient und pro Jahr 12 Tage. Bei der LDL-Apherese, die als ZVT für das Teilanwendungsgebiet E2 relevant ist, ergeben sich 26 bis 52 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr. Bei allen anderen Therapieoptionen resultieren demgegenüber 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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

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

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertipen</i>	Gesamte Zielpopulation	12	< 50 kg: 150 mg (1x150 mg Fertipen) 1x monatlich ≥ 50 kg: 300 mg (2x150 mg Fertipens) 1x monatlich	< 50 kg: 1.800 mg (12 Fertipens) ≥ 50 kg: 3.600 mg (24 Fertipens)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet E1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern • Teilanwendungsgebiet E2: LDL-Apherese als ultima ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie 				
<u>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</u>				
Atorvastatin (z.B. Atorvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	365	1x 10 mg – 1x 80 mg (täglich)	3.650 mg – 29.200 mg (365 Filmtabletten)
Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	365	<u>Im Alter von 10 bis 13 Jahren:</u> 1x 10 mg – 1x 20 mg (täglich) <u>ab 14 Jahren:</u> 1x 10 mg – 1x 40 mg (täglich)	<u>Im Alter von 10 bis 13 Jahren:</u> 3.650 mg – 7.300 mg (365 Tabletten) <u>ab 14 Jahren:</u> 3.650 mg – 14.600 mg (365 Tabletten)

Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin- ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	365	<u>Im Alter von 6 bis 9 Jahren:</u> 1x 5 mg – 1x 10 mg (täglich) <u>ab</u> <u>10 Jahren:</u> 1x 5 mg – 1x 20 mg (täglich)	<u>Im Alter von 6 – 9 Jahren:</u> 1.825 mg – 3.650 mg (365 Tabletten) <u>ab 10 Jahren:</u> 1.825 mg – 7.300 mg (365 Tabletten)
Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	365	1x 10 mg – 1x 40 mg (täglich)	3.650 mg – 14.600 mg (365 Filmtabletten)
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	365	2 g – 16 g ^a	(30,0 kg ^b × 4 g) / 70 kg = 1,7 g 1 × 2 g × 365 = 730 g (182,5 Beutel à 4 mg) bis (67,0 kg ^b × 16 g) / 70 kg = 15,3 g 4 × 4 g × 365 = 5.840 g (1.460 Beutel à 4 mg) Spanne: 730 g – 5.840 g
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				
Ezetimib (Ezetimib Mylan) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	365	10,00 mg ^c (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	365	1x 10 mg / 10 mg bis 1x 10 mg / 40 mg (täglich)	3.650 mg/3.650 mg bis 3.650 mg /14.600 mg (365 Tabletten)
LDL-Apherese				
LDL-Apherese ^d	Teilanwendungs- gebiet E2	26-52	Patienten- individuell, alle 7 bis 14 Tage	26 bis 52 Behandlungen
a: Zur vereinfachten Berechnung bei 1,7 g und 15,3 g wird von einer Minimaldosis von 2 g (½ Beutel) und einer Maximaldosis von 16 g (4 Beutel) ausgegangen				

b: Für die Berechnung der Minimaldosis und Maximaldosis wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus dem „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen (durchschnittliches Körpergewicht: 8 bis unter 9 Jahre: 30,0 kg; 17 bis unter 18 Jahre: 67,0 kg)

c: Die angegebene Dosis entspricht der für Erwachsene mit HeFH empfohlenen Dosis. Gemäß der Fachinformation ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib als Monotherapie zur Behandlung der HeFH bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen und die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

d: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen der dem Apherese-Standard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN 2023). Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für die ggf. zusätzlich durchgeführte maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie ergeben sich bezüglich der Angaben keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen für das Teilanwendungsgebiet E1.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde mit Ausnahme der LDL-Apherese den aktuellen Fachinformationen entnommen (CHEPLAPHARM 2023; Mylan 2022; ratiopharm 2022, 2023; Sanofi 2023b; STADAPHARM 2021, 2023a, 2023b).

Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab (Praluent®)

Für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) sieht die Fachinformation für Patienten < 50 kg eine Gabe von 150 mg (1x150 mg Fertipen) alle vier Wochen (monatlich) und für Patienten ≥ 50 kg eine Gabe von 300 mg (2x150 mg Fertipens) alle vier Wochen (monatlich) vor (Sanofi 2023b). Da Alirocumab und weitere PCSK9-Inhibitoren in der Versorgungspraxis üblicherweise monatlich, und nicht alle vier Wochen gegeben werden, wird im Folgenden mit 12 Zyklen pro Jahr gerechnet.

Somit ergeben sich insgesamt 12 Zyklen pro Jahr. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.800 mg (= 1 x 150 mg x 12 Behandlungstage) für Patienten < 50 kg bzw. 3.600 mg (2x 150 mg x 12 Behandlungstage) für Patienten ≥ 50 kg. Dies entspricht jeweils 12 Fertipens pro Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilanwendungsgebiet E1

Statine

Atorvastatin (Atorvastatin STADA)

Bei Atorvastatin beträgt die Dosierung laut Fachinformation 1 x täglich 10 mg bis 80 mg (STADAPHARM 2023a). Die Dosierung von 1 x täglich 10 mg bis 80 mg entspricht einem

Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) bis 29.200 mg (= 80 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®)

Die Dosierung von Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) wird für Kinder im Alter von 8 bis 13 Jahren mit 10 bis 20 mg einmal täglich und für Jugendliche (14 bis 18 Jahre) mit 10 bis 40 mg pro Tag empfohlen (ratiopharm 2023). Dies ergibt einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) bis 7.300 mg (= 20 mg x 365 Tage) für Kinder im Alter von 8 bis 13 Jahren und 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) bis 14.600 mg (= 40 mg x 365 Tage) für Jugendliche im Alter von 14 bis 18 Jahren und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®)

Der Behandlungsmodus von Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) für Kinder zwischen 6 und 9 Jahren mit HeFH liegt laut Fachinformation bei 5 bis 10 mg als eine Einzeldosis pro Tag. Für Kinder zwischen 10 und 17 Jahren liegt der übliche Dosisbereich bei 5 bis 20 mg 1-mal täglich zur Einnahme (ratiopharm 2022). Demnach ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch für die Altersgruppe 6 bis 9 Jahren von 1.825 mg (= 5 mg x 365 Tage) bis 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und für Kinder ab 10 Jahren ein Verbrauch von 1.825 mg (= 5 mg x 365 Tage) bis 7.300 mg (= 20 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA)

Die empfohlene Dosierung von Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA) bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit HeFH beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg täglich als Einzeldosis am Abend. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag (STADAPHARM 2021). Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) bis 14.600 mg (= 40 mg x 365 Tage) und 365 Filmtabletten pro Patient pro Jahr.

Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)

Für die Behandlung der HeFH bei Kindern ab acht Jahren mit Colestyramin erfolgt die Dosierung nach dem Körpergewicht nach folgender Berechnung (CHEPLAPHARM 2023):

Für die Berechnung der Minimaldosis und Maximaldosis wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen aus dem „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen (durchschnittliches Körpergewicht: 8 bis unter 9 Jahre: 30,0 kg; 17 bis unter 18 Jahre: 67,0 kg (GBE-Bund 2017)). Als Minimaldosis und Maximaldosis wurde die empfohlene Dosierung für Erwachsene mit 4 g und 16 g in der Gleichung verwendet. Damit ergibt sich eine Dosierungsspanne von 1,7 g bis 15,3 g pro Tag pro Patient. Zur vereinfachten Berechnung bei 1,7 g und 15,3 g wird von einer Minimaldosis von 2 g (½ Beutel) und einer Maximaldosis von 16 g (4 Beutel) ausgegangen. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von

730 g (= 1 x 2 g x 365 Tage) bis 5.840 g (= 4 x 4 g x 365 Tage) und 182,5 bis 1.460 Dosisbeutel pro Patient pro Jahr.

Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)

Ezetimib Monotherapie (z.B. Ezetimib Mylan)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib als Monotherapie (z.B. Ezetimib Mylan) zur Behandlung der HeFH bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen und die Behandlung ist von einem Facharzt einzuleiten. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden. Daher erfolgt die Berechnungen im Folgenden auf Basis der für Erwachsene mit HeFH empfohlenen Dosis von 10 mg täglich (Mylan 2022). Die Fachinformation von Ezetimib (Ezetimib Mylan) sieht die 1 x tägliche Gabe von 10 mg Ezetimib vor (CHEPLAPHARM 2023). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA)

Für die Behandlung von HeFH bei Jugendlichen ab 10 Jahren (pubertärer Status: Jungen: Tanner-Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) mit Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA) ist die klinische Erfahrung begrenzt. Der empfohlene Dosierungsbereich beginnt bei 10 mg/10 mg als Anfangsdosis bis zu maximal 10 mg/40 mg pro Tag am Abend (STADAPHARM 2023b). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg/3.650 mg (= 10 mg/10 mg x 365 Tage) bis 3.650 mg/14.600 mg (= 10 mg/40 mg x 365 Tage) pro Patient pro Jahr.

Teilanwendungsgebiet E2

LDL-Apherese

Bei der LDL-Apherese in Teilanwendungsgebiet E2 wird von 26 bis 52 Apherese-Behandlungen pro Jahr ausgegangen (DGfN 2023).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: 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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>		
Alirocumab (Praluent®)	PZN: 16930215; 150 mg Injektionslösung im Fertigen (n=6) N3 AVP: 1.305,87 €	1.252,67 € [2,00 € ^a ; 51,20 € ^b]
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet E1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern • Teilanwendungsgebiet E2: LDL-Apherese als ultima ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie 		
<u>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</u>		
Atorvastatin (Atorvastatin STADA®)	PZN: 09231422; 10 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 13,99 €	11,99 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
	PZN: 09327702; 80 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 30,45 €	28,45 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
Pravastatin (Pravastatin-ratiopharm®)	PZN: 00848658; 10 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 14,77 €	12,77 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
	PZN: 00848724; 40 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 21,71 €	19,71 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
Rosuvastatin (Rosuvastatin-ratiopharm®)	PZN: 13785534; 5 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 14,77 €	12,77 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
	PZN: 13785563; 10 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 17,66 €	15,66 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
	PZN: 13785600; 20 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 22,99 €	20,99 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]

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
Simvastatin (Simvastatin STADA®)	PZN: 04124271; 10 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 13,99 €	11,99 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
	PZN: 04124331; 40 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 21,71 €	19,71 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie		
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)		
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)	PZN: 01274018; Dosisbeutel mit je 4,68 g Pulver zur Herstellung einer Suspension (entspricht 4 g des Wirkstoffes Colestyramin) (n=100) N2 Festbetrag: 66,75 €	60,37 € [2,00 € ^a ; 4,38 € ^d]
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)		
Ezetimib (Ezetimib Mylan)	PZN: 13750240; 10 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 34,08 €	32,08 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA®)	PZN: 11853094; 10 mg/10 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 73,51 €	71,51 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
	PZN: 11853154; 10 mg/40 mg Tabletten (n=100) N3 Festbetrag: 74,41 €	72,41 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^d]
LDL-Apherese		
LDL-Apherese (Sachkostenpauschale + GOP 04572)	886,32 € - 1.295,35 €	886,32 € - 1.295,35 € pro LDL-Apherese Behandlung
Anmerkungen: a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 c: Patentfreie, wirkstoffgl. Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b d: Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 Euro der 10 %ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, wenn dieser Herstellerrabatt für festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität anfällt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: Im Zeitraum vom 1. Januar 2023 bis zum 31. Dezember 2023 gelten 12 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgebundene Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. Nach § 130a Abs. 1b fällt bei patentgeschützten Produkte, bei denen der Herstellerrabatt in einer Erstattungsbeitragsvereinbarung nach § 130b abgelöst worden ist, während dieser Zeit ein Abschlag in Höhe von 5 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer an.
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

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

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand: 01.10.2023 entnommen. Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab (Praluent®) als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Kosten der Alirocumab-Handelsformen

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für die wirtschaftlichste Handelsform des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab (Praluent®) beträgt für 6 Fertigpens in der 150 mg-Wirkstärke 1.023,92 Euro. Der sich daraus ergebende Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Der AVP von Alirocumab (Praluent®) beträgt in der Wirkstärke 150 mg 1.305,87 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie des Rabatts für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und Abs. 1b ergeben sich gemäß Preisinformationen der Lauer-Taxe tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.252,67 Euro (= 1.305,87 Euro – 2,00 Euro – 51,20 Euro).

Kosten der Atorvastatin-Handelsformen

Zur Berechnung der Kosten von Atorvastatin (Atorvastatin STADA®) wird der aktuelle Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen (BfArM 2023). Dieser beträgt in der 10 mg-Handelsform mit der Packungsgröße 100 Tabletten 13,99 Euro und in der 80 mg-Handelsform mit 100 Tabletten 30,45 Euro. Nach Abzug des

Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V, ergeben sich Kosten in Höhe von 11,99 Euro (= 13,99 Euro – 2,00 Euro). Bei der 80 mg Handelsform ergeben sich nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V Kosten für die GKV in Höhe von 28,45 Euro (= 30,45 Euro – 2,00 Euro).

Kosten der Pravastatin-Handelsformen

Zur Berechnung der Kosten von Pravastatin (Pravastatin-ratiopharm®) wird ebenfalls der aktuelle Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen (BfArM 2023). Dieser beträgt in der 10 mg-Handelsform mit der Packungsgröße 100 Tabletten 14,77 Euro und in der 40 mg-Handelsform mit 100 Tabletten 21,71 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich Kosten in Höhe von 12,77 Euro (= 14,77 Euro – 2,00 Euro). Bei der 80 mg Handelsform ergeben sich nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V Kosten für die GKV in Höhe von 19,71 Euro (= 21,71 Euro – 2,00 Euro).

Kosten der Rosuvastatin-Handelsformen

Ebenso wie bei Atorvastatin und Pravastatin wird auch bei Rosuvastatin (Rosuvastatin-ratiopharm®) der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen (BfArM 2023). Dieser beträgt 14,77 Euro in der 5 mg-Wirkstärke (Packungsgröße 100 Stück), 17,66 Euro in der 10 mg-Wirkstärke (Packungsgröße 100 Stück) und 22,99 Euro (Packungsgröße 100 Stück) in der 20 mg-Wirkstärke. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGBV resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 12,77 Euro (= 14,77 Euro – 2,00 Euro), 15,66 Euro (= 17,66 Euro – 2,00 Euro) und 20,99 Euro (= 22,99 Euro – 2,00 Euro).

Kosten der Simvastatin-Handelsformen

Wie bei den bereits genannten Statinen wird auch bei Simvastatin (Simvastatin STADA®) der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen (BfArM 2023). Dieser beträgt 13,99 Euro in der 10 mg-Wirkstärke (Packungsgröße 100 Stück) und 21,71 Euro (Packungsgröße 100 Stück) in der 40 mg-Wirkstärke. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGBV resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 11,99 Euro (= 13,99 Euro – 2,00 Euro) und 19,71 Euro (= 21,71 Euro – 2,00 Euro).

Kosten der Colestyramin-Handelsform

Bei Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei) beläuft sich der Festbetrag auf 66,75 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (4,38 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 60,37 Euro (= 66,75 Euro – 4,38 Euro – 2,00 Euro).

Kosten der Ezetimib-Handelsform

Der AVP von Ezetimib (Ezetimib Mylan) beträgt 34,08 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 32,08 Euro (= 34,08 Euro – 2,00 Euro).

Kosten der Ezetimib/Simvastatin-Handelsformen

Bei der fixen Kombination aus Ezetimib und Simvastatin (Ezetimib/Simvastatin STADA®) (Tioblis®) beläuft sich der AVP bei der 10 mg/10 mg- Handelsform auf 73,51 Euro und bei der 10 mg/40 mg- Handelsform auf 74,41 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen tatsächliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung in Höhe von 71,51 Euro (= 73,51 Euro – 2,00 Euro) für die 10 mg/10 mg- Handelsform und 72,41 Euro (= 74,41 Euro – 2,00 Euro) für die 10 mg/40 mg- Handelsform.

Kosten der LDL-Apherese

Die Kosten für die ambulant durchgeführten LDL-Apheresen setzen sich aus der EBM-Ziffer GOP 04572 „Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung bei LDL-Apherese“ in Höhe von 17,12 Euro (KBV 2023) und der Sachkostenpauschale zusammen. Die Sachkostenpauschale für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese wird von den Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) unterschiedlich festgelegt und ergibt eine Spanne von 869,20 € bis 1.195 € (Tabelle 3-10). Der G-BA gibt in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss zu Evolocumab vom 16. Juni 2022 an, dass sich die Sachkostenpauschale auf 869,20 Euro bis 1.278,23 Euro beläuft (G-BA 2022). Demnach ergibt sich eine Spanne für die LDL-Apherese (Sachkostenpauschale und GOP 04572) zwischen 886,32 Euro und 1.295,35 Euro.

Stationär durchgeführte LDL-Apheresen werden über das bewertete Zusatzentgelt ZE61 1.020,56 Euro (InEK 2022) abgerechnet und liegen in der Preisspanne für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese.

Tabelle 3-10: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für LDL-Apherese

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	Kostenpauschalen für LDL-Apherese	GO-Nummer
KV Baden-Württemberg (2023) (KV Baden Württemberg 2023)	869,20 €	98600
KV Berlin (2023) (KV Berlin 2023)	946,00 € bis 997,00 €	99072 99071
KV Bremen (2022) (KV Bremen 2023)	1.195,00 € 900,00 €	96919 96920
KV Hamburg (2023) (KV Hamburg 2023)	869,20 € bis 971,45 €	99190 99250
KV Hessen (2023) (KV Hessen 2023)	1.050,00 € bis 1.124,00 €	90405 90406
KV Niedersachsen (2023) (KV Niedersachsen 2023)	1.022,58 € 1.124,84 €	99600 99601
KV Nordrhein (2023)	910,10 €	90020

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	Kostenpauschalen für LDL-Apherese	GO-Nummer
(KV Nordrhein 2023)	894,76 €	90021
KV Saarland (2023) (KV Saarland 2023)	920,33 €	98102
KV Sachsen (2023) (KV Sachsen 2023)	985,00 €	99180
KV Thüringen (2023) (KV Thüringen 2023)	1.022,58 €	99700
Spanne gemäß G-BA (2022) (G-BA 2022)	869,20 € - 1.278,23 €	-
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GO: Gebührenordnung; KV: Kassenärztliche Vereinigung.		

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 3-11 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.

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

Tabelle 3-11: 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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>				
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet E1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern • Teilanwendungsgebiet E2: LDL-Apherese als ultima ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie 				
<u>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</u>				
Atorvastatin (z.B. Atorvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ezetimib (Ezetimib Mylan) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	Teilanwendungsgebiet E2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Fachinformationen geprüft (CHEPLAPHARM 2023; Mylan 2022; ratiopharm 2022, 2023; Sanofi 2023b; STADAPHARM 2021, 2023a, 2023b).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: 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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (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 3-13: 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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Gesamte Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet E1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern • Teilanwendungsgebiet E2: LDL-Apherese als ultima ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie 			
<u>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</u>			
Atorvastatin (z.B. Atorvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0

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
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colestyramin (Quantalan®) zuckerfrei <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)			
Ezetimib (Ezetimib Mylan) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
Ezetimib/Simvastatin (z.B. Ezetimib/Simvastatin STADA®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
LDL-Apherese			
LDL-Apherese ^a	Teilanwendungsgebiet E2	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0
a: Die Angaben zur Lipidapherese entstammen der dem Apherese-Standard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN 2023). Die Lipidapherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) kann ggf. mit einer begleitenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie angewendet werden. Für die ggf. zusätzlich durchgeführte maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie ergeben sich bezüglich der Angaben keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen für das Teilanwendungsgebiet E1.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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

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

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: 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 €	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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>					
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigen</i>	Gesamte Zielpopulation	2.505,34 € - 5.010,68 €	0,00 €	0,00 €	2.505,34 € - 5.010,68 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u>					
<ul style="list-style-type: none"> • Teilanwendungsgebiet E1: Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern • Teilanwendungsgebiet E2: LDL-Apherese als ultimo ratio und ggf. maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie 					
<u>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</u>					
Atorvastatin (z.B. Atorvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	43,76 € - 103,84 €	0,00 €	0,00 €	43,76 € - 103,84 €
Pravastatin (z.B. Pravastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	46,61 € - 71,94 €	0,00 €	0,00 €	46,61 € - 71,94 €
Rosuvastatin (z.B. Rosuvastatin-ratiopharm®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	46,61 € - 76,61 €	0,00 €	0,00 €	46,61 € - 76,61 €
Simvastatin (z.B. Simvastatin STADA®) <i>Filmtabletten</i>	Teilanwendungsgebiet E1	43,76 € - 71,94 €	0,00 €	0,00 €	43,76 € - 71,94 €
ggf. weitere lipidmodifizierende Therapie					
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)					

Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	110,18 € - 881,40 €	0,00 €	0,00 €	110,18 € - 881,40 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination)					
Ezetimib (Ezetimib Mylan) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	117,09 €	0,00 €	0,00 €	117,09 €
Ezetimib/Simvast atin (z.B. Ezetimib/Simvast atin STADA®) <i>Tabletten</i>	Teilanwendungs- gebiet E1	261,01 € - 264,30 €	0,00 €	0,00 €	261,01 € - 264,30 €
LDL-Apherese					
LDL-Apherese	Teilanwendungs- gebiet E2	23.044,32 € - 67.358,20 €	0,00 €	0,00 €	23.044,32 € - 67.358,20 €
Quelle: (Sanofi 2023a)					

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.

Die Verordnungsfähigkeit von Alirocumab ist durch einen Beschluss des GBA eingeschränkt. So ist Alirocumab nur bei Patienten mit therapierefraktären Verläufen ordnungsfähig, bei denen trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Dabei kommen nur Patienten mit einer gesicherten vaskulären Erkrankung sowie weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie (G-BA 2023).

Kontraindikationen

Bei Alirocumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper mit sehr guter Verträglichkeit. Die einzige Kontraindikation, die in der Fachinformation für die Behandlung mit Alirocumab genannt wird, ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels (Sanofi 2023b).

Therapieabbrüche

Es kann davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der Patienten mit einer Überempfindlichkeit in den Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse widerspiegelt. In der pädiatrischen Zulassungsstudie zu Alirocumab, welche in Modul 4E beschrieben wird, waren die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, mit 3,8 % (Q4W) bzw. 0,0 % (Q2W) sehr gering. Geht man von einer vergleichbar hohen Abbruchrate in der klinischen Praxis aus, dann würde sich die GKV-Zielpopulation um etwa 4 % aufgrund von unerwünschten Ereignissen reduzieren.

Patienten- und Arztpräferenzen

Es liegen keine Studien zu Patientenpräferenzen in Deutschland für Alirocumab bei Kindern vor.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Mit Vorlage der Studie EFC14643 wurde die Wirksamkeit von Alirocumab bei Kindern ab 8 Jahren mit HeFH hinsichtlich der Kontrolle der LDL-C Werte gezeigt (siehe Modul 4E). Somit ist davon auszugehen, dass der Verordnungsanteil der PCSK9-Inhibitoren und somit auch die Zahl der Verordnungen von Alirocumab bei Kindern künftig steigen wird, auch wenn sich diese Entwicklung derzeit nicht konkret prognostizieren lässt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch für Alirocumab (Praluent®) wurde aus den Angaben der Fachinformation [Stand: Monat 2023] ermittelt. Für die weiteren lipidsenkenden Therapien dienten ebenfalls die entsprechenden Fachinformationen als Grundlage. Die Preise für die dargestellten Handelsformen von Alirocumab (Praluent®) beruhen auf dem in der Lauer-Taxe gemeldeten Herstellerabgabepreis [Stand: 01.10.2023]. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis wird auf Basis der Lauer-Steuer-Meldung [Stand: 01.10.2023] angegeben. Die Preisinformationen für die weiteren Therapieoptionen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe [Stand: 01.10.2023] festgestellt. Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde in erster Linie auf die jeweiligen Fachinformationen abgestellt. Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2023.

Festbetragsarzneimittel nach § 35b SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.10.2023. Verfügbar unter:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Festbeträge/2023/festbeträge-20231001.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 02.11.2023.

2. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (CHEPLAPHARM) 2023. *Fachinformation Quantalan® zuckerfrei 4 g*: Stand: Februar 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.10.2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN) 2023. *Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. und dem Verband Deutsche Nierenzentren e.V.*: Stand 04.10.2023. Verfügbar unter: https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html?file=files/content/kommissionen/apherese/2023-10-04_Apherese-Standard-2023.pdf&cid=4360, abgerufen am: 02.11.2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre)*: Vom: 16. Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-758_TrG.pdf, abgerufen am: 02.11.2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-795/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2023-05-12.pdf, abgerufen am: 03.11.2023.
6. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2017, Geschlecht: Alle Geschlechter*. Verfügbar unter: 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, abgerufen am: 02.11.2023.
7. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. *Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2023 vom 29. September 2022*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf, abgerufen am: 01.02.2023.
8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2022. *Fallpauschalen-Katalog 2023: Stand: 24.11.2022*. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>, abgerufen am: 02.11.2023.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 16.10.2023.

10. KV Baden Württemberg 2023. *Regionale Gebührenordnungspositionen Quartal 3-2023*: Stand: 2023/3. Verfügbar unter: <https://www.kvbawue.de/api-file-fetcher?fid=4668>, abgerufen am: 20.10.2023.
11. KV Berlin 2023. *Pseudonummernverzeichnis (extern)*: Stand: Quartal 4/2023. Verfügbar unter: https://www.kvberlin.de/fileadmin/user_upload/abrechnung_honorar/pseudonummernverzeichnis.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
12. KV Bremen 2023. *Regionale EBM Euro-Gebührenordnung 4. Quartal 2024*: Stand: 04.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.kvhb.de/fileadmin/kvhb/pdf/Abrechnung-Honorar/regionale-go-2023-4.pdf>, abgerufen am: 20.10.2023.
13. KV Hamburg 2023. *Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg*: Stand: 02.01.2023. Verfügbar unter: https://www.kvhh.net/_Resources/Persistent/1/5/5/e/155e71f54093d79b6e69924b9286383d7d65bd84/Sonderabrechnungsnummern%20%20Quartal%201%202023.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
14. KV Hessen 2023. *Hessenspezifische Gebührenordnungspositionen*: Stand: 4. Quartal 2023. Verfügbar unter: https://www.kvhessen.de/fileadmin/user_upload/kvhessen/Mitglieder/Abrechnung_Honorar/Hessen-GOP_2023-Q4.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
15. KV Niedersachsen 2023. *Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungspositionen in Niedersachsen: 4. Quartal 2023*. Stand: 18.10.2023. Verfügbar unter: https://www.kvn.de/internet_media/Mitglieder/Abrechnung+und+Honorar/KVN_interne+GOP/KVN_interne+GOP_+4_+Quartal+2023-p-40645.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
16. KV Nordrhein 2023. *Übersicht der Symbolnummern und weiteren Einzelleistungen*: Stand: 01.10.2023. Verfügbar unter: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/uebersicht_symbolnummern.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
17. KV Saarland 2023. *Regionale Abrechnungsziffern*: Stand: 01.10.2023. Verfügbar unter: https://www.kvsaarland.de/wp-content/uploads/2023/06/4.-Quartal-2023_Regionale-Abrechnungsziffern.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
18. KV Sachsen 2023. *Abrechnungshinweise der KV Sachsen für das 3. Quartal 2023*: Stand: 29.09.2023. Verfügbar unter: https://www.kvsachsen.de/fileadmin/KV-Sachsen_Website/01_Praxen/Honorar_und_Abrechnung/Allgemeines/230929_Abr.-Hinweise_Gesamt_3.Quartal-2023_Fassung-von_2023-09-29.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
19. KV Thüringen 2023. *Besondere Gebührenordnungspositionen der KV Thüringen: Quartal IV/2023*. Verfügbar unter: https://www.kv-thueringen.de/fileadmin/media2/Abrechnung/4100/KV-spezifische_GONR/reg_GONR_423_20230929.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.
20. Mylan Germany GmbH (Mylan) 2022. *Fachinformation Ezetimib Mylan 10 mg Tabletten*: Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.10.2023.
21. ratiopharm GmbH (ratiopharm) 2022. *Fachinformation Rosuvastatin-ratiopharm® Filmtabletten*: Stand: Juli 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2023.

22. ratiopharm GmbH (ratiopharm) 2023. *Fachinformation Pravastatin-ratiopharm[®] Tabletten: Stand: März 2023.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.10.2023.
23. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie,*
24. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Fachinformation: Praluent[®] 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze. Stand: November 2023,*
25. STADAPHARM GmbH (STADAPHARM) 2021. *Fachinformation Simvastatin STADA[®] 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten: Stand: Januar 2021.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.02.2023.
26. STADAPHARM GmbH (STADAPHARM) 2023a. *Fachinformation Atorvastatin STADA[®] 10 mg/- 20 mg/- 40 mg/- 80 mg Filmtabletten: Stand: März 2023.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.10.2023.
27. STADAPHARM GmbH (STADAPHARM) 2023b. *Fachinformation Ezetimib/Simvastatin STADA[®] Tabletten: Stand: März 2023.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 20.10.2023.

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.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation von Alirocumab (Praluent®) (Sanofi 2023).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

Die empfohlene Anfangsdosis für Alirocumab beträgt 75 mg subkutan einmal alle zwei Wochen. Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist (> 60 %), können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen (monatlich) beginnen.

Die Dosierung von Alirocumab kann basierend auf den Patientencharakteristika, wie LDL C-Ausgangswerte, Therapieziel und Ansprechen auf die Therapie, individuell angepasst werden. Die Lipidspiegel können vier bis acht Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration untersucht und die Dosis kann entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Wenn bei Patienten, die einmal alle zwei Wochen mit 75 mg oder einmal alle vier Wochen (monatlich) mit 300 mg behandelt werden, eine zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich ist, kann die Dosierung auf die Maximaldosierung von einmal 150 mg alle zwei Wochen umgestellt werden.

HeFH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter

Körpergewicht des Patienten	Empfohlene Dosis	Empfohlene Dosis, wenn eine zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich ist*
weniger als 50 kg	150 mg einmal alle 4 Wochen	75 mg einmal alle 2 Wochen
50 kg oder mehr	300 mg einmal alle 4 Wochen	150 mg einmal alle 2 Wochen

* Die Lipidspiegel können 8 Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration untersucht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Dosis so bald wie möglich verabreicht werden, und danach sollte die Dosierung nach dem ursprünglichen Behandlungsschema fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung je nach Körpergewicht des Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praluent bei Kindern unter 8 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Alirocumab wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert.

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

Bei Gabe der 300-mg-Dosis sollten entweder eine 300-mg-Injektion oder zwei aufeinanderfolgende Injektionen von 150 mg an zwei unterschiedlichen Einstichstellen verabreicht werden.

Es wird empfohlen, die Einstichstelle bei jeder Injektion zu wechseln.

Alirocumab sollte nicht in Bereiche mit einer aktiven Hauterkrankung oder Verletzung, wie zum Beispiel Sonnenbrand, Hautausschläge, Entzündungen oder Hautinfektionen, injiziert werden.

Alirocumab darf nicht zusammen mit anderen injizierbaren Arzneimitteln an derselben Injektionsstelle angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung oder Verabreichung des Arzneimittels

Die Lösung sollte zum Zeitpunkt der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche im Alter von 8 Jahren und älter

Bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter wird empfohlen, Praluent von einem Erwachsenen oder unter dessen Aufsicht zu verabreichen.

Bei Kindern unter 12 Jahren muss Praluent von einer Pflegeperson verabreicht werden.

Erwachsene

Nach entsprechender Einweisung in die richtige subkutane Injektionstechnik durch das medizinische Fachpersonal kann Alirocumab vom erwachsenen Patienten selbst oder von einer Pflegeperson injiziert werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus, sowie seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen, wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden in klinischen Studien berichtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer

Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Alirocumab abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

An den klinischen Studien war nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) beteiligt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Alirocumab sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Alirocumab sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Alirocumab auf andere Arzneimittel

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine negativen Auswirkungen auf Surrogatmarker der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zu einer schädlichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten Nebenwirkungen, in der empfohlenen Dosierung, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (6,1 %), klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege (2,0 %) und Pruritus (1,1 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch bei mit Alirocumab behandelten Patienten führten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Das Sicherheitsprofil von ODYSSEY OUTCOMES entsprach dem Gesamtsicherheitsprofil, wie für die kontrollierten Phase-III-Studien beschrieben.

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Studien und/oder nach Markteinführung bei mit Alirocumab behandelten Patienten berichtet (siehe Tabelle 3-15).

Die Häufigkeit aller in klinischen Studien identifizierten Nebenwirkungen wurde auf Basis ihrer Inzidenz in den klinischen Phase-III-Studien berechnet.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Tabelle 3-15: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, Hypersensitivitätsvaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Urtikaria, nummuläres Ekzem	Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle**		grippeartige Erkrankung

* Einschließlich überwiegend Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhö, Niesen.

** Einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen/Druckschmerz.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung und Schmerzen/Druckschmerz, wurden bei 6,1 % der mit Alirocumab behandelten Patienten gegenüber 4,1 % in der Kontrollgruppe (denen Placebo injiziert wurde) berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und von leichter Intensität. Die Abbruchrate aufgrund von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle war bei beiden Gruppen vergleichbar (0,2 % in der Alirocumab-Gruppe versus 0,3 % in der Kontrollgruppe). In der kardiovaskulären Endpunktstudie (ODYSSEY OUTCOMES) sind Reaktionen an der Injektionsstelle bei mit Alirocumab behandelten Patienten ebenfalls häufiger aufgetreten als bei mit Placebo behandelten Patienten (3,8 % Alirocumab versus 2,1 % Placebo).

Allgemeine allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen wurden häufiger in der Alirocumab-Gruppe (8,1 % der Patienten) als in der Kontrollgruppe (7,0 % der Patienten) berichtet, hauptsächlich infolge einer unterschiedlichen Inzidenz für Pruritus. Die beobachteten Fälle von Pruritus waren in der Regel leicht und vorübergehend. Darüber hinaus wurden in kontrollierten klinischen Studien seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). In der kardiovaskulären Endpunktstudie (ODYSSEY OUTCOMES) waren allgemeine allergische Reaktionen bei mit Alirocumab behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar (7,9 % Alirocumab, 7,8 % Placebo). Beim Auftreten von Pruritus wurde kein Unterschied beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl bei Patienten im Alter von über 75 Jahren keine Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, liegen für diese Altersgruppe nur eingeschränkte Daten vor. In den kontrollierten Phase-III-Studien zu primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie waren 1.158 (34,7 %) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt und 241 (7,2 %) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 75 Jahre. In der kontrollierten kardiovaskulären Endpunktstudie waren 2.505 (26,5 %) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt und 493 (5,2 %) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 75 Jahre. Mit zunehmendem Alter wurden keine signifikanten Unterschiede bei Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praluent sind bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) nachgewiesen. Eine klinische Studie zur Bewertung der Wirkung von Praluent wurde bei 153 Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren mit HeFH durchgeführt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert, und die Sicherheitsdaten in dieser Population stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels bei Erwachsenen mit HeFH überein.

Die Erfahrung mit Alirocumab bei pädiatrischen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) ist auf 18 Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren beschränkt. Im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen wurden keine neuen Sicherheitsdaten beobachtet.

Studie mit Dosierung alle vier Wochen

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

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

In allen klinischen Studien konnte die lipidsenkende Hintergrundtherapie durch das Studiendesign nicht angepasst werden. Der prozentuale Anteil an Patienten, die LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l) erreichten, hing sowohl vom LDL-C-Ausgangswert ab als auch von der Alirocumab-Dosierung.

In kontrollierten Studien mit einer Anfangsdosis von 75 mg alle zwei Wochen und einer Dosiserhöhung auf 150 mg alle zwei Wochen, falls der LDL-C-Spiegel des Patienten nicht unter < 70 mg/dl oder < 100 mg/dl (1,81 mmol/l oder 2,59 mmol/l) lag, hatten 29,3 % der mit Alirocumab behandelten Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert < 100 mg/dl und 5,0 % der Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l). In der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie, in der die Anfangsdosis 75 mg alle zwei Wochen betrug und die Dosis auf 150 mg alle zwei Wochen erhöht wurde, falls der LDL-C-Spiegel des Patienten nicht unter < 50 mg/dl ($< 1,29$ mmol/l) lag, hatten 54,8 % der Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert < 100 mg/dl und 24,2 % der mit Alirocumab behandelten Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l).

Obwohl in den Studien mit Alirocumab keine negativen Auswirkungen von sehr niedrigen LDL-C-Werten identifiziert wurden, sind die Langzeiteffekte von anhaltend sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln unbekannt.

Immunogenität/Anti-Wirkstoff-Antikörper (anti-drug antibodies, ADA)

In der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie wurden bei 5,5 % der mit Alirocumab 75 mg und/oder 150 mg alle zwei Wochen behandelten Patienten nach Beginn der Behandlung Anti-Wirkstoff-Antikörper nachgewiesen, verglichen mit 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten; die meisten Reaktionen traten vorübergehend auf. Bei 0,7 % der mit Alirocumab behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde eine anhaltende Bildung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (ADA) beobachtet. Neutralisierende Antikörper (NAb) wurden bei 0,5 % der mit Alirocumab behandelten Patienten und bei $< 0,1$ % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

ADA, einschließlich NAb, hatten einen niedrigen Titer und schienen keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit von Alirocumab zu haben, mit Ausnahme einer höheren Rate an Reaktionen an der Injektionsstelle bei Patienten mit behandlungsbedingten ADA im Vergleich zu Patienten, die keine ADA entwickelten (7,5 % versus 3,6 %). Die Langzeitfolgen einer in Gegenwart von ADA fortgesetzten Alirocumab-Behandlung sind nicht bekannt.

In zehn placebo- und aktiv kontrollierten Studien bei mit Alirocumab 75 mg und/oder 150 mg einmal alle zwei Wochen behandelten Patienten sowie in einer separaten klinischen Studie bei Patienten, die mit 75 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen behandelt wurden (einschließlich einiger Patienten mit einer Dosisanpassung auf 150 mg alle zwei Wochen), war die Häufigkeit des Auftretens von ADA und NAb mit den Ergebnissen aus der oben beschriebenen ODYSSEY-OUTCOMES-Studie vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung von Alirocumab. Im Fall einer Überdosierung sollten der Patient symptomatisch behandelt und entsprechende unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

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

Für Alirocumab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Anhang II B der EPAR-Produktinformation unterliegt das Arzneimittel der Verschreibungspflicht (EMA 2023a).

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

Für Alirocumab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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

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

Der EPAR von Alirocumab (Praluent®) enthält keinen Anhang IV (EMA 2023a).

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

Für Alirocumab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für Alirocumab ergeben sich aus dem EPAR (EMA 2023b):

Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Immunogenität	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Allergische Reaktionen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
<i>Wichtige potentielle Risiken</i>		
Katarakt (in Bezug auf einen sehr geringen LDL-C-Wert, d. h. kleiner als 25 mg/dl (0.65 mmol/L))	Keine	Keine
Neurokognitive Störungen	Keine	Keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C/chronischen Hepatitis C Virus - Trägern	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Langzeit-Anwendung > 5 Jahre	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Klinische Auswirkungen sehr geringer LDL-C-Werte über einen längeren Zeitraum	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Nicht zutreffend
Einfluss von Alirocumab auf die gonadalen Steroidhormone und Gonadotropine (bei Männern und Frauen)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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

Für Alirocumab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Für Alirocumab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2023a. *Praluent: EPAR - Product Information*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 03.11.2023.

2. European Medicines Agency (EMA) 2023b. *Praluent: EPAR - Public Assessment Report*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/praluent-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 12.12.2023.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation: Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertipen/Fertigspritze*. Stand: November 2023,

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 3-11 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 3-11 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 3-17: 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	Abklärung sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie	Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) „Vor Beginn einer Behandlung mit Alirocumab müssen sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose) ausgeschlossen werden.“	ja
2	Allergische Reaktionen	Abschnitt 4.4 (Allergische Reaktionen) „Wenn klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Alirocumab abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden“	ja
3	Überwachung bei eingeschränkter Nierenfunktion	Abschnitt 4.4 (<u>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</u>) „An den klinischen Studien war nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) beteiligt (siehe Abschnitt 5.2). Alirocumab sollte bei Patienten	nein

		mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.“	
4	Überwachung bei eingeschränkter <u>Leberfunktion</u>	Abschnitt 4.4 (<u>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</u>) „Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Alirocumab sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.“	nein
5	Beratung / Entscheidung zum Stillen	Abschnitt 4.6 (Stillzeit) „Es ist nicht bekannt, ob Alirocumab in die Muttermilch übergeht. Humanes Immunglobulin G (IgG) geht in die Muttermilch über, insbesondere in das Colostrum; während dieser Phase wird die Anwendung von Praluent bei stillenden Frauen nicht empfohlen. Für die weitere Stillzeit ist die Aufnahme voraussichtlich gering. Da die Auswirkungen von Alirocumab auf das gestillte Kind unbekannt sind, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Praluent zu unterbrechen ist.“	ja
6	Überdosierung	Abschnitt 4.9 (Überdosierung) „Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung von Alirocumab. Im Fall einer Überdosierung sollten der Patient symptomatisch behandelt und entsprechende unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.“	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu Alirocumab mit Stand zum Monat 2023 entnommen (Sanofi 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Es gibt keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht bereits im aktuell gültigen EBM-Katalog abgebildet sind.

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

Es wurde die EBM-Version 2023/Q4 verwendet (KBV 2023).

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 16.10.2023.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation: Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze*. Stand: November 2023,