

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evinacumab (Evkeeza[®])

Ultragenyx Germany GmbH

Modul 3 B

*Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab
einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer
Hypercholesterinämie (HoFH)*

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

Stand: 04.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Weltweite Prävalenz der HoFH	39
Tabelle 3-2: Prävalenz der HoFH nach Ländern in Europa	40
Tabelle 3-3: Gegenüberstellung der HoFH-Patientenverteilung in Deutschland.....	42
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der HoFH in Deutschland für die Jahre 2022 bis 2027.....	43
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Evinacumab	45
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	80
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Risk-Management-Plan.....	96
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: LDL-R-Mutationen in Verbindung mit dem Phänotyp HoFH	21
Abbildung 3-2: Steigendes Risiko für Gesamtmortalität (A) und kardiovaskulären Tod (B) bei höheren Cholesterinwerten unter lipidsenkender Behandlung	24
Abbildung 3-3: Verhältnis zwischen der kumulativen LDL-C-Belastung und dem Schwellenalter für die Entwicklung einer KHK	26
Abbildung 3-4: Empfohlene LDL-C-Zielwerte als Behandlungsziel für HoFH.....	28
Abbildung 3-5: Historie der Behandlungsoptionen der HoFH	35
Abbildung 3-6: Darstellung des therapeutischen Ansprechens in Abhängigkeit von der residualen LDL-Rezeptorfunktion bei HoFH	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABS	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzen
AM-PreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANGPTL3	<i>Angiotensin-Like-Protein 3</i>
<i>APOB</i>	Apolipoprotein-B-Gen
Apo-B	Apolipoprotein-B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMG	Bundministerium für Gesundheit
CTX	zerebro-tendinöse Xanthomatose
CVD	Cardiovascular disease
Destatis	Statistisches Bundesamt
dl	Deziliter
DGFF	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Et al.	Et aliae
e.V.	Eingetragener Verein
EAS	European Atherosclerosis Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELIPSE	Evinacumab Lipid Studies
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL-C	<i>High-Density-Lipoprotein</i> -Cholesterin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA-Reduktase
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IAS	International Atherosclerosis Society
IgG	Immunglobulin-G
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Lipoprotein-Apherese
LAL-D	Lysosomalen sauren Lipase-Defizienz
LDL-C	<i>Low-Density-Lipoprotein</i> -Cholesterin
<i>LDLR</i>	<i>Low-Density-Lipoprotein</i> -Rezeptor-Gen
LDL-R	<i>Low-Density-Lipoprotein</i> -Rezeptor
<i>LDLRAP1</i>	<i>Low-Density-Lipoprotein</i> -Rezeptor-Adapterprotein 1
Lp(a)	Lipoprotein a
MAH	Marketing authorisation holder
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MTP	Mikrosomale Triglycerid-Transferprotein
MTP-Inhibitor	Mikrosomales Triglycerid-Transferprotein
NPC1L1	<i>Niemann-Pick-C1-Like</i> -Protein 1
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel

Abkürzung	Bedeutung
PASS	Post-authorisation safety study
PCSK9	Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren
PCSK9	Proprotein-Konvertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9
PICO	Patient - Intervention – Comparison – Outcome
PSURs	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risiko-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen
TC	Total cholesterol
Vgl.	Vergleiche
VLDL	<i>Very-Low-Density-Lipoprotein</i>
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
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.

Evinacumab (Evkeeza) ist als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt (1).

Die Zulassung vom 17. Juni 2021 erfolgte jedoch zunächst als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH (2). Am 11. Dezember 2023 wurde die Änderung des Typs 2 genehmigt, mit der das Anwendungsgebiet um Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH erweitert wurde. Diese Erweiterung entspricht dem Anwendungsgebiet B.

Im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für zwei Patientengruppen:

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

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

Da Evinacumab laut Anwendungsgebiet wie auch Evolocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet wird, ist die im Rahmen der Nutzenbewertung von Evolocumab vom G-BA bestimmte Unterteilung der Patientenpopulation auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar. Dementsprechend sind aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH im vorliegenden Anwendungsgebiet B folgende Patientengruppen zu berücksichtigen:

a1) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;

a2) Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Für pädiatrische Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, ist aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH folgende zVT zu bestimmen:

- a1) Maximal tolerierte medikamentöse Therapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung nach ärztlicher Maßgabe.

Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH ist zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Evinacumab begleitend zu einer Diät im vorliegenden Anwendungsgebiet für pädiatrische Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, folgende zVT zu bestimmen:

- a2) Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Lipoprotein-Apherese.

Die Patientenpopulation der dreiphasigen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 zur Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH wurde jedoch bereits zu Studienbeginn mit der maximal tolerierten medikamentösen lipidsenkenden Therapie und je nach Bedarf auch mit LA behandelt (3). Dementsprechend sollen die Patienten auch gemäß der aktuellen Produktinformation vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten (1).

Zudem zeigt die Versorgungsrealität in Deutschland, dass fast alle HoFH-Patienten eine LA benötigen und damit der Teilpopulation angehören, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. So verdeutlicht die Zahl von 103 Anträgen (11 Erstanträge und 92 Folgeanträge) für eine LA bei HoFH, die dem Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Berichtsjahr 2021 zu entnehmen ist, dass für den Großteil der HoFH-Patienten eine LA erforderlich ist (4). Daher umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.

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).

Für das Anwendungsgebiet A von Evinacumab (Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH) fand am 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA statt (5). Der G-BA bestimmte jeweils eine zVT für zwei unterschiedliche Patientengruppen mit HoFH (5):

- a1) bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind;
- a2) bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA-Behandlung.

Der G-BA erläuterte diesbezüglich im zum Anwendungsgebiet A zugehörigen Beratungsgespräch, dass beim ausschließlichen Einsatz von Evinacumab bei Patienten, die

bereits eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie erhalten, die Patientengruppe a1 hinfällig sei (5).

Für die Zielpopulation von Evinacumab (Patientenpopulation a2) hat der G-BA im Anwendungsgebiet A folgende zVT bestimmt:

- Evolocumab und/oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen), sofern möglich mit Fortführung begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ergänzend wurde vom G-BA festgestellt, dass für die Patientenpopulation a2, für die keine weitere Therapieanpassung in Frage kommt, die Fortführung der ausgeschöpften lipidsenkenden Therapie der zVT entspricht (5).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet B (Behandlung von Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH) hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Aus Sicht der Ultragenyx Germany GmbH sollten im Rahmen der in Abschnitt 3.1.1 als zVT für die Zielpopulation von Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet B (pädiatrische Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) benannten maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie nach ärztlicher Maßgabe Statine, Ezetimib, Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und Lipoprotein-Apherese berücksichtigt werden.

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.

Die folgende Darlegung dient der Begründung der in 3.1.1 genannten zVT im zu bewertenden Anwendungsgebiet nach den oben genannten Kriterien.

Zu Kriterium 1

Für die medikamentöse Therapie der HoFH kommen grundsätzlich im vorliegenden Anwendungsgebiet die zugelassenen Arzneimittel Statine, Ezetimib, Anionenaustauscher-Harze und PCSK9-Inhibitoren infrage. Als Anionenaustauscher-Harz ist Cholestyramin für die Behandlung pädiatrischer Patienten mit primärer Hypercholesterinämie in der EU zugelassen und auf dem deutschen Markt verfügbar (6). Als PCSK9-Inhibitoren stehen in Deutschland Alirocumab und Evolocumab zur Verfügung, wobei nur Evolocumab für die Behandlung von

Kindern mit HoFH ab 10 Jahren zugelassen ist (7-11). Demnach steht Alirocumab für die Behandlung von HoFH in Deutschland nicht zur Verfügung (9). Der mikrosomale Triglycerid-Transferprotein (MTP)-Inhibitor Lomitapid ist in Deutschland erst ab 18 Jahren zugelassen und kommt daher nicht als Therapieoption für Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren infrage (9, 12). Zudem ist Lomitapid in Deutschland nicht auf dem Markt verfügbar.

Zu Kriterium 2

Als nicht-medikamentöse Behandlung, die im Rahmen der GKV erbringbar ist, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet die LA in Betracht. Die ambulante Durchführung und Abrechnung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren ist in der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anhang I geregelt. Gemäß dieser Richtlinie kann eine LA bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden und ist demnach eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung im Anwendungsgebiet (13). Auch der G-BA zog im Rahmen der Beratung vom 13. Dezember 2017 (2017B-222-224) zum Anwendungsgebiet A (Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH) die LA als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht (5). Zudem ist die LA als nicht-medikamentöse Therapieoption als zVT im Beschluss des G-BA zu Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, benannt (14, 15).

Die Lebertransplantation als weitere Option einer nicht-medikamentösen Behandlung der HoFH ist aufgrund der Herausforderungen und Risiken, darunter die verfahrensbedingte Morbidität und Mortalität, ein Mangel an verfügbaren Spenderorganen und die Notwendigkeit einer langfristigen Immunsuppression (16, 17) eine sehr begrenzte Behandlungsoption, die nur für sehr wenige ausgewählte Patienten infrage kommt (18, 19). Ausgehend von den kritischen Aspekten der Lebertransplantation bei HoFH erfordern Behandlungsentscheidungen eine sorgfältige Abwägung, sodass eine Lebertransplantation bei HoFH nur als Ultima Ratio eingesetzt werden sollte (16, 18, 19). Eine Lebertransplantation ist daher nicht als Bestandteil der Routineversorgung einer HoFH in Deutschland anzusehen. Im Beratungsgespräch vom 13. Dezember 2017 (2017-B-222-224) zum Anwendungsgebiet A (Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH) wurde auch vom G-BA die Lebertransplantation nicht als eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht gezogen (5). Ebenso wurde die Lebertransplantation im G-BA-Beschluss zu Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 11 Jahren mit HoFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, nicht als nicht-medikamentöse Therapieoption berücksichtigt (14, 15).

Zu Kriterium 3

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen unterschiedliche Entscheidungen, Richtlinien und Beschlüsse des G-BA vor, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Für den PCSK9-Inhibitor Evolocumab liegt für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 11 Jahren mit HoFH ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor (14, 15). Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT konnte nicht belegt werden. Die Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet für Evolocumab auf Basis der Vorgaben der AM-RL Anlage III sind dabei zu berücksichtigen. Der PCSK9-Inhibitor ist demnach „nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern [...] verbunden ist“ (9). Für Evolocumab gilt der Verordnungs Ausschluss nach AM-RL Anlage III (35a) nicht für „Patienten mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind [...]“ (9). Somit kommt Evolocumab für die Behandlung der Zielpopulation von Evinacumab (für Kinder ab 10 Jahren) infrage.

Zu Kriterium 4

Nach Kriterium 4 soll die zVT nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Die HoFH ist die schwerste Form der familiären Hypercholesterinämien. Charakteristisch für die Erkrankung sind die von Geburt an exorbitant hohen LDL-C-Werte (vgl. Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) (20). Das vorrangige Ziel der Behandlung einer HoFH ist die langfristige Senkung der LDL-C-Werte mit einer Kombination aus unterschiedlichen pharmakologischen Wirkstoffen sowie der LA als nicht-medikamentöse Behandlung (18, 19, 21-24).

Grundsätzlich stellt die Statintherapie zusätzlich zu einer gesunden Lebensweise den primären pharmakologischen Ansatz zur Behandlung der Hypercholesterinämie bei pädiatrischen HoFH-Patienten dar (18, 19, 21). Es wird empfohlen, dass die Behandlung von Kindern mit einer niedrigen Dosis eines hochpotenten Statins gestartet und über die Zeit angepasst wird (20, 21). Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt (5). Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer wird in Ergänzung zu einer (maximal verträglichen) Statintherapie verabreicht, wenn die LDL-C-Senkung mit Statinen allein nicht ausreichend ist (18, 25). Die Behandlung mit Gallensäurebindern bzw. Anionenaustauscher-Harzen, insbesondere Cholestyramin, ist aufgrund der schlechten Verträglichkeit und massiven Wechselwirkungen mit anderen häufig verschriebenen Medikamenten stark limitiert (18, 21) und sollte lediglich bei schwangeren und stillenden Frauen mit HoFH in Erwägung gezogen werden, da bei diesen Patientinnen die meisten lipidsenkenden Medikamente einschließlich Statine kontraindiziert sind (19).

Bei weiterhin unzureichender Senkung der LDL-C-Werte unter der Kombination von Statinen und Ezetimib werden in der weiteren Stufentherapie PCSK9-Inhibitoren verabreicht (8, 10, 18, 19). In Deutschland ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der PCSK9-Inhibitor Evolocumab für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren zugelassen (8) und gemäß den Vorgaben der AM-RL Anlage III erstattungsfähig (9). Der MTP-Inhibitor Lomitapid ist nur für erwachsene Patienten mit HoFH zugelassen (12) und zudem nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und stellt somit keine medikamentöse Option zur Behandlung der HoFH in Deutschland dar (5, 11, 26).

Meist werden jedoch auch durch die Kombination der maximal tolerierten medikamentösen lipidsenkenden Therapien keine für HoFH-Patienten akzeptablen LDL-C-Werte erreicht (19, 21, 22). Im Regelfall wird daher die LA zusätzlich als nicht-medikamentöse Behandlungsoption eingesetzt (13, 18, 19, 27, 28). Dabei entscheidet der behandelnde Arzt patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls (14, 29). Aus der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) für die therapeutische Apherese (2023) wie auch aus dem G-BA-Beschluss für Evolocumab bei HoFH-Patienten in einem Alter von 10 bis 11 Jahren (2022) geht hervor, dass eine wöchentliche LA für Kinder und Jugendliche mit HoFH der regulären Frequenz entspricht (14, 23, 29). Bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen, die für die HoFH charakteristisch sind, werden jedoch kürzere Behandlungsintervalle bzw. häufigere LA-Behandlungen in Betracht gezogen (23, 28, 30). In Deutschland wird die LA unter Berücksichtigung der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anhang I für die Behandlung von HoFH-Patienten verordnet (13).

Die Überlebensaussicht eines Patienten mit HoFH wird stark durch eine starke LDL-C-Senkung bestimmt, die in der Regel nur mithilfe einer Verknüpfung aus Lebensstilanpassung und medikamentöser Therapie sowie der LA in Ergänzung als nicht-medikamentöse Therapie erreicht werden kann (18, 19, 31). Aufgrund der krankheitsspezifischen extrem hohen LDL-C-Werte der pädiatrischen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte eine entsprechende intensive Behandlung so früh wie möglich begonnen werden, um den drohenden schwerwiegenden kardiovaskulären Folgen entgegenzuwirken (18, 19, 23).

Die Darlegung zu Kriterium 4 verdeutlicht, dass für die in Abschnitt 3.1.1 als zVT genannte maximal tolerierte lipidsenkende Therapie nach ärztlicher Maßgabe gemäß dem aktuellen Versorgungsstandard Statine und Ezetimib sowie Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) und LA zu berücksichtigen sind.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der aktuell gültigen Produktinformation von Evinacumab (1), der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA für das Anwendungsgebiet A (Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HoFH) (5), dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Evolocumab (14, 15), der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anhang I (13) und den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III (9) sowie der einschlägigen Fachliteratur.

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. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.
2. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.06.2021.
3. Regeneron Pharmaceuticals I. R1500-CL-17100 FINAL CLINICAL STUDY REPORT - A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2023.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Qualitätsbericht (Berichtsjahr 2021). 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-222-224, Datum des Gespräches: 13.12.2017.
6. Ratiopharm GmbH. Colestyramin-ratipharm®-Fachinformation, Stand: Februar 2021.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2014;35(32):2146-57.
8. European Medicines Agency. Repatha® EPAR-Produktinformation, Stand: 15.06.2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten, Stand: 18.02.2022.
10. Vogt A. Hypercholesterinämie-Wie erreiche ich ein LDL< 55 mg/dl? *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2020;162(3):36-42.
11. Vogt A, Weingärtner O. Therapieempfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen: Die neue Leitlinie von 2019. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2021;146(02):75-84.
12. European Medicines Agency. Lojuxta® EPAR-Produktinformation, Stand: 22.03.2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), Stand: 05.08.2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). TrG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzenimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse), Stand: 09.03.2016.

16. Al Dubayee M, Kayikcioglu M, van Lennep JR, Hergli N, Mata P. Is Liver Transplant Curative in Homozygous Familial Hypercholesterolemia? A Review of Nine Global Cases. *Adv Ther.* 2022;39(6):3042-57.
17. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, Sawada S, Katagiri H, Satomi S, et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):121-7.
18. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):652-61.
19. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023.
20. Nohara A, Tada, H., Ogura, M., Okazaki, S., Ono, K., Shimano, H., Daida, H., Dobashi, K., Hayashi, T., Hori, M., Matsuki, K., Minamino, T., Yokoyama, S., Harada-Shiba, M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2021;28(7):665-778.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
22. Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(8):739-51.
23. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2023. 2023.
24. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2023.
25. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):e285-e350.
26. Vogt A. [PCSK9 inhibitors : Current clinical relevance]. *Internist (Berl).* 2017;58(2):196-201.
27. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1095-7.
28. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2019.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
30. Schettler V. Persönliche Korrespondenz mit Prof. Dr. Schettler zu Apherese-Folgeanträgen. 2023.
31. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal.* 2018;39(14):1162-8.

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.

Gemäß dem in der Produktinformation angegebenen Anwendungsgebiet wird Evinacumab (Evkeeza®) angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (engl. low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) (1).

HoFH als schwerste Form der familiären Hypercholesterinämie (FH)

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal-dominante genetische Störung des Cholesterinstoffwechsels, die durch erhöhte Gesamtcholesterin- (engl. total cholesterol, TC) sowie Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinwerte (LDL-C) gekennzeichnet ist und dadurch mit einem erhöhten Risiko für vorzeitige atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (engl. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) einhergeht. Der Schweregrad einer FH variiert jedoch je nach der verursachenden Mutation (2). Der klinische Phänotyp der FH resultiert aus der Mutation von Genen, die für Schlüsselproteine kodieren, die an der Endozytose und dem Recycling des Low-Density-Lipoprotein-Rezeptors (LDL-R) beteiligt sind (3, 4). Die häufigste Ursache der FH ist eine Mutation im LDLR-Gen (LDLR). Seltener liegt eine Mutation in einem von drei mit der LDL-R-Funktionalität assoziierten Genen vor: dem Apolipoprotein-B (APOB)-Gen, dem LDLRAP1-Gen oder dem Protease Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9-Gen (PCSK9) (5, 6).

Der Phänotyp der FH wird weiter in zwei klinische Manifestationsformen unterteilt: die mildere heterozygote (HeFH) und die schwere homozygote Form (HoFH). Bei den meisten HoFH-Patienten finden sich Mutationen in beiden *LDLR*-Allelen, wodurch die Bindung von LDL-C an die LDL-Rezeptoren stark beeinträchtigt wird, was folglich zu einer verminderten Aufnahme und Ausscheidung von LDL-C führt (7, 8). Die defekten Allele werden von beiden Elternteilen vererbt und sind die häufigste Ursache für die Erkrankung. Im Unterschied zu HoFH haben Patienten mit HeFH eine einzige pathogene Mutation, die von einem Elternteil vererbt wird (4, 6, 7).

Die HoFH ist gekennzeichnet durch das Fehlen oder die Beeinträchtigung des LDL-R selbst oder von Signalwegen, die die Aufnahme von LDL-C regulieren, und resultiert insgesamt in einer verminderten Aufnahme von LDL-C in die Leberzelle, einem gestörten LDL-C-Abbau

und einer gesteigerten hepatischen Cholesterinsynthese, die zu einer vermehrten Bildung atherosklerotischer Plaques sowie extravaskulären Cholesterinablagerungen führen (9, 10). Patienten mit einer HoFH können exorbitant hohe LDL-C-Werte von 500 mg/dl (12,8 mmol/l) bis > 1000 mg/dl aufweisen, während der LDL-C-Wertebereich bei HeFH in der Regel zwischen 190 bis 450 mg/dl (4,9 bis > 10,3 mmol/l) liegt (9, 10).

Die Patienten mit einer HeFH zeigen zumeist keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung und bleiben bis zu einem kardiovaskulären Ereignis asymptomatisch (11). Die körperlichen Anzeichen von HoFH sind dagegen schwerwiegender und treten früher auf als bei Patienten mit HeFH. Eine unbehandelte HoFH kann bereits vor dem 20. Lebensjahr infolge der hohen LDL-C-Werte zum Auftreten von Atherosklerose, Aortenklappenerkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) führen. Die lebenslange Exposition mit extrem erhöhten Cholesterinwerten aufgrund der Erkrankung ist unmittelbar für die Schädigung des Endothels und die beschleunigte Atherosklerose verantwortlich und erhöht das Risiko für eine vorzeitige KHK sowie für periphere Arterien- und Herzklappenerkrankungen, insbesondere einer Aortenstenose, erheblich (12, 13). Die Ablagerung von Cholesterin in vaskulären und extravaskulären Kompartimenten kann an Sehnen und Haut (Xanthome) und an gelblichen Ablagerungen im Bereich des Auges (Xanthelasma) sichtbar werden. Lipidablagerungen in der Hornhaut der Augen führen zu Hornhautverkrümmungen und einer Erhöhung des Augeninnendrucks. Um die kumulative LDL-C-Belastung zu reduzieren, sollte die HoFH-Erkrankung frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (6, 11).

Diagnose

Die Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie kann in der Regel anhand einer Kombination aus klinischen Merkmalen wie Familienanamnese, Lipidspiegeln sowie dem Vorliegen von Xanthomen gestellt werden (4). Dabei kann die Diagnosestellung fakultativ mittels genetischer Testung verifiziert werden. Die frühzeitige Identifizierung und Behandlung von Patienten sowie das Screening von Verwandten tragen dazu bei, das Risiko einer vorzeitigen koronaren Erkrankung deutlich zu verringern (14). Im Folgenden werden die Kriterien zur Diagnosestellung der FH und im spezifischen der HoFH erläutert.

Diagnose der FH

Die Basis der Diagnostik ist die Bestimmung des LDL-C. Bei einem LDL-C-Wert > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) muss an eine FH gedacht werden, bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ab einem LDL-C-Wert > 155 mg/dl (4,0 mmol/l). Das zusätzliche Vorliegen tendinöser Xanthome oder eines Arcus corneae (Hornhautbogens) im Alter von unter 45 Jahren machen eine FH noch wahrscheinlicher. Der zweite Schritt der Diagnostik beinhaltet eine Familienanamnese mit den Verwandten ersten Grades. Bei Identifizierung von Familienangehörigen ersten Grades mit einem LDL-C-Wert > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) oder frühzeitiger KHK (Frauen < 60 Jahre, Männer < 55 Jahre) oder Vorliegen von Xanthomen kann die klinische Diagnose FH auch für den Indexpatienten ohne eine weitere klinische Manifestation gestellt werden (6, 9).

Diagnose der HoFH

Die Diagnose von HoFH erfolgt anhand folgender Kriterien, die von der European Atherosclerosis Society (EAS) empfohlen werden (6):

1. Klinische Kriterien:

- LDL-C-Kriterium: Ein unbehandelter LDL-C-Wert > 400 mg/dl (10 mmol/l) deutet auf HoFH hin und erfordert weitere Untersuchungen einschließlich einer detaillierten medizinischen und familiären Anamnese und/oder Gentests;
- Zusätzliche Kriterien: Haut- oder Sehnen-Xanthome vor dem Alter von 10 Jahren und/oder unbehandelte erhöhte LDL-C-Werte, die mit heterozygoter FH bei beiden Elternteilen vereinbar sind.

2. Genetische Kriterien:

- Genetische Bestätigung bi-allelischer pathogener/wahrscheinlich pathogener Varianten auf verschiedenen Chromosomen in den *LDLR*-, *APOB*-, *PCSK9*- oder *LDLRAP1*-Genen oder ≥ 2 solcher Varianten an verschiedenen Genorten.

Der LDL-C-Wert ist das entscheidende Unterscheidungsmerkmal für die klinische Diagnose der HoFH. Angesichts der genetischen Komplexität der Erkrankung, der Variabilität der LDL-C-Werte und des klinischen Phänotyps sind die LDL-C-Kriterien jedoch nicht der einzige Anhaltspunkt für die Diagnose. Ein unbehandelter LDL-C-Wert von > 400 mg/dl (10 mmol/l) deutet auf eine HoFH hin und erfordert weitere Untersuchungen, einschließlich einer detaillierten medizinischen und familiären Anamnese und/oder genetischer Tests (6).

Eine genetische Diagnostik zur Bestimmung einer HoFH ist zwar für die endgültige Diagnose von HoFH geeignet, aber für die Diagnose nicht erforderlich und kommt in der klinischen Praxis nicht routinemäßig zum Einsatz. Die EAS empfiehlt, nur Varianten, die nach den für FH modifizierten Kriterien des American College of Medical Genetics and Genomics als pathogen/wahrscheinlich pathogen gelten, als bestätigte genetische Diagnose zu betrachten. Bei Abweichungen zwischen der phänotypischen Diagnose und dem Gentest wird empfohlen, dass eine phänotypische Diagnose, HoFH oder HeFH, Vorrang vor den genetischen Ergebnissen hat (6). Im Falle eines negativen Gentests reicht dieser oftmals nicht aus, um die Abwesenheit der Erkrankung zu bestätigen, da der genetische Test eine krankheitsverursachende Mutation übersehen kann. Genetische Mutationen, die bei einem Patienten identifiziert werden, können jedoch zur Erleichterung des so genannten Kaskadenscreenings verwendet werden. Die Bestimmung der Cholesterin-Lebensjahre oder der kumulativen Cholesterinbelastung kann bei der Risikobewertung ebenfalls nützlich sein (12).

Bei der Diagnosestellung sollten andere Erkrankungen, die ebenfalls mit erhöhten LDL-C-Werten einhergehen, wie bspw. Sitosterolämie oder LAL-D (Lysosomalen sauren Lipase-Defizienz), ausgeschlossen werden, bevor eine HoFH-Diagnose gestellt wird. Auch können Patienten mit zerebro-tendinöser Xanthomatose (CTX) die für HoFH typischen

pathognomonischen Xanthome aufweisen, jedoch bewegen sich die Plasmacholesterinwerte im normalen bis leicht erhöhten Bereich (6). Alle Patienten, bei denen HoFH diagnostiziert wird, sollten auf weitere Risikofaktoren für KHK sowie auf das Vorhandensein von symptomatischer oder subklinischer Atherosklerose untersucht werden (6).

Ungeachtet des Mutationsstatus wird der Schweregrad von HoFH anhand der LDL-C-Werte bestimmt (6), wobei das Ausmaß der Erhöhung der LDL-C-Werte aufgrund der großen Anzahl der beteiligten Mutationen und deren Auswirkungen auf den LDL-C-Stoffwechsel zwischen den Patienten stark variieren kann. Während einige Mutationen im *LDLR*-Gen bei sogenannten *rezeptornegativen* oder *Null-Mutationen* die LDL-R-Funktion vollständig ausschalten (entspricht einer Residualaktivität von < 2 % der normalen Aktivität), reduzieren *rezeptor-defektive Mutationen* die Funktion um bis zu 75 % (entspricht einer Residualaktivität von 2-25 % der normalen Aktivität) (15). Patienten mit einer rezeptornegativen HoFH oder mit Null-Mutationen weisen demnach im Allgemeinen noch höhere LDL-C-Werte auf als Patienten mit rezeptor-defektiven Mutationen, sie sprechen schlechter auf die medikamentöse lipidsenkende Therapie an, die Erkrankung schreitet schneller fort und dies resultiert letztlich in einer schlechteren Prognose (Abbildung 3-1)(15, 16).

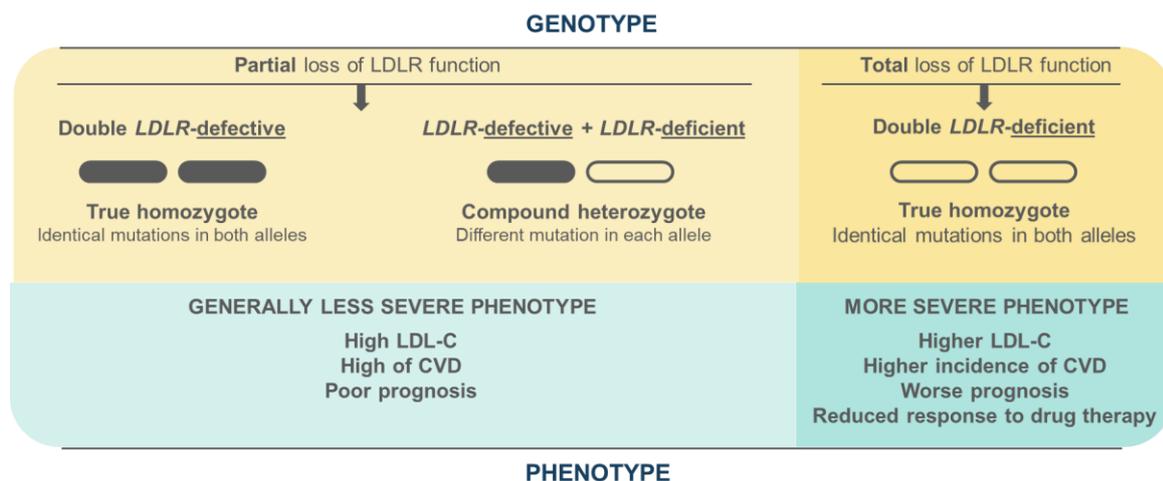


Abbildung 3-1: LDL-R-Mutationen in Verbindung mit dem Phänotyp HoFH, eigene Darstellung modifiziert nach (4, 16-20). Links: teilweiser Verlust der LDL-R-Funktion (hellgelb) führt zu einem weniger schweren Phänotyp (helltürkis). Rechts: Der totale Verlust der LDL-R-Funktion (gelb) führt zu einem schweren Phänotyp (türkis).

Das EAS-Gremium schlägt in dem 2023 aktualisierten Konsensstatement vor, den operativen Begriff „phänotypische HoFH“ als nützliche klinische Bezeichnung beizubehalten, wenn keine genetische Diagnose vorliegt, und gleichzeitig die zugrunde liegende genetische Komplexität anzuerkennen (6). Eine präzisere genetische Terminologie ersetzt jetzt traditionelle Begriffe wie „einfache“ oder „echte Homozygote“, „compound Heterozygote“ und „doppelt Heterozygote“ (vgl. Modul 2).

Obwohl eine HoFH eindeutig diagnostiziert werden kann, wird die Erkrankung derzeit häufig noch zu spät erkannt. Ein Kaskadenscreening, das jeweils bei den Verwandten ersten Grades des Indexpatienten Anwendung findet, gilt als effektive Strategie, um eine möglichst große Zahl an Betroffenen zu identifizieren mit dem Ziel, der Morbidität und Mortalität atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen (engl. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) mit einer adäquaten Behandlung frühzeitig entgegenwirken zu können (12). Insbesondere bei einer FH ist dieses Verfahren besonders effizient, da aufgrund des dominanten Erbgangs jeder zweite Verwandte betroffen ist (9). Aufgrund des extrem hohen Risikos für ASCVD infolge der Exposition mit exorbitant hohen LDL-C-Werten sollten HoFH-Patienten frühzeitig identifiziert und behandelt werden. Die klinische und genetische Diagnostik dient insgesamt als geeignetes Mittel, um die Prognose der Patienten zu verbessern und folglich zur Verringerung der Morbidität sowie Mortalität beizutragen.

Prognose

Frühzeitige, vor allem koronare Manifestationen atherosklerotischer Plaques bestimmen die Prognose der HoFH-Patienten (9). Insbesondere bei HoFH können eine supra- oder valvuläre Aortenstenose mit möglicher Einbeziehung der Herzkranzgefäße für eine schlechte Prognose verantwortlich sein. Tendinöse und kutane Xanthome sind typische, äußerlich sichtbare Zeichen der abnormen Cholesterinspeicherung. Unbehandelt entwickeln die meisten FH-Patienten mit stark erhöhten LDL-C-Werten vor dem 20. Lebensjahr eine Atherosklerose, und sie überleben im Allgemeinen nicht länger als 30 Jahre (9). Eine Atherosklerose beschreibt im Falle der HoFH eine Verkalkung der Arterien, bei der sich Blutfette in Arterien ablagern (atherosklerotische Plaques), diese verengen und Folgeschäden verursachen. Bereits Kinder im Alter von 4 Jahren erlitten einen plötzlichen Herztod, deren medikamentöse Behandlung mit Ezetimib und Atorvastatin ab einem Alter von 3 Jahren zuvor keine wesentliche Wirkung gezeigt hatte (21). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Patienten mit dieser risikoreichen Erkrankung frühzeitig erkennen und entsprechend behandeln zu können.

In Anbetracht der stark erhöhten LDL-C-Werte bei einer HoFH sind Patienten trotz einer (maximal) lipidsenkenden Therapie einem steigenden Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausgesetzt, die eine extrem frühzeitige kardiovaskuläre Morbidität bzw. Mortalität verursachen können. Ferner führen die hohen Cholesterinwerte bei HoFH trotz einer Behandlung zu einem Anstieg des Gesamtmortalitätsrisikos (6, 22). Im unmittelbaren Vergleich zu Personen ohne HoFH haben Patienten mit der Erkrankung ein bis zu 100-fach erhöhtes Risiko eines tödlichen Myokardinfarkts (23). Die Kombination von hochdosierten Statinen, Ezetimib und dem Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9-Inhibitor (PCSK9) Evolocumab hat die Prognose für HoFH-Patienten verbessert, obwohl selbst mit dieser Kombination nur eine Minderheit der Patienten akzeptable Lipidwerte (vgl. Abschnitt 3.2.2) erreichen kann (6, 22, 23). Der Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Spiegel und dem CVD-Risiko (engl. cardiovascular disease, CVD) wurde in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Union zur CVD-Prävention als „eindeutig“ beschrieben (24). Außerdem wurde der kausale Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber erhöhten LDL-C-Werten und dem Risiko für ASCVD in einer großen Meta-Analyse von Ference et al. (2017) nachgewiesen (25). Diese Meta-Analyse umfasste mehr als 200 genetische Studien, prospektive epidemiologische

Kohortenstudien, Studien mit Mendelscher Randomisierung und randomisierte Studien zu LDL-C-senkenden Therapien mit insgesamt mehr als 2 Millionen Teilnehmern mit 20 Millionen Personenjahren Follow-up und 150.000 kardiovaskulären Ereignissen. Als Hauptergebnisse der Meta-Analyse stellten die Autoren heraus, dass die kumulative LDL-C-Belastung der Arterien eine zentrale Determinante für die Entstehung und das Fortschreiten von CVD ist und die Senkung des LDL-C-Spiegels bei Personen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko so früh wie möglich stattfinden sollte. Ein wesentliches Ergebnis der Studie betraf das Ausmaß der Reduktion von LDL-C: Je größer die Reduktion des LDL-C-Spiegels sei, die Medikamente hervorrufen, welche die Aktivität des LDL-R erhöhen, desto größer sei der therapeutische Nutzen der entsprechenden Therapie (25).

Eine HoFH-spezifische retrospektive Studie bestätigte, dass auch unter lipidsenkender Behandlung höhere Cholesterinwerte mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. Hierfür wurden 133 HoFH-Patienten anhand ihrer Serumcholesterinwerte unter Behandlung in Quartile eingeteilt, die im Hinblick auf das Auftreten von Todesfällen, kardiovaskulären Todesfällen und schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (engl. major adverse cardiovascular events) während der 25-jährigen Nachbeobachtungszeit verglichen wurden. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Gesamtmortalität und kardiovaskulären Tod bei höheren Cholesterinwerten (Abbildung 3-2) (22). Das geringste Risiko zeigte sich im 1. Quartil ($TC < 8,1$ mmol/l) mit längeren Überlebenszeiten. In der um demografische Daten, Cholesterinwerte vor der Behandlung und Behandlungsunterschiede bereinigten Analyse konnte gezeigt werden, dass das Sterberisiko im 4. Quartil ($TC > 15,1$ mmol/l) im Vergleich zum 1. Quartil ($TC < 8,1$ mmol/l) signifikant um das 6,2-fache erhöht war. Diese Ergebnisse verdeutlichen eindrücklich, wie bedeutend lipidsenkende Behandlungen bei HoFH sind, die eine nachhaltige Senkung der LDL-C-Werte ermöglichen, um so das kardiovaskuläre Risiko zu senken und somit das Überleben von Patienten mit HoFH zu verbessern.

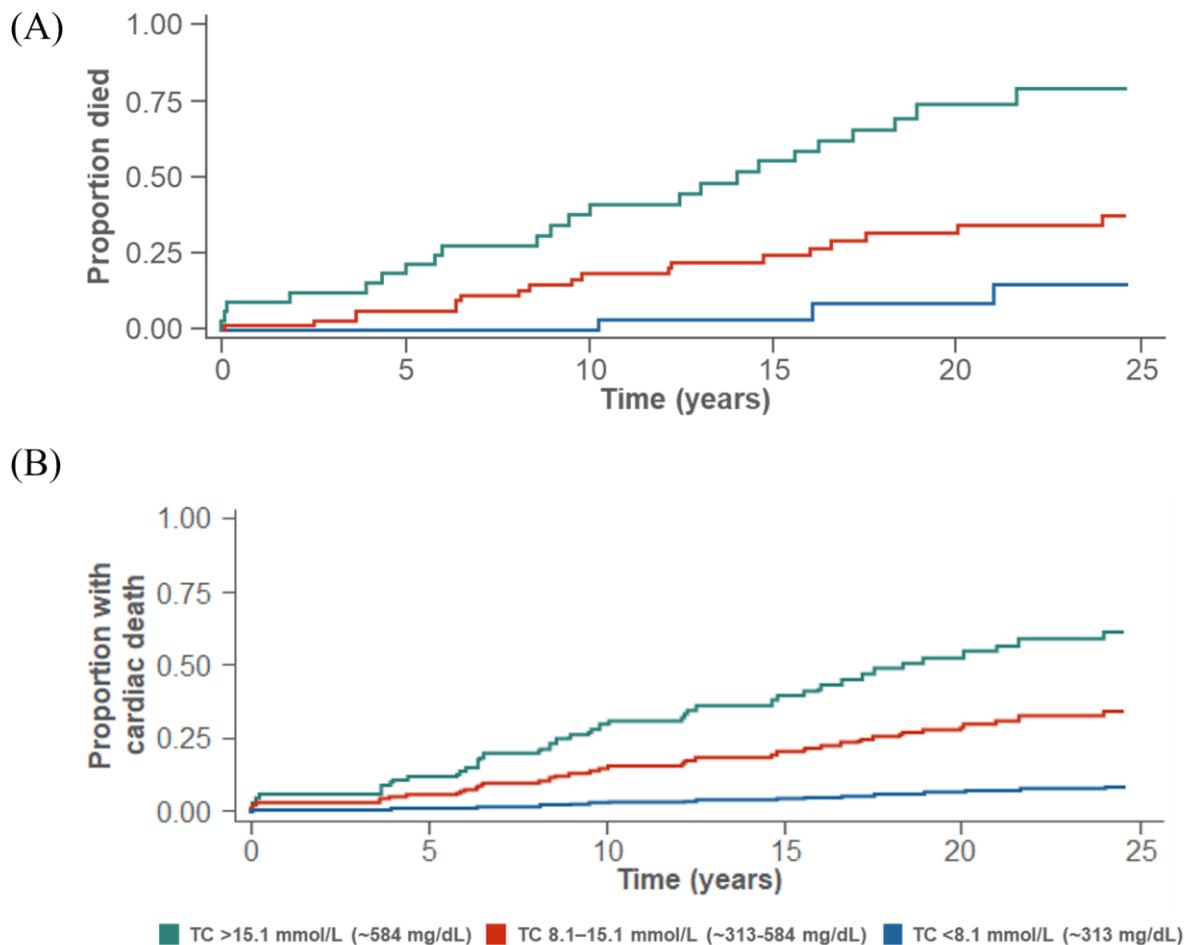


Abbildung 3-2: Steigendes Risiko für Gesamtmortalität (A) und kardiovaskulären Tod (B) bei höheren Cholesterinwerten unter lipidsenkender Behandlung adaptiert nach (22). (A) Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Tod aus beliebiger Ursache nach Beginn der Behandlung je nach Quartil des Serumcholesterins bei Behandlungsbeginn. (B)

Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Tod durch eine kardiovaskuläre Ursache nach Beginn der Behandlung je nach Quartil des Serumcholesterins bei Behandlungsbeginn. Blaue Kurve: 1. Quartil mit Gesamtcholesterin (engl. total cholesterol, TC) < 8,1 mmol/l, rote Kurve: 2./3. Quartil mit TC 8,1 -15,1 mmol/l, grüne Kurve: 4. Quartil mit TC > 15,1 mmol/l.

Das Ausmaß der therapeutischen Cholesterinsenkung bestimmt das Überleben von HoFH-Patienten, sodass zu den primären Zielen der Behandlung daher die Prävention von ASCVD durch frühzeitige und umfassende Kontrolle der Hypercholesterinämie und die frühzeitige Erkennung von Komplikationen zählen (9). Die Behandlung von pädiatrischen HoFH-Patienten muss so früh wie möglich beginnen, d. h. unmittelbar nach der Erstdiagnose, da sie einem extrem hohen Risiko für vorzeitige CVD und Tod im Kindes- oder im Teenageralter ausgesetzt sind (26).

Symptomatik und Krankheitslast

Die seltene und schwere vererbte Fettstoffwechselstörung HoFH, deren klinischen Symptome bereits im frühen Kindesalter auftreten, stellt ein erhebliches Gesundheitsrisiko für die Patienten dar und ist mit einer hohen Krankheitsbelastung verbunden. Die HoFH ist von Geburt an durch unbehandelte LDL-C-Werte von einer Spanne zwischen 400 mg/dl bis hin zu über 1000 mg/dl gekennzeichnet. Niedrigere LDL-C-Werte liegen in der Regel nur bei behandelten Patienten vor und schließen eine HoFH somit nicht zwingend aus. Die LDL-C-Plasmaspiegel sind bei HoFH im Vergleich zu HeFH mindestens doppelt und damit viermal so hoch wie normale LDL-C-Werte (27).

Infolge der chronisch massiv erhöhten LDL-C-Werte ist HoFH durch eine schon im Kindesalter einsetzende Atherosklerose gekennzeichnet. Bei HoFH-Patienten besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Wert und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die ersten gravierenden kardiovaskulären Ereignisse treten häufig bereits im Jugendalter auf. Bei *LDLR*-negativen Mutationen und/oder unbehandelten Patienten tritt ASCVD sogar schon im Kindesalter auf. Da Erkrankungen der Aorta und der supralvalvulären Aortenklappe sogar fortschreiten können, wenn der Cholesterinspiegel gesenkt wurde, ist ein regelmäßiges Screening auf weitere koronare Herzerkrankungen notwendig. Um atherosklerotische Komplikationen zu verhindern, sollte mit einer LDL-C-senkenden Therapie so früh wie möglich begonnen werden (6, 27) (vgl. Abschnitt 3.2.2). Eine Analyse aus dem CASCADE FH[®] Registry der amerikanischen Family Heart Foundation zeigte, dass das mittlere Alter für die Entwicklung einer Herzerkrankung bei 8,9 Jahren lag und die früheste Diagnose einer Herzerkrankung bereits bei Kindern im Alter von 2 bzw. 3 Jahren gestellt wurde. Die Analyse umfasste insgesamt 67 HoFH-Patienten aus den USA. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Register wiesen bereits etwa 19 % der insgesamt 16 pädiatrischen Patienten eine Aortenklappenstenose und weitere 44 % der Kinder eine Herzerkrankung auf (28).

Als physisch sichtbare Symptome können ab dem frühen Kindesalter kennzeichnende kutane Xanthome (extravaskuläre Cholesterinablagerungen) vornehmlich an den Streckseiten der Ellenbogen und Knie sowie der Handgelenke und Gesäßregion auftreten. Sehnen-Xanthome, die überwiegend im Laufe der Pubertät auftreten und von Schmerzen sowie Funktions- und Bewegungseinschränkungen begleitet sein können, sind sowohl für HeFH als auch für HoFH pathognomonisch (26, 29). In selteneren Fällen können sich die Ablagerungen spezifisch an den Augenlidern (Xanthelasma) und Hornhautbögen (Arcus corneae) und sehr selten in anderen Organen, wie dem Gehirn, absetzen (27). Im direkten Vergleich beider klinischen Manifestationen der FH ist die HoFH im Allgemeinen von einem schwereren Krankheitsverlauf gekennzeichnet als die häufiger vorkommende HeFH. Aufgrund der bei HoFH noch höheren LDL-C-Werte treten die klinischen Symptome der Krankheit deutlich früher auf und sind schwerwiegender als bei einer HeFH. Im Gegensatz zur HeFH spricht die HoFH schlecht auf eine medikamentöse Therapie an, erfordert regelhaft eine Kombination verschiedener Therapien und hat trotz der verfügbaren Behandlungen eine schlechtere Prognose (6, 17).

In Abbildung 3-3 ist das Verhältnis zwischen der kumulativen LDL-C-Belastung und dem Schwellenalter für die Entwicklung einer KHK bei Patienten mit HoFH, HeFH und der

Allgemeinbevölkerung („Normal“) dargestellt. Anhand dessen wird deutlich, dass die für die Entwicklung einer KHK ausreichende Cholesterinbelastung bei HoFH typischerweise bereits in der Kindheit erreicht wird, während dies bei HeFH erst im mittleren Lebensalter der Fall ist (30).

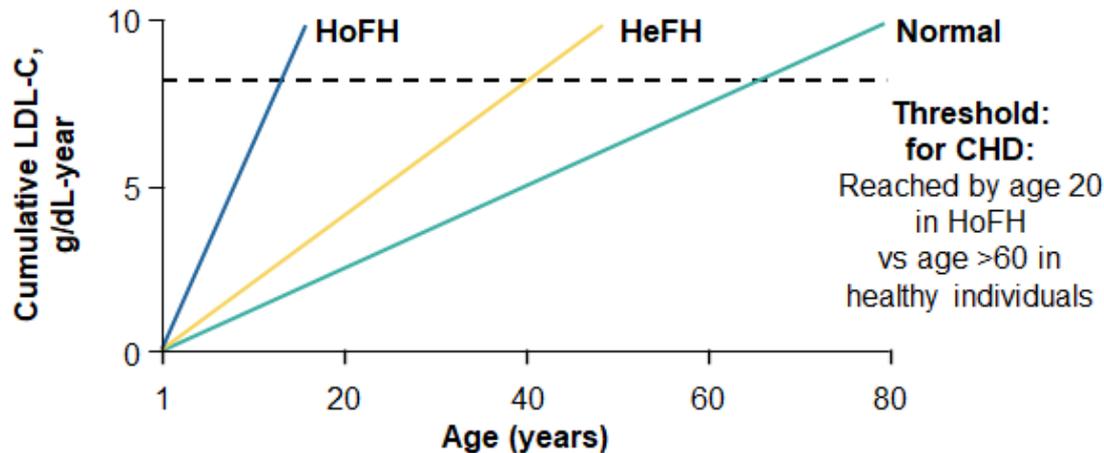


Abbildung 3-3: Verhältnis zwischen der kumulativen LDL-C-Belastung und dem Schwellenalter für die Entwicklung einer KHK bei Patienten mit HoFH (blaue Linie), HeFH (gelbe Linie) und der Allgemeinbevölkerung („normal“: grüne Linie) (adaptiert nach (30)).

Die klinischen Symptome einer HoFH werden von negativen psychischen und emotionalen Auswirkungen begleitet, die sich in einer Beeinträchtigung des täglichen Lebens niederschlagen und in Einbußen der Lebensqualität von Betroffenen durch die HoFH selbst und durch die Behandlung münden. HoFH kann sich negativ auf das Selbstbild sowie das psychosoziale Funktionsniveau auswirken und eine emotionale Isolation oder den Rückzug aus dem sozialen Umfeld und aus sozialen Aktivitäten zur Folge haben. Die psychischen Belastungen gehen insgesamt mit einem erhöhten Risiko für Angst und Depression einher. In Studien zur Lebensqualität berichteten Patienten im Zusammenhang mit der Erkrankung über ästhetische Probleme, das Gefühl, anders zu sein, sich für ihren Zustand zu schämen und hielten sich für zeitweise oder ständig krank. Darüber hinaus wurden die durch die Erkrankung hervorgerufenen körperlichen Probleme wie Xanthome bzw. die Auswirkungen der CVD (z.B. Atemnot) als negative Belastung empfunden. Wenngleich sich die für eine HoFH typischen Xanthome durch eine kontinuierliche lipidsenkende Behandlung zurückdrängen lassen oder sich zurückbilden können, leiden die Patienten unter dem sichtbaren körperlichen Befund. Weiterhin sind behandlungsbedingte Probleme, vor allem im Zusammenhang mit der Lipoprotein-Apherese (vgl. Abschnitt 3.2.2), mit Einschränkungen des alltäglichen Lebens verbunden.

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.

Therapieziele der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH)

Die HoFH ist eine lebenslange Erkrankung, die so früh wie möglich mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt werden sollte. Das prinzipielle und primäre Behandlungsziel bei Patienten mit HoFH ist die dauerhafte Senkung des LDL-C, um das Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität zu verringern.

Die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) definiert die Zielwerte für das LDL-C zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Kindern. Die International Atherosclerosis Society (IAS) definiert in der aktuellen internationalen Leitlinie zur Behandlung der FH keine für Kinder und Jugendlichen mit HoFH spezifischen LDL-C-Zielwerte (31). Die Leitlinie der EAS/ESC empfiehlt für Kinder über 10 Jahren einen Zielwert für LDL-C von < 135 mg/dl (< 3,5 mmol/l) und für Kinder, welche unter 10 Jahren alt sind, eine mindestens 50 %-ige Verringerung des LDL-C-Wertes (32). Auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Anwendung einer Lipoprotein-Apherese (LA) bei HoFH aus dem Jahr 2019 sowie das Konsensusstatement der EAS aus dem Jahr 2014 empfehlen für Kinder einen LDL-C-Zielwert von < 135 mg/dl (< 3,5 mmol/l) bzw. die Initiierung einer LA, wenn durch eine Kombination von maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie das LDL-C nicht unter diesen Wert gesenkt werden kann (33, 34) (Abbildung 3-4).

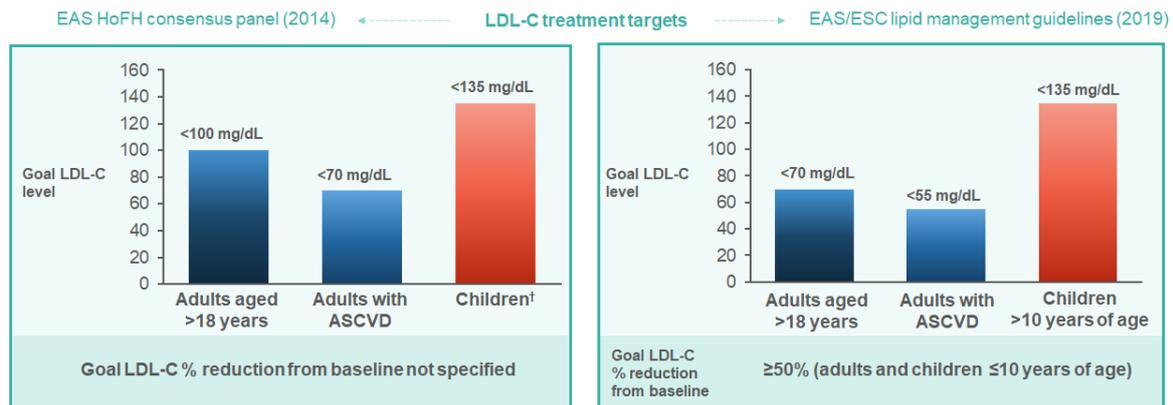


Abbildung 3-4: Empfohlene LDL-C-Zielwerte als Behandlungsziel für HoFH (adaptiert nach (32, 34)). Links: LDL-C-Zielwerte des EAS Consensus Panels aus dem Jahr 2014 gruppiert nach Erwachsenen > 18 Jahre, Erwachsene mit ASCVD und Kindern. Rechts: LDL-C-Zielwerte der European Society of Cardiology (ESC)/EAS Task Force for the management of dyslipidemias aus dem Jahr 2019 gruppiert nach Erwachsenen > 18 Jahre, Erwachsene mit ASCVD und Kindern > 10 Jahren.

Laut dem aktualisierten Apherese-Standard der DGfN wird eine LA bei allen Kindern mit HoFH empfohlen, wenn trotz Optimierung der zur Verfügung stehenden lipidsenkenden Therapie die LDL-C-Spiegel > 300 mg/dl (> 7,8 mmol/l) sind. Bei Kindern mit nachweisbarer (subklinischer) atherosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung ist eine LA bereits bei Werten > 130 mg/dl (>3.4 mmol/l) indiziert. Angestrebt werden sollte ein mittleres LDL-C < 115 mg/dl (< 3 mmol/l), bei Kindern mit atherosklerotischer Erkrankung < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) (35). Auch das aktuelle EAS-Konsensusstatement definiert für Kinder und Jugendliche einen LDL-C-Zielwert von < 115 mg/dl (< 3 mmol/l). Der LDL-C-Zielwert kann allerdings niedriger liegen, wenn ein höheres Risiko für ASCVD besteht. Bei einem LDL-C > 115 mg/dl (3 mmol/l) sollen die neuen Therapien Lomitapid und Evinacumab, die unabhängig von der residualen Funktion des LDL-R wirken, und bei einem LDL-C > 300 mg/dl (8 mmol/l) eine LA in Betracht gezogen werden (6).

Die EAS/ESC räumt dabei ein, dass die in den Leitlinien definierten Ziele extrapoliert von Meinungen der klinischen Experten sind und nicht in klinischen Studien getestet wurden, sodass die angestrebten Therapieziele in der klinischen Realität mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapieoptionen schwer zu erreichen sind (6, 32). Zu einer ähnlichen Einschätzung kommt auch die DGfN in dem im Jahr 2023 überarbeiteten Apherese-Standard (35). Dies begründe sich sowohl durch eine unzureichende Erkennung sowie Behandlung der Krankheit als auch durch die Schwere der LDL-C-Erhöhung zu Beginn der Erkrankung. Hinzu komme, dass die LDL-C-senkende Wirkung vieler Medikamente bei HoFH aufgrund von Unverträglichkeiten lipidsenkender Therapien eingeschränkt, und daher nur schwer zu erreichen sei. Für die therapeutischen Optionen sei demnach eine sorgfältige Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erforderlich. Es wird auch darauf hingewiesen, dass HoFH-Patienten aufgrund der phänotypischen und genotypischen Variabilität unterschiedlich auf lipidsenkende Therapien ansprechen können (32, 34, 36, 37).

Die Behandlung der HoFH erfordert oft mehrere, kostspielige, lebenslange Therapien, und trotz einer maximal tolerierten multiplen lipidsenkenden Behandlung erreichen nahezu alle HoFH-Patienten die definierten LDL-C Zielwerte nicht. Dies liegt mitunter an den Limitationen der bisher verfügbaren pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen, die nachfolgend erläutert werden. HoFH-Patienten unterliegen damit weiterhin einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aus dem sich ein nach wie vor erheblicher Bedarf an sicheren und wirksamen Behandlungen ergibt, um akzeptable, stabile LDL-C-Werte zu erreichen und somit die negativen Auswirkungen der Erkrankung langfristig zu verringern (6, 17).

Behandlungsstandards und Limitationen der verfügbaren Therapien

Ebenso wie bei Erwachsenen ist die Grundlage der Behandlung von HoFH bei pädiatrischen Patienten eine gesunde Lebensweise mit lebenslanger Nikotinabstinenz, regelmäßiger körperlicher Bewegung, bestehend aus Ausdauer- und Muskeltraining in Anlehnung an die Bewegungsempfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO), und einer angepassten Ernährung, die lebenslanglich eingehalten werden sollte. Die Diätintervention setzt sich aus einer abwechslungsreichen Kost auf Basis von Gemüse, ballaststoffreichem Obst und Vollkornprodukten zusammen. Pflanzliche Öle aus Oliven, Leinsamen oder Walnüssen sollten gegenüber tropischen Ölen (z.B. Kokosöl oder Palmfett) bevorzugt konsumiert werden, sowie wöchentlich eine Portion an fettreichem Fisch mit einem hohen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren wie Makrele, Hering, Thunfisch oder Lachs mit in die Ernährung integriert werden. Auf den Verzehr gesättigter Fettsäuren (z.B. enthalten in Fleisch, Wurst und Käse) und Trans-Fettsäuren (z.B. enthalten in frittierten Speisen oder Croissants) sowie Zucker und alkoholischen Getränken sollte bei einer derart schwerwiegenden Fettstoffwechselstörung wie HoFH weitestgehend verzichtet werden. Eine mediterrane Ernährungsweise wird als günstig erachtet, führt jedoch nicht zu einer relevanten LDL-C-Senkung (6, 38, 39). Die Wirkung von Interventionen zur Lebensstilmodifikation ist deutlich begrenzt und erreicht nicht einmal eine Senkung erhöhter LDL-C-Werte von 10 % (40). Trotz der limitierten Effektivität spielen die Maßnahmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, wie der HoFH, dennoch eine Rolle, da sie das Risikoprofil günstig beeinflussen können (37, 40, 41).

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, werden die Überlebensaussichten von Patienten mit HoFH stark durch das Ausmaß der LDL-C-Senkung bestimmt, die mithilfe einer Verknüpfung aus Lebensstilanpassungen und medikamentösen Therapien sowie der Lipoprotein-Apherese in Ergänzung als nichtmedikamentöse Therapie erreicht werden kann.

Medikamentöse Therapien zur Behandlung von HoFH

Das vorrangige Ziel der HoFH-Behandlung bei Kindern ist die langfristige Senkung der LDL-C-Werte mit einer Kombination aus multiplen pharmakologischen Wirkstoffen wie Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren (6, 31-35). Als PCSK9-Inhibitoren stehen in Deutschland Alirocumab und Evolocumab zur Verfügung, wobei nur Evolocumab für die Behandlung der HoFH (für Kinder ab 10 Jahren) zugelassen ist (6, 42-44). Alle pharmakotherapeutischen Optionen, die bislang zur Behandlung der HoFH zur Verfügung

stehen, führen entweder direkt (im Falle von Statinen und PCSK9-Inhibitoren) oder indirekt (im Falle von Ezetimib) zu einer erhöhten LDL-C-Aufnahme aus dem Blut über den LDL-R. Da der HoFH in den meisten Fällen eine mutationsbedingte Beeinträchtigung der Funktion bis hin zu einem kompletten Funktionsverlust des LDL-R zugrunde liegt, sind diese therapeutischen Maßnahmen bei HoFH-Patienten nur sehr begrenzt wirksam. Wie stark die lipidsenkende Wirkung ist, hängt maßgeblich davon ab, wie groß die residuale LDL-R-Aktivität des Patienten ist. Bei HoFH-Patienten mit null/null-Genotyp, die lediglich über einen nahezu funktionslosen LDL-R verfügen, sind Therapien, die über eine Erhöhung der LDL-C-Aufnahme über den LDL-R wirken, sogar gänzlich ohne Effekt auf den LDL-C-Plasmaspiegel (27, 45). Lediglich der Wirkstoff Lomitapid als Lipidsenker aus der Gruppe der mikrosomalen Triglycerid-Transferproteine (MTP) agiert über einen anderen Wirkmechanismus, ist allerdings in Deutschland nicht verfügbar und darüber hinaus nicht für pädiatrische Patienten zugelassen (43, 46, 47). Daher gibt es derzeit nur begrenzte Möglichkeiten für pädiatrische HoFH-Patienten, die Behandlungsziele mit den aktuell in Deutschland verfügbaren Therapien zu erreichen. Somit bedarf es insbesondere für Kinder neuer additiver Therapien, die ein Ansprechen und folglich eine langfristige Senkung der LDL-C-Werte sicherstellen und das Risiko dramatischer kardiovaskulärer Folgeerscheinungen reduzieren (6, 37, 42, 43).

Statine

Die Statintherapie stellt den primären pharmakologischen Ansatz zur Behandlung der Hypercholesterinämie bei FH-Patienten dar. Statine senken den LDL-C-Spiegel durch die Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoenzymA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) und der Hochregulierung von LDL-Rezeptoren, die eine zentrale Rolle bei der Cholesterinsynthese spielen (45). Wenngleich mit dem Einsatz hochpotenter Statine eine Senkung der LDL-C-Werte von bis zu 30 % bei FH-Patienten erreicht werden kann (48), ist eine Statin-Monotherapie in der Regel für HoFH-Betroffene unzureichend, um akzeptable LDL-C-Werte zu erreichen. Es wird empfohlen, pädiatrische Patienten nach der Diagnosestellung direkt mit einer Kombination aus Statinen und Ezetimib zu behandeln (37). Die Ursache für die begrenzte Wirksamkeit von Statinen bei HoFH-Patienten liegt in den Mutationen im *LDLR*-Gen, die die LDLR-Funktion einschränken bzw. ausschalten. So konnte in einer vergleichenden Studie zur Dosisfindung hochpotenter Statine bei HoFH-Patienten der LDL-C-Spiegel zwar in einem geringen Maß von bis zu 19 % gesenkt werden (49). Allerdings ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um *Compound-Heterozygote*-Patienten mit einer geringen LDL-R-Restfunktion handelte und nicht um HoFH-Patienten mit Nullmutation ohne LDL-R-Funktion. In Anbetracht des Wirkmechanismus der Statine, die ihren lipidsenkenden Effekt zum Teil durch Erhöhung der hepatischen Expression von LDL-R erzielen, ist eine Statintherapie bei HoFH-Patienten prinzipiell nur eingeschränkt wirksam oder im Falle von Patienten mit einer null/null-Mutation gänzlich unwirksam (2, 12, 27). Unter der Therapie mit Statinen können außerdem unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere Muskelsymptome oder auffällige Laborbefunde auftreten, die sogar einen Abbruch der Behandlung erforderlich machen können. Eine Statinunverträglichkeit kann das Erreichen der LDL-C-Zielwerte somit zusätzlich erschweren (37, 45, 50).

Ezetimib

Ezetimib ist ein Cholesterinabsorptionshemmer und verhindert die Aufnahme von Cholesterin im Darm, indem es mit dem Steroltransporter *Niemann-Pick-C1-Like-1* (NPC1L1)-Protein interagiert, der für die intestinale Cholesterinaufnahme verantwortlich ist. Hieraus ergibt sich ein verringerter Cholesterin-Transport zur Leber, welche auf diesen Zustand mit verstärkter LDL-R-Expression und somit LDL-C-Aufnahme reagiert. Die Folge ist eine Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels (51). In Ergänzung zur maximal verträglichen Statintherapie kann mit Ezetimib eine zusätzliche Senkung des LDL-C-Spiegels bei FH-Patienten um 10-15 % erreicht werden. Der Einsatz von Ezetimib wird in Ergänzung zu einer Statintherapie empfohlen, sofern die LDL-C-Senkung mit Statinen unzureichend ist (37, 48).

PCSK9-Inhibitoren

PCSK9-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die gezielt die Funktion von PCSK9 hemmen. Da PCSK9 eine entscheidende Rolle bei der intrazellulären Degradation von LDL-R spielt, führt eine Hemmung von PCSK9 zu einem verminderten Abbau von LDL-R und einem verstärkten Recycling von LDL-R zurück an die Zelloberfläche. Über die dadurch erhöhte LDL-Rezeptordichte wird vermehrt LDL-C aus dem Blut aufgenommen und die LDL-C-Plasmakonzentration sinkt (52). In der Therapiekaskade zur Behandlung von HoFH sollten PCSK9-Inhibitoren bereits innerhalb von acht Wochen zusätzlich zu der Kombination bestehend aus hochdosierten Statinen und Ezetimib in Betracht gezogen werden (6). Für die Therapie der pädiatrischen HoFH ist der PCSK9-Inhibitor Evolocumab (für Kinder ab 10 Jahren) in der EU zugelassen (42, 44). Ähnlich wie Statine senken PCSK9-Inhibitoren den LDL-C-Wert bei HoFH-Patienten in deutlich geringerem Maße als bei anderen Formen der Hypercholesterinämie, da das Ansprechen auf die Behandlung vom Grad der verbleibenden LDL-Rezeptoraktivität abhängt. Mit dem in Deutschland zugelassenen PCSK9-Inhibitor Evolocumab kann bei HeFH-Patienten der LDL-C-Wert um bis zu 61 % gesenkt werden (46). Bei Patienten mit HoFH kann mit Evolocumab keine vergleichbare Absenkung des LDL-C erreicht werden, da die Wirksamkeit von den zugrunde liegenden Mutationen des LDL-R abhängig ist (2). So wurde in einer Phase-3-Studie bei Patienten mit HoFH eine deutlich niedrigere LDL-C-Senkung, im Mittel von 30 %, unter der Behandlung mit Evolocumab erzielt. Bei genauerer Betrachtung konnten die LDL-C-Werte bei Rezeptor-defizienten Patienten mit Evolocumab um 23,6 % gesenkt werden. Bei Rezeptor-negativen HoFH-Patienten zeigte sich Evolocumab gänzlich wirkungslos (44, 46). Für HoFH-Patienten stellen PCSK9-Inhibitoren demnach lediglich eine in ihrer Wirksamkeit stark eingeschränkte therapeutische Option dar.

Nicht-medikamentöse Therapien zur Behandlung von HoFH

Lipoprotein-Apherese (LA)

Unter einer Apherese werden grundsätzlich Behandlungsverfahren verstanden, „[...] deren Therapieeffekte auf der extrakorporalen Elimination oder Modulation pathogener Proteine, proteingebundener pathogener Substanzen, Mikroorganismen oder pathogener Zellen bestehen“ (33). Spezifisch für die HoFH wird die Lipoprotein-Apherese (LA) als Blutreinigungsverfahren eingesetzt, bei der die Atherosklerose-auslösenden Lipoproteine (LDL, VLDL, Lp(a)) extrakorporal entfernt werden können. Mit der LA soll eine Reduktion

atherogener Lipoproteine erreicht werden, um die Konzentrationen von LDL-C, non-HDL-Cholesterin, Triglyceriden und Lp(a) zu senken.

In Deutschland ist eine LA indiziert, sofern sämtliche therapeutische Behandlungsmöglichkeiten, darunter Anpassungen des Lebensstils (Ernährung, regelmäßige Bewegung und Nikotinabstinenz) und die maximal tolerierte medikamentöse lipidsenkende Therapie, ausgeschöpft sind und deren Behandlungseffekte nicht ausreichend sind. Darüber hinaus gilt, dass eine LA bei Hypercholesterinämien nur bei „[...] Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann“ durchgeführt werden soll (53). Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist bei einer HoFH die LA in Kombination mit der maximal tolerierten Pharmakotherapie häufig bereits in der Kindheit indiziert (33). Wegen der kumulativen Belastung durch die hohen Cholesterinwerte wird insbesondere bei der HoFH eine frühzeitige Initiierung der LA empfohlen. Die LA sollte nach Diagnosestellung so früh wie möglich begonnen werden, d. h. bereits im Kleinkindesalter (33, 35).

Die LA als invasives Verfahren ermöglicht eine akute Senkung der LDL-C-Werte von bis zu 60 % unabhängig von der genetischen Grundlage einer FH. Allerdings steigen die LDL-C-Werte innerhalb weniger Tage nach der LA nahezu wieder auf den Ausgangswert an. Die Auswirkungen der durch Apherese ausgelösten Schwankungen von Lipidwerten wurden in diversen aktuellen Kohorten- Populationsstudien sowie einem systematischen Review und einer Meta-Analyse untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass eine höhere proportionale Variabilität der einzelnen Lipoproteine, insbesondere LDL-C, mit einem erhöhten Risiko für KHK verbunden ist (54-57). Ferner bleibt der durchschnittliche LDL-C-Spiegel während eines LA-Behandlungsintervalls auf einem konstant hohen Niveau. Infolgedessen führt eine LA-Therapie nicht zu einer langfristigen Reduktion des LDL-C-Spiegels, was eine regelmäßige Durchführung der Behandlung erforderlich macht (36, 58, 59).

Die Behandlungsfrequenz (Anzahl der Apheresesitzungen pro Woche bzw. pro Monat) richtet sich nach den angestrebten mittleren LDL-C-Werten, wobei sich die mittlere LDL-C-Konzentration an den aktuellen LDL-C-Zielwerten orientieren sollte. Dabei entscheidet der behandelnde Arzt patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls (60, 61). Bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die LA in der Regel einmal pro Woche, wobei kürzere Therapieintervalle bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen erwogen werden können (35, 62).

Die Erfahrung zeigt allerdings, dass die LDL-C-Werte auch unmittelbar nach den LA-Sitzungen weit über den anzustrebenden Zielwerten liegen (33). Dies bestätigte beispielsweise eine Studie mit acht HoFH-Patienten, die einmal wöchentlich mit einer LA behandelt wurden. Die mittleren LDL-C-Werte innerhalb des Intervalls zwischen den LA-Behandlungen betrug 162 [135-220] mg/dl (4,2 [3,5-5,7] mmol/l). Fünf von sieben Patienten erreichten zwar unmittelbar nach der LA einen LDL-C-Wert < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl). Der Intervall-LDL-C-Wert war jedoch durchweg höher als der LDL-C-Zielwert (63). Die LDL-C-Werte, die unter

einer LA-Therapie erreicht werden können, liegen damit immer noch weit über den bereits genannten LDL-C-Zielwerten für HoFH-Patienten.

Wie oben bereits erläutert, geht aus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) für die therapeutische Apherese (2023) wie auch aus dem G-BA-Beschluss für Evolocumab bei HoFH-Patienten in einem Alter von 10 bis 11 Jahren (2022) hervor, dass eine wöchentliche LA für Kinder und Jugendliche mit HoFH der regulären Frequenz entspricht (35, 60, 61). Bei sehr hohen LDL-C-Konzentrationen, die für die HoFH charakteristisch sind, werden jedoch kürzere Behandlungsintervalle bzw. häufigere LA-Behandlungen in Betracht gezogen (33, 35, 62). Dies legt auch eine retrospektive Beobachtungsstudie an zehn spezialisierten nephrologischen Zentren in ganz Deutschland nahe, in der die Wirksamkeit einer multimodalen lipidsenkenden Therapie bestehend aus Lebensstilinterventionen, medikamentöser Behandlung und LA bei 17 pädiatrischen HoFH-Patienten unter chronischer LA untersucht wurde (64). Die Häufigkeit der LA-Behandlung bei pädiatrischen HoFH-Patienten lag in der Studie mehrheitlich bei einer Frequenz zwischen einmal pro Woche (11/17 Patienten (64,7 %)) und zweimal pro Woche (5/17 Patienten (29,4 %)). Nur bei 1/17 Patienten (5,8 %) erfolgte die LA einmal alle zwei Wochen. Es zeigte sich, dass eine LA-Häufigkeit von zweimal pro Woche eine effizientere Senkung des mittleren LDL-C zur Folge hatte. Die reguläre Häufigkeit der LA-Behandlungen bei pädiatrischen HoFH-Patienten in Deutschland, um leitlinienkonforme LDL-C-Zielwerte zu erreichen, liegt daher zwischen einmal und zweimal pro Woche (33, 35, 60-62, 64).

Die hohe Frequenz einer LA-Behandlung schränkt die jungen Patienten neben den physischen Auswirkungen stark in ihrer Lebensqualität ein (65). Die LA belastet als invasives Verfahren sowohl die betroffenen pädiatrischen Patienten als auch deren Familien und Angehörige (64) und hat negative Auswirkungen auf das psychosoziale Leben der HoFH-Patienten. Entsprechend dem zeitaufwändigen, invasiven Charakter der LA wurde in einer Patientenbefragung sowie in einer Registerstudie gezeigt, dass eine regelmäßig erforderliche LA das Familien- und Sozialleben sowie die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen kann und mit einem erhöhten Risiko für Depressionen verbunden ist. Diese von den Patienten derart negativ empfundenen Einschränkungen durch die LA können sich ungünstig auf die Therapieadhärenz auswirken und damit den Behandlungserfolg gefährden (17, 66, 67). Insbesondere für HoFH-Patienten im Kindesalter ist die LA mit besonderen Schwierigkeiten und geringer Therapieadhärenz verbunden. In einer prospektiven Studie mit 10 pädiatrischen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 8,4 Jahren (\pm 4,7 Jahren) und einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren zeigten sich vornehmlich Komplikationen des Verfahrens in Form von Schwierigkeiten bei der Punktion, unzureichendem Blutfluss und Obturation der Blutgefäße. Neben körperlichen Reaktionen wie bspw. Übelkeit und Erbrechen sei die unbequeme und lang andauernde Lagerung für jüngere Patienten ebenfalls belastend (68). In einer retrospektiven Analyse (2016-2019) mit vier pädiatrischen HoFH-Patienten, die sich wöchentlich bzw. zweiwöchentlich einer LA unterzogen, traten u.a. frühe Katheterinfektionen mit Sepsis und versehentlicher Selbstentfernung auf (65).

Verfahrensbedingte Komplikationen machen die LA für Kinder nicht nur schmerzhaft, sondern sie ist auch trotz möglicher psychologischer Unterstützung belastend, sodass LA-Sitzungen versäumt oder unterbrochen werden. Da die jüngeren HoFH-Patienten auch eine geringere aktive Symptomatik der Erkrankung aufweisen als ältere Patienten, sei es zudem schwierig, eine für Kinder nachvollziehbare Rationale für die Notwendigkeit einer LA zu finden. Die LA schränkt das alltägliche Leben der Kinder stark ein und in ihren Augen besteht keine Notwendigkeit für die LA (68). Aufgrund der limitierten Behandlungsmöglichkeiten für pädiatrische HoFH-Patienten gilt die LA als nicht-medikamentöse Therapie jedoch bislang als unverzichtbar, um eine annähernd stabile LDL-C-Senkung zu erreichen (69). Die spezifischen Schwierigkeiten der LA belegen den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an einer neuartigen Pharmakotherapie wie Evinacumab bei pädiatrischen HoFH-Patienten, die aufgrund ihrer wirksamen LDL-C-Senkung die LA-Frequenz verringern kann bzw. die Initiierung einer LA gar nicht erst erfordert.

Lebertransplantation

Die Lebertransplantation bei Fettstoffwechselstörungen wurde erstmals im Jahr 1983 beschrieben. Eine Lebertransplantation, allein oder in Kombination mit einer Herztransplantation, sollte nur bei HoFH-Patienten im Kindesalter in Betracht gezogen werden (12). Der Zeitpunkt der Intervention kann von besonderer Bedeutung sein, um auszuschließen, dass eine zusätzliche Herztransplantation aufgrund einer schweren koronaren Herzkrankheit erforderlich ist (70). Seit 1984 wurden jedoch lediglich 44 HoFH-Patienten in der Literatur identifiziert, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden. Da sich die LDL-Rezeptoren hauptsächlich in der Leber befinden, gilt die Lebertransplantation bislang als einzige Möglichkeit, den hepatischen Cholesterinstoffwechsel bei HoFH zu korrigieren (71). Die Identifizierung der Dysfunktion des LDL-Rezeptors als Ursache der HoFH gilt hierbei als eine Voraussetzung, wenn eine Lebertransplantation als therapeutische Option in Betracht gezogen wird (70).

Das Plasma-LDL-C kann nach einer Transplantation der Leber um bis zu 80 % drastisch gesenkt werden und Xanthome bilden sich rasch zurück. Der langfristige Nutzen bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse bleibt jedoch nach wie vor unklar. Zudem birgt die Lebertransplantation eine Reihe an Herausforderungen und Risiken, darunter die verfahrensbedingte Morbidität und Mortalität, einen Mangel an verfügbaren Spenderorganen und die Notwendigkeit einer langfristigen Immunsuppression (37, 71, 72). Das Konsensgremium für HoFH der EAS nahm diese offensichtlichen Nachteile zum Anlass, eine Lebertransplantation als eine begrenzte Behandlungsoption zu positionieren, die nur für ausgewählte Patienten in Frage kommt (6). Eine Lebertransplantation ist daher nicht als Bestandteil der Routineversorgung einer HoFH in Deutschland anzusehen. Ausgehend von den kritischen Aspekten der Lebertransplantation bei HoFH erfordern Behandlungsentscheidungen in diesen Fällen eine sorgfältige Abwägung, sodass eine Lebertransplantation bei HoFH nur als Ultima Ratio eingesetzt werden sollte, wenn alle anderen pharmakotherapeutischen Optionen sowie die Behandlungsmöglichkeit der LA ausgeschöpft sind.

Zusammenfassende Betrachtung

Abgesehen davon, dass es keine kurative Behandlungsmöglichkeit gibt, sind die bestehenden Behandlungsstandards für pädiatrische HoFH in Deutschland derzeit noch unzureichend: Der Großteil der Patienten zeigt trotz einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie extrem hohe LDL-C-Werte an und weist trotz belastender Behandlungsmethoden ein hohes Maß an Morbidität und eine geringere Lebenserwartung auf. Aus diesem Grund besteht weiterhin ein großer Bedarf an innovativen sicheren und wirksamen Therapien zur Behandlung der HoFH (6, 11, 22, 37).

Bei Betrachtung der Historie der Entwicklung effektiver Therapien zur Lipidsenkung (Abbildung 3-5) hat die Einführung der Statintherapie in den frühen 1990er-Jahren und von Ezetimib Anfang der 2000er-Jahre die Behandlungsergebnisse bei HoFH-Patienten insgesamt erheblich verbessert. Fortan konnten die Behandler nicht länger ausschließlich zu Ernährungsinterventionen in Kombination mit minimal wirksamen lipidsenkenden Medikamenten raten, die eine sehr begrenzte Wirkung auf den LDL-C-Spiegel hatten (73). Mit den PCSK9-Inhibitoren gelang die „zweite Revolution“, die es ermöglichte, prinzipiell sehr niedrige LDL-C-Werte bei FH-Patienten zu erreichen.

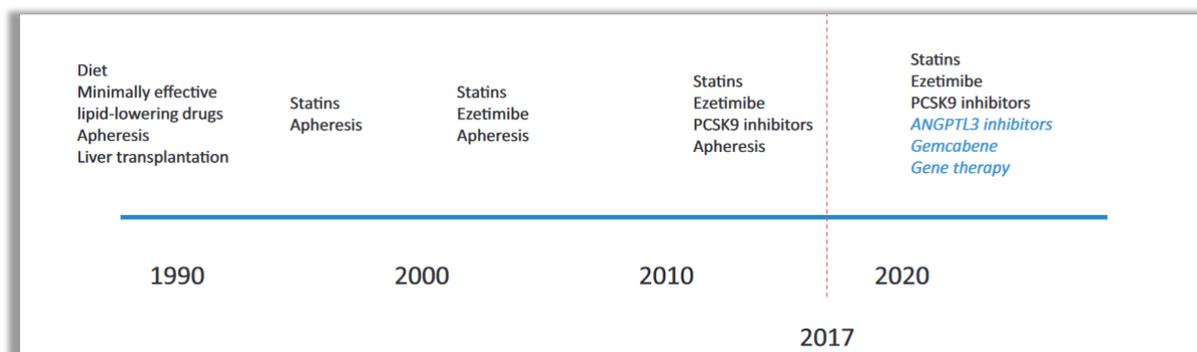


Abbildung 3-5: Historie der Behandlungsoptionen der HoFH (73)

Bei HoFH-Patienten reichen die verfügbaren Therapien zur Lipidsenkung jedoch nicht aus, um ein ausreichendes Ansprechen zu erzielen, da die Wirkmechanismen von Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren funktionsfähige LDL-Rezeptoren voraussetzen, die LDL-R-Funktion bei HoFH-Patienten jedoch stark beeinträchtigt ist. Bei 90 % der HoFH-Patienten, die eine Restaktivität des LDL-Rezeptors aufweisen, senken hochdosierte Statine typischerweise das LDL-C um 10-25 %, Ezetimib um weitere 10-15 % und PCSK9-Inhibitoren nochmals um 20-30 % (6, 42, 73).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Evinacumab (Evkeeza®)

Anhand der oben genannten Werte zur Senkung des LDL-C bei HoFH wird deutlich, dass die bisher in Deutschland verfügbaren medikamentösen Therapien nicht für die Behandlung der HoFH ausreichen und neue Wirkmechanismen, die nicht von der Funktionalität des LDL-R abhängen, erforderlich sind. Evinacumab führt über die Inhibition des Lipidstoffwechsel-

regulierenden Proteins *Angiopoietin-Like Protein 3* (ANGPTL3) unabhängig vom LDL-R zu einer Reduktion der LDL-C-Plasmakonzentration. Durch die Hemmung von ANGPTL3 werden vermehrt die LDL-C-Vorläufer, *VLDL-Remnants*, gebildet und zugleich aus dem Blutkreislauf geklärt, sodass weniger *VLDL-Remnants* zur Bildung von LDL-C zur Verfügung stehen (74). Die Hemmung von ANGPTL3 mit Evinacumab halbiert den nach anderen lipidsenkenden Therapien noch verbliebenen LDL-C-Spiegel bei HoFH-Patienten über einen LDL-R-unabhängigen Mechanismus (74).

Mit Evinacumab (Evkeeza®) als die „dritte Revolution“ kann somit dieser ungedeckte medizinische Bedarf gedeckt werden. Der monoklonale Antikörper vermag mit seinem innovativen Wirkmechanismus basierend auf der Hemmung von ANGPTL3 den LDL-C-Spiegel bei HoFH-Patienten über einen LDL-R-unabhängigen Mechanismus effektiv zu senken (36, 75). Dies unterstützt auch das im Jahr 2023 aktualisierte Konsensusstatement des EAS-Gremiums, in dem deutlich wird, dass Evinacumab als die einzige verfügbare gegen ANGPTL3 gerichtete Therapie neben Lomitapid (nicht verfügbar auf dem deutschen Markt) noch vor der LA das höchste therapeutische Ansprechen bewirkt, auch bei sehr geringer residualer LDL-Rezeptorfunktion einschließlich bi-allelischer Nullvarianten (Abbildung 3-6).

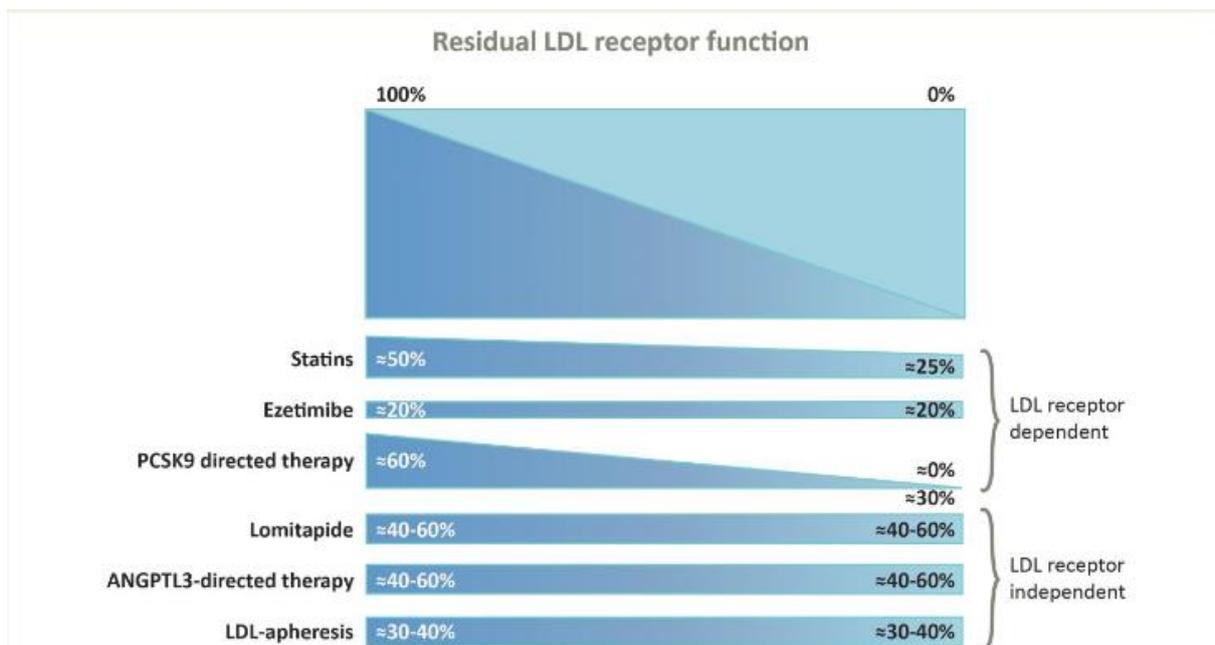


Abbildung 3-6: Darstellung des therapeutischen Ansprechens in Abhängigkeit von der residualen LDL-Rezeptorfunktion bei HoFH-Patienten (6, 76): Evinacumab als einzig verfügbare gegen ANGPTL3 gerichtete Therapie bewirkt unabhängig von der LDL-Rezeptorfunktion ein gleichbleibend hohes therapeutisches Ansprechen

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erteilte für Evinacumab den Status eines Therapiedurchbruchs („Breakthrough-Therapy“) für die Behandlung von Patienten

mit HoFH. Die Bezeichnung „Breakthrough Therapy“ wurde geschaffen, um die Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln zu beschleunigen, die auf schwere oder lebensbedrohliche Krankheiten abzielen. Ein solches Arzneimittel muss demnach einen vorläufigen klinischen Nachweis für eine wesentliche Verbesserung eines klinisch bedeutsamen Endpunkts gegenüber den verfügbaren Therapien oder gegenüber Placebo erbringen (77). Evinacumab wurde für die pädiatrischen HoFH-Patienten ab einem Alter von 5 bis 11 Jahren von der FDA bereits am 22. März 2023 zugelassen (78). Auch in Deutschland wird Evinacumab aufgrund des innovativen Wirkmechanismus und der hohen Wirksamkeit bereits als Sprunginnovation bei der Behandlung der HoFH gewertet (79).

Alle aktuellen Leitlinien der EAS, DGfN und IAS zur Behandlung der HoFH beinhalten Evinacumab als medikamentöse Therapieoption zusätzlich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie, wenn die angestrebten LDL-C-Zielwerte unter dieser Behandlung allein nicht erreicht werden können. Dabei wird insbesondere die Bedeutsamkeit der Unabhängigkeit der Wirksamkeit von Evinacumab von der Funktion des LDL-R herausgestellt und die Autoren machen deutlich, dass der Zugang zu dieser innovativen Therapie für HoFH-Patienten gewährleistet werden sollte (6, 31, 35). Eine leitliniengerechte Therapie ist somit in Deutschland derzeit nur unter Berücksichtigung von Evinacumab möglich.

Die bisher erzielten Ergebnisse der dreiteiligen, einarmigen Open-Label-Studie R1500-CL-17100 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Evinacumab zeigen eindeutig eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei pädiatrischen Patienten mit HoFH von 5 bis 11 Jahren: Nach 24 Wochen Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie war der LDL-C-Spiegel im Blut der insgesamt 14 pädiatrischen Patienten um etwa 48 % gesunken (78). Da die Senkung des kardiovaskulären Risikos proportional zur absoluten Senkung des LDL-C-Spiegels ist, kann davon ausgegangen werden, dass durch die Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie auch das kardiovaskuläre Risiko erheblich gesenkt wird.

Zudem ist Evinacumab die einzige in Deutschland verfügbare medikamentöse Therapie mit dem Potenzial, die Frequenz der LA als für HoFH-Patienten belastendes und invasives nicht-medikamentöses Verfahren zu reduzieren bzw. einen LDL-C-Wert zu erreichen, bei dem eine LA in der klinischen Praxis nicht notwendig wird (35). So zeigte sich in der Open-Label-Studie R1500-CL-17100 unter der Behandlung mit Evinacumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie eine signifikante Reduktion des Anteils der Kinder mit HoFH, welche die DGfN- oder EAS-Kriterien zur Anwendung einer LA erfüllten bzw. die entsprechenden LDL-C-Zielwerte nicht erreichten. Außerdem konnte in der Studie R1500-CL-17100 unter der Behandlung mit Evinacumab eine Reduktion der Apherese-Frequenz um bis zu 75 % vorgenommen werden (vgl. Modul 4B).

Für Patienten mit einer HoFH, die ohnehin mit der maximal möglichen lipidsenkenden Therapie behandelt werden und sich zusätzlich in der Regel einer invasiven Lipoprotein-Apherese (LA) unterziehen müssen und dennoch keine adäquate Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels erreichen, sollten die therapeutischen Belastungen so minimal wie möglich gehalten werden. Daher ist Evinacumab als weitere ergänzende Therapie aufgrund seiner

Wirksamkeit gepaart mit einem vielversprechenden Sicherheitsprofil eine effektive Therapieoption der neuesten Generation.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die HoFH zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen und epidemiologische Daten liegen, wie oft bei seltenen Erkrankungen der Fall, nur in begrenztem Umfang vor. In der relevanten Literatur lassen sich ausschließlich Angaben zur Prävalenz finden, nicht aber für die Inzidenz von HoFH.

Weltweite Prävalenz von HoFH

Eine Übersicht der Prävalenzangaben aus der Literatur ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Die weltweite Prävalenz von HoFH ist nicht eindeutig bekannt. Historisch wurde eine Prävalenz von HoFH von 1 Fall pro 1 Million Menschen berichtet (80, 81). Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs gibt eine Spanne von 1 bis 9 Fällen pro 1 Million Menschen an (82). In der 2022 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie von Tromp et al. werden diese Angaben revidiert und die Prävalenz von HoFH auf 1 Fall pro 300.000 Menschen geschätzt (83). In Südafrika wird eine Prävalenz von 1 Fall pro 30.000 Menschen berichtet, während in den USA eine breite Spanne von 1 Fall in 250.000 bis 160.000 angegeben wird (84, 85).

Tabelle 3-1: Weltweite Prävalenz der HoFH

Land/Region	Erhebungszeitraum	Erhebungsmethode	Berichtete Prävalenz	Referenzen
Weltweit (historisch)	unklar	unklar	1 in 1.000.000	Varret et al. 1997 (80), Gagné et al. 2002 (81)
Weltweit (aktuell)	unklar	Retrospektive Kohortenstudie	1 in 300.000	Tromp et al. 2022 (83)
Südafrika	unklar	unklar	1 in 30.000	Seftel et al. 1980 (84)
USA	unklar	unklar	1 in 160.000-250.000	Jellinger 2018 (85)

In den zur Verfügung stehenden Publikationen sind jedoch weder der Erhebungszeitraum noch die Methodik der Erhebung bzw. die Primärquellen, auf die sich die gemachten Angaben zur Prävalenz beziehen, eindeutig nachvollziehbar.

Prävalenz in Europa

Wie auch für die weltweite Prävalenz von HoFH sind die Daten für den europäischen Raum stark limitiert (vgl. Tabelle 3-2). In einer Konsensuspublikation gibt die EAS eine weit gefasste Spanne zur Prävalenz von HoFH in Europa von 1 Fall pro 300.000 bis 160.000 Menschen an (6, 11). Die Schätzung beruht auf den weltweit historischen Prävalenzdaten von 1:1.000.000 (80, 81) sowie auf den direkt ermittelten Schätzungen der Prävalenzdaten für HeFH aus der dänischen Allgemeinbevölkerung von 1:160.000 (11). Diese Daten wurden auf die HoFH extrapoliert, sodass diese Angaben zur Prävalenz von HoFH in Europa auf einer rein theoretischen Schätzung beruhen. Für die Niederlande wird in der Literatur ebenfalls eine breite Spanne der Prävalenz von HoFH berichtet, die von 1 Fall in 300.000 bis 640.000 Menschen reicht (20, 86). Für Spanien beträgt die zwischen 1996 und 2015 berichtete Prävalenz für HoFH 1 Fall pro 450.000 Menschen (87), während anhand der Daten einer retrospektiven Studie aus Süditalien von 1 Fall in 320.000 Menschen ausgegangen wird (88).

Die aufgeführten zur Verfügung stehenden Daten sind aufgrund der teils mangelnden Nachvollziehbarkeit in Bezug auf den Erhebungszeitraum und die -methodik sowie die verwendeten Primärquellen mit einer großen Unsicherheit behaftet, die sowohl eine Über- als auch Unterschätzung der Prävalenz von HoFH zuließe. Aus diesem Grund werden diese berichteten Angaben zur Prävalenz der HoFH nicht zur Berechnung der Anzahl der Patienten mit HoFH in Deutschland herangezogen.

Tabelle 3-2: Prävalenz der HoFH nach Ländern in Europa

Land/Region	Erhebungszeitraum	Erhebungsmethode	Berichtete Prävalenz	Referenzen
Deutschland	1980-2012	Epidemiologische Studie	1 in 860.000	Walzer et al. 2013 (89)
Europa	unklar	Theoretische Schätzung	1 in 160.000-300.000	Cuchel et al. 2023 (6), Nordestgaard et al. 2013 (11)
Niederlande	unklar	unklar	1 in 300.000-640.000	Kusters et al. 2011 (86), Sjouke et al. 2015 (20)
Dänemark	unklar	unklar	1 in 160.000	Nordestgaard et al. 2013 (11) basierend auf Benn et al. 2012 (90)
Spanien	1996-2015	Retrospektive Studie	1 in 450.000	Sanchez-Hernández et al. 2016 (87)
Süditalien	2008-2018	Retrospektive Studie	1 in 320.000	Di Taranto et al. 2020 (88)

Prävalenz in Deutschland nach Walzer et al. 2013

Walzer et al. (2013) schätzten für Deutschland in einer systematischen epidemiologischen Studie eine Prävalenz der HoFH von 1:860.000. Diese Ergebnisse basieren auf einer systematischen Literaturrecherche unter Verwendung der PICO-Kriterien. Hierbei wurden in englischer und deutscher Sprache veröffentlichte Studien ab 1980 bis 2012 analysiert, die für die Epidemiologie der HoFH relevant waren. Studien, die z.B. HeFH-Patienten mit einschlossen, waren zulässig, sofern die Daten für die HoFH-Population separat berichtet wurden. Insgesamt wurden 23 Publikationen als epidemiologische Studien identifiziert und für die Herleitung der Prävalenz von HoFH herangezogen. In allen Fällen handelte es sich um Querschnittserhebungen bei HoFH-Patienten in unterschiedlichen Regionen der Welt, wobei die Schätzungen der HoFH-Prävalenz von 1:30.000 in einer Querschnittserhebung in der südafrikanischen Bevölkerung bis zu 1:640.000 in einer Erhebung bei 10.889 niederländischen Personen reichten. Die Schätzungen in dieser Übersichtsarbeit deuten auf eine höhere Prävalenz von HoFH hin als die historisch berichtete Prävalenz von 1:1.000.000 (80, 81, 89). Um die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zu validieren, wurde zudem eine Umfrage in Deutschland in allen identifizierten Apherese- und Lipidzentren durchgeführt. Hierfür wurden zunächst alle Zentren ermittelt, die HoFH-Patienten behandelten. Bei verfügbaren Kontaktdaten wurden die behandelnden Ärzte anschließend per E-Mail oder telefonisch kontaktiert. Im Ergebnis ermittelten Walzer et al. anhand der Kontaktdatenbank mit insgesamt 187 Ärzten zum Zeitpunkt der Studie eine Zahl von 95 HoFH-Patienten (89).

Diese Studie stellt die bislang einzige systematische epidemiologische Studie mit nachvollziehbarer Methodik und klar definiertem Erhebungszeitraum dar, die zur Untersuchung der Häufigkeit der Erkrankung HoFH durchgeführt wurde. Daher ist Walzer et al. (2013) als verlässlichste und solideste Quelle zur Schätzung der Prävalenz von HoFH in Deutschland zu betrachten.

Aktuelle Prävalenz in Deutschland

Um zusätzlich zu der zuvor beschriebenen Studie ein aktuelleres Bild der Prävalenz von HoFH speziell für Deutschland zu erhalten, wurde von der Ultragenyx Germany GmbH im Jahr 2022 eine qualitative Erhebung in Form einer Telefonumfrage unter Lipidologen in Deutschland durchgeführt (91). Dafür wurde eine Liste der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, Lipid-Liga (DGFF), herangezogen (92). Im Rahmen der Umfrage wurden die befragten Lipidologen unter anderem gebeten, eine Aussage dazu zu treffen, ob ihnen HoFH als Krankheit bekannt sei. Zudem wurden sie gefragt, ob sie selbst Patienten mit HoFH oder potenzieller HoFH behandeln und wenn ja, wie viele HoFH-Patienten bei ihnen in Behandlung seien. Die Liste der DGFF umfasste insgesamt 452 Kontakte von Lipidologen aus ganz Deutschland. Zum Zeitpunkt der Telefonumfrage enthielt die Lipidologen-Liste der DGFF auch einen Arzt aus Österreich und zwei Ärzte aus der Schweiz. Diese wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen, gaben aber ohnehin an, keine HoFH-Patienten zu behandeln. Insgesamt wurden 427 Lipidologen verteilt über ganz Deutschland im Zuge der Telefonumfrage kontaktiert.

Insgesamt sagten 414 Ärzte aus, dass ihnen HoFH als Krankheit bekannt sei. Dieser sehr große Anteil war angesichts der Tatsache, dass es sich bei den befragten Ärzten um Lipidologen handelte, welche durch ihre Fachrichtung einen unmittelbaren Bezug zu Fettstoffwechselstörungen wie HoFH haben, zu erwarten. Es gaben 78 der befragten Lipidologen an, Patienten mit HoFH oder potenzieller HoFH zu behandeln. Auf die Frage nach der Anzahl der behandelten Patienten gaben einige Ärzte keine genaue Patientenzahl, sondern eine Spanne (z.B. 2-3 Patienten) an. Bei Ärzten, die in derselben Institution praktizierten und daher dieselben Patienten behandelten, wurde die Anzahl der Patienten nur einmal gezählt. Durch die deutschlandweite Telefonumfrage unter den Lipidologen konnte eine Gesamtzahl von **93-102 HoFH-Patienten** ermittelt werden. Dabei ist zu beachten, dass 4 Ärzte keine Patientenzahl angaben, aber dennoch aussagten, HoFH-Patienten zu behandeln.

Sowohl die befragten Ärzte als auch die behandelten HoFH-Patienten waren gleichmäßig über Deutschland verteilt (Tabelle 3-3). Die meisten HoFH-Patienten, nämlich 31 bis 34 Patienten, wurden laut der Telefonumfrage im bevölkerungsreichsten Bundesland Nordrhein-Westfalen behandelt. Auch in Hessen (14-15 Patienten) und Berlin (11 Patienten) wurden verhältnismäßig viele HoFH-Patienten behandelt. In Niedersachsen wurden 9-10 Patienten, in Mecklenburg-Vorpommern 7-8 Patienten, in Baden-Württemberg 5-6 Patienten, in Bayern 4-5 Patienten und im Saarland 4 Patienten gezählt. In Brandenburg, Hamburg und Sachsen wurden jeweils 2 Patienten, in Thüringen 1-2 Patienten und in Rheinland-Pfalz 1 Patient behandelt. Bremen, Sachsen-Anhalt und Schleswig-Holstein waren die einzigen Bundesländer, in welchen durch die Telefonumfrage keine HoFH-Patienten identifiziert werden konnten. In 13 von

16 Bundesländern werden gemäß der Telefonumfrage HoFH-Patienten behandelt, woraus sich eine gleichmäßige Verteilung schlussfolgern lässt.

Tabelle 3-3: Gegenüberstellung der HoFH-Patientenverteilung in Deutschland gemäß der epidemiologischen Studie von Walzer et al. (2013) und der Telefonumfrage von Ultragenyx Germany GmbH (2022)

Region	Zugehörige Bundesländer	Anzahl der HoFH-Patienten gemäß Walzer et al. (2013) ¹	Anzahl der HoFH-Patienten gemäß Telefonumfrage (2022) ²
Norddeutschland	<ul style="list-style-type: none"> • Bremen • Hamburg • Mecklenburg-Vorpommern • Niedersachsen • Schleswig-Holstein 	14	18-20
Westdeutschland	<ul style="list-style-type: none"> • Hessen • Nordrhein-Westfalen • Rheinland-Pfalz • Saarland 	42	50-54
Ostdeutschland	<ul style="list-style-type: none"> • Berlin • Brandenburg • Sachsen • Sachsen-Anhalt • Thüringen 	13	16-17
Süddeutschland	<ul style="list-style-type: none"> • Baden-Württemberg • Bayern 	26	9-11
1: (89) 2: (91)			

Eine Aufstellung der HoFH-Patienten anhand ihrer örtlichen Verteilung nach Regionen (Tabelle 3-3), wie sie bei Walzer et al. (2013) aufgeführt wurde, zeigt, dass die Angaben trotz des zeitlichen Abstands beider Studien lediglich geringfügig voneinander abweichen (89, 91). In Norddeutschland und Ostdeutschland konnte durch die Telefonumfrage eine marginale Erhöhung der Patientenzahl gezeigt werden: von 14 Patienten auf 18-20 Patienten in Norddeutschland und von 13 Patienten auf 16-17 Patienten in Ostdeutschland. Westdeutschland ist in beiden Fällen die Region, in welcher die meisten HoFH-Patienten behandelt werden. Auch hier liegt die Anzahl der HoFH-Patienten aus der Telefonumfrage etwas höher, nämlich bei 50-54 Patienten im Vergleich zu 42 Patienten. Die größte Abweichung konnte in Süddeutschland beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Erhebung von Walzer et al. (2013) lag die Patientenzahl bei 26 Patienten während im Zuge der Telefonumfrage 9-11 Patienten identifiziert- werden konnten (89, 91).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Resultate der Telefonumfrage unter Lipidologen die Ergebnisse der epidemiologischen Studie von Walzer et al. (2013) bestätigen. Insgesamt beruhen die Daten beider Studien auf den Antworten der Ärzte zu diagnostizierten und behandelten Patienten. Es ist davon auszugehen, dass diese Angaben mit Unsicherheiten behaftet sind, da nicht alle Ärzte eine vollständige Aussage bzw. keine Aussage zur Anzahl der von ihnen behandelten HoFH-Patienten getroffen haben. Aus diesem Grund kann bei den Angaben zur Prävalenz von HoFH von einer Unterschätzung ausgegangen werden.

Gesamtpopulation der HoFH-Patienten in Deutschland

Die Gesamtpopulation der HoFH-Patienten in Deutschland wird auf Basis der ermittelten Prävalenz von HoFH sowie der aktuellen Bevölkerungszahlen für Deutschland berechnet. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts betrug die Einwohnerzahl, Stand 2021, 83,2 Millionen (93). Mittels einer Projektion der HoFH-Prävalenz von 1:860.000 (89) auf die Gesamtbevölkerung ergibt sich entsprechend eine Gesamtanzahl von 97 Patienten in Deutschland.

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.

In Tabelle 3-4 ist die geschätzte Entwicklung der Prävalenz der HoFH in Deutschland für die nächsten fünf Jahre (2022 bis 2027) aufgeführt. Für die Erkrankung HoFH liegen aktuell keine Daten zur Inzidenz vor, anhand derer sich eine fundierte Vorhersage hinsichtlich der Entwicklung in den nächsten fünf Jahren treffen ließe.

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der HoFH in Deutschland für die Jahre 2022 bis 2027

Jahr	Prävalenz ^{1,2}	Inzidenz
2022	93-102 Patienten	k.A.
2023	93-102 Patienten	k.A.
2024	93-102 Patienten	k.A.
2025	93-102 Patienten	k.A.
2026	93-102 Patienten	k.A.
2027	93-102 Patienten	k.A.
1: (89) 2: (91)		

Entsprechend den ermittelten Angaben zur Prävalenz der epidemiologischen Studie von Walzer et al. (2013), die im Jahr 2022 im Zuge der qualitativen Erhebung durch die Ultragenyx

Germany GmbH bestätigt werden konnten, lassen sich keine Hinweise auf eine Veränderung der Prävalenz hinsichtlich der HoFH in den kommenden fünf Jahren finden. Die HoFH ist darüber hinaus eine autosomal erbliche Krankheit, deren Auftreten nicht durch umweltbedingte Faktoren beeinflusst wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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)
Evinacumab	6-7	5-6

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Eine Übersicht der einzelnen Schritte zur Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation von Evinacumab ist nachstehend in Tabelle 3-6 dargestellt (94).

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Evinacumab

Schritt	Berechnung ¹	Anzahl	Referenzen
1	Anzahl der HoFH-Patienten gemäß Telefonumfrage (2022)	93-102	(91)
2	Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand: 2021)	83,2 Millionen	(93)
3	Gesamtbevölkerung in Deutschland von 5 – 11 Jahren (Stand: 2021)	5,3 Millionen (6,5 %)	(93)
4	Anzahl der HoFH-Patienten von 5 – 11 Jahren in Deutschland	6-7	
5	Versicherte in der GKV (Stand: 2021)	73,2 Millionen (88,1 %)	(95)
6	Anzahl der GKV-Patienten in der Evinacumab-Zielpopulation	5-6	
1: Die Angaben beruhen auf eigenen Berechnungen (94)			

Die Zielpopulation von Evinacumab wurde anhand der Prävalenz von HoFH in Deutschland ermittelt. Dafür wurden, wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, die epidemiologische Studie von Walzer et al. (2013) sowie die von der Ultragenyx Germany GmbH durchgeführte Telefonumfrage (2022) herangezogen. Beide zugrundeliegenden Studien zur Schätzung der Prävalenz beruhen auf absoluten Anzahlen identifizierter Patienten in Deutschland, wobei die Altersstruktur der Patienten in beiden Fällen nicht bekannt ist (89, 91). Da HoFH eine genetisch bedingte Fettstoffwechselstörung ist, die von Geburt an vorliegt, kann die Erkrankung prinzipiell über alle Altersgruppen hinweg auftreten (27). Das zu bewertende Arzneimittel Evinacumab wird gemäß der Produktinformation zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren mit HoFH eingesetzt, sodass für eine adäquate Ermittlung der in der GKV versicherten HoFH-Patienten, die für eine Behandlung mit Evinacumab infrage kommen, nur die entsprechende Altersgruppe berücksichtigt werden muss (1). Für die Berechnung (94) wurden zunächst die aktuellen Bevölkerungszahlen für Deutschland des Statistischen Bundesamts gesichtet. Die Gesamtbevölkerung in Deutschland umfasste insgesamt rund 83,2 Millionen Menschen (Stand: 2021), von denen 5,3 Millionen zu diesem Zeitpunkt in einem Alter von 5 bis 11 Jahren waren (93). Im ersten Berechnungsschritt wurde der Anteil der 5-11-jährigen mit 5,3 Millionen von der Gesamtbevölkerung mit 83,2 Millionen Menschen abgezogen (Tabelle 3-6, Schritt 1 und 2) (93). Daraus ergibt sich ein Anteil von 6,5 % (5,3 Millionen Menschen) in der deutschen Bevölkerung in einem Alter von 5 bis 11 Jahren (Tabelle 3-6, Schritt 3). Im nächsten Schritt wurde, basierend auf der ermittelten Prävalenz von 93-102 HoFH-Patienten in Deutschland und dem in Schritt 3 (Tabelle 3-6) errechneten Anteil von 6,5 %, der Anteil von HoFH-Patienten in der Gesamtbevölkerung von 5 bis 11 Jahren berechnet (Tabelle 3-6, Schritt 4). Im Ergebnis ergibt sich daraus eine anteilige Spanne von 6-7 Patienten mit einer HoFH in der Gesamtbevölkerung von 5 bis 11 Jahren (Tabelle 3-6, Schritt 4). Gemäß dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG, Stand 2021) ist ein Anteil von 88,1 % (73,2 Millionen Menschen) in der GKV versichert (Tabelle 3-6,

Schritt 5) (95). Auf Basis der in Schritt 4 errechneten Spanne von 6-7 Patienten mit einer HoFH und dem Anteil der GKV-Versicherten von 88,1 % (Tabelle 3-6, Schritt 4 und 5), lässt sich eine Spanne von **5-6 pädiatrischen HoFH-Patienten** bestimmen, die in der GKV versichert sind und der Zielpopulation von Evinacumab entsprechen (Tabelle 3-6, Schritt 6).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Evinacumab (Evkeeza®)	Patienten mit HoFH im Alter von 5 bis 11 Jahren, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind ^a	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	5-6
a: Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, sind nicht Teil der Zielpopulation von Evinacumab (siehe Abschnitt 3.1.2). Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, entsprechen der Zielpopulation von Evinacumab (siehe Abschnitt 3.1.2).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist detailliert in Abschnitt 3.2.4 dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, die laut der Produktinformation für eine Behandlung mit Evinacumab in Frage kommen (1).

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.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz der Erkrankung basieren primär auf den Daten der epidemiologischen Studie von Walzer et al. (2013) und der durch die Ultragenyx Germany GmbH im Jahr 2022 unter Lipidologen durchgeführten Telefonumfrage, da diese die validesten Quellen zur Prävalenz der HoFH in Deutschland darstellen. Diese Daten lieferten auch die Basis für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Evinacumab. Zur Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten in Deutschland wurden die aktuellen Bevölkerungszahlen in Deutschland des Statistischen Bundesamts (Stand 2021) verwendet. Zudem wurden die Angaben des BMG zur Zahl der GKV-Versicherten in Deutschland aus dem Jahr 2021 herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.
2. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483-92.
3. Schob M, Muller P, Gerth Y, Korte W, Rickli H, Brandle M, et al. [Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia]. *Praxis (Bern 1994)*. 2018;107(24):1345-53.
4. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
5. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
6. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023.
7. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-8.
8. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1-8.
9. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial Hypercholesterolemia. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2014.
10. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
12. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drugs*. 2015;75(15):1715-24.
13. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1935-47.
14. Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther*. 2015;4(1):25-38.
15. Marais A. Familial Hypercholesterolaemia. *Clin Biomech Rev*. 2004;25(1):49-68.
16. Baum SJ, Sijbrands EJG, Mata P, Watts GF. The doctor's dilemma: challenges in the diagnosis and care of homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2014;8(6):542-9.
17. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl*. 2014;15(2):26-32.

18. Alonso R, Díaz-Díaz JL, Arrieta F, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Saenz P, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: insights from SAFEHEART registry. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(4):953-61.
19. Vuorio ATMJK, PT.,. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein – a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10 263–27:263–27.
20. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(3):200-9.
21. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(1):167.
22. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal*. 2018;39(14):1162-8.
23. Naveen T, Biswas A, Wig N, Soneja M, Jorwal P, Durga CS, et al. Role of LDL apheresis in a case of homozygous familial hypercholesterolemia. *Drug Discov Ther*. 2019;13(1):59-61.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guidelines: Editor's choice: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315.
25. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
26. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1095-7.
27. Nohara A, Tada, H., Ogura, M., Okazaki, S., Ono, K., Shimano, H., Daida, H., Dobashi, K., Hayashi, T., Hori, M., Matsuki, K., Minamino, T., Yokoyama, S., Harada-Shiba, M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2021;28(7):665-778.
28. Family Heart Foundation. Family Heart Foundation Study Shows Some Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Miss out on Decades of Life-Saving Treatment 2022 [Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/family-heart-foundation-study-shows-some-children-with-homozygous-familial-hypercholesterolemia-miss-out-on-decades-of-life-saving-treatment/>].
29. Sahu NK, Nanda SN, Tripathy M, Samant S, Tripathy SK, Gachhayat AK. Xanthoma of Tendoachilles: Management and Follow-Up. *Case Reports in Orthopedic Research*. 2021;4(2):166-72.
30. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl:S172-7.

31. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2023.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
33. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2019.
34. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal.* 2014;35(32):2146-57.
35. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2023. 2023.
36. Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(8):739-51.
37. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):652-61.
38. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol.* 2014;8(2):148-72.
39. World Health Organization. WHO GUIDELINES ON PHYSICAL ACTIVITY AND SEDENTARY BEHAVIOUR. 2020.
40. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6):CD001918.
41. Parhofer KG. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(15):261-8.
42. Vogt A. Hypercholesterinämie-Wie erreiche ich ein LDL< 55 mg/dl? *MMW-Fortschritte der Medizin.* 2020;162(3):36-42.
43. Vogt A, Weingärtner O. Therapieempfehlungen bei Fettstoffwechselstörungen: Die neue Leitlinie von 2019. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2021;146(02):75-84.
44. European Medicines Agency. Repatha® EPAR-Produktinformation, Stand: 15.06.2022.
45. Hovingh GK, Goldberg AC, Moriarty PM. Managing the challenging homozygous familial hypercholesterolemia patient: Academic insights and practical approaches for a severe dyslipidemia, a National Lipid Association Masters Summit. Elsevier; 2017. p. 602-16.
46. Vogt A. [PCSK9 inhibitors : Current clinical relevance]. *Internist (Berl).* 2017;58(2):196-201.
47. European Medicines Agency. Lojuxta® EPAR-Produktinformation, Stand: 22.03.2022.
48. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):e285-e350.

49. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):400-6.
50. Yanai H, Katsuyama H. Statin Intolerance in Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2020;10(1):30-1.
51. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vascular health and risk management*. 2012;8:415.
52. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013;34(13):962-71.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), Stand: 05.08.2022.
54. Simpson WG. Biomarker variability and cardiovascular disease residual risk. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(4):413-7.
55. Kim MK, Han K, Kim HS, Park YM, Kwon HS, Yoon KH, et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study. *Eur Heart J*. 2017;38(48):3560-6.
56. Gu J, Yin ZF, Pan JA, Zhang JF, Wang CQ. Visit-to-visit variability in low-density lipoprotein cholesterol is associated with adverse events in non-obstructive coronary artery disease. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(3):117-24.
57. Li S, Hou L, Zhu S, Yi Q, Liu W, Zhao Y, et al. Lipid Variability and Risk of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 2022;14(12).
58. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):519-26.
59. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317-21.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). TrG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
62. Schettler V. Persönliche Korrespondenz mit Prof. Dr. Schettler zu Apherese-Folgeanträgen. 2023.
63. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):331-9.
64. Klaus G, Taylan C, Buscher R, Schmitt CP, Pape L, Oh J, et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(7):1199-208.

65. Lischka J, Arbeiter K, de Gier C, Willfort-Ehringer A, Walleczek NK, Gellai R, et al. Vascular access for lipid apheresis: a challenge in young children with homozygous familial hypercholesterolemia. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):131.
66. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(4):15.
67. Kayikcioglu M, Kuman-Tuncel O, Pirildar S, Yilmaz M, Kaynar L, Aktan M, et al. Clinical management, psychosocial characteristics, and quality of life in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis in Turkey: Results of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *J Clin Lipidol.* 2019;13(3):455-67.
68. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial.* 2009;13(2):121-8.
69. Taylan C, Driemeyer J, Schmitt CP, Pape L, Buscher R, Galiano M, et al. Cardiovascular Outcome of Pediatric Patients With Bi-Allelic (Homozygous) Familial Hypercholesterolemia Before and After Initiation of Multimodal Lipid Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis. *Am J Cardiol.* 2020;136:38-48.
70. Schmidt HH, Tietge UJ, Buettner J, Barg-Hock H, Offner G, Schweitzer S, et al. Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation. *Clin Transplant.* 2008;22(2):180-4.
71. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, Sawada S, Katagiri H, Satomi S, et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):121-7.
72. Al Dubayee M, Kayikcioglu M, van Lennep JR, Hergli N, Mata P. Is Liver Transplant Curative in Homozygous Familial Hypercholesterolemia? A Review of Nine Global Cases. *Adv Ther.* 2022;39(6):3042-57.
73. Stoekenbroek RM, Kees Hovingh G, Kastelein JJP. Homozygous familial hypercholesterolaemia: light at the end of the tunnel. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1169-71.
74. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *Journal of lipid research.* 2020;61(9):1271-86.
75. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(8):711-20.
76. Mohamed F, Seedat F, Raal FJ. Novel therapies for familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(2):188-95.
77. Regeneron Pharmaceuticals I. Regeneron Announces Evinacumab has Received FDA Breakthrough Therapy Designation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) 2017 [Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-announces-evinacumab-has-received-fda-breakthrough?releaseid=1020388>].
78. Regeneron Pharmaceuticals I. FDA Approves First-in-class Evkeeza® (evinacumab-dgnb) for Young Children with Ultra-rare Form of High Cholesterol, Stand: 27.07.2023 [Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-first-class-evkeezar-evinacumab-dgnb-young-children/>].
79. Gräfe KA. Evinacumab Neuartiger Lipidsenker auf dem Markt 2023 [Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/neuartiger-lipidsenker-auf-dem-markt-142549/>].
80. Varret M, Rabès, J. P., Collod-Bérout, G., Junien, C., Boileau, C., Bérout, C. Software and database for the analysis of mutations in the human LDL receptor gene. *Nucleic acids research.* 1997;25(1):172-80.

81. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105(21):2469-75.
82. orpha.net. Orphanet- Familiäre Hypercholesterinämie bei homozygoter Mutation. 2022.
83. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10326):719-28.
84. Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelsohn D, et al. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. *Br Med J*. 1980;281(6241):633-6.
85. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr*. 2018;31(3):234-45.
86. Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC, Vissers MN, Kindt I, Hutten BA, et al. Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J*. 2011;19(4):175-82.
87. Sánchez-Hernández RC, F.; Stef, M.; Perez-Calahorra, S.; Almagro, F.; Plana, N.; Novoa, J.; Sáenz-Aranzubía, P.; Mosquera, D.; Soler, C.; Fuentes, F.; Brito-Casillas, Y.; Real, J.; Blanco-Vaca, F.; Ascaso, J.; Pocovi, M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016(6):504-10.
88. Di Taranto MD, Giacobbe C, Buonaiuto A, Calcaterra I, Palma D, Maione G, et al. A Real-World Experience of Clinical, Biochemical and Genetic Assessment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2020;9(1).
89. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2013;5:189.
90. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64.
91. Ultragenyx Germany GmbH. Ergebnisse der Telefonumfrage zur Ermittlung der Prävalenz von HoFH-Patienten in Deutschland. 2022.
92. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen Lipid-Liga (DGFF). Liste der Lipidologen, Stand: September 2022.
93. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2021, Stand: 20.06.2022.
94. Ultragenyx Germany GmbH. Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Evinacumab. 2022.
95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG-DdGW). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021, Stand: 31.05.2022.

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 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels ^a				
Evinacumab (Evkeeza [®])	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Einmal pro Monat bis alle 4 Wochen	12-13	1
zVT				
Atorvastatin	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	1x täglich	365	1
Rosuvastatin		1x täglich	365	1
Simvastatin		1x täglich	365	1
Pravastatin		1x täglich	365	1
Ezetimib		1x täglich	365	1
Ezetimib/Atorvastatin ^b		1x täglich	365	1
Rosuvastatin/Ezetimib ^b		1x täglich	365	1
Ezetimib/Simvastatin ^b		1x täglich	365	1
Evolocumab (Repatha [®]) – für Kinder ab 10 Jahren		Alle 4 Wochen bis alle 2 Wochen	13,0-26,1	1
LA ^c		1x pro Woche bis 2x wöchentlich	52,1-104,2	1
<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: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.</p> <p>b: Substitutionstherapie, die in der gleichen Dosis wie in der festen Kombination als Einzelkomponenten verabreicht wird.</p> <p>c: Für die Anzahl der Behandlungen für die LA als nicht-medikamentöse zVT wurde die Leitlinie „Standard der therapeutischen Apherese 2019“, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anlage I sowie relevante Fachliteratur herangezogen (1-5).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-8 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen zVT basieren auf den offiziellen Angaben in den jeweils aktuell gültigen Produktinformationen und Fachinformationen (6-16). Für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT wird von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen bzw. 52,1 Wochen ausgegangen, da es sich bei der HoFH um eine chronische Erkrankung handelt.

Angaben zum Behandlungsmodus

Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels

Laut Produktinformation wird Evinacumab als intravenöse (i.v.) Infusion monatlich oder alle vier Wochen in einer Dosierung von 15 mg je kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Wird eine Dosis verpasst, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Danach sollte Evinacumab monatlich oder alle 4 Wochen nach dem Datum der letzten Dosis verabreicht werden. Die Infusionsrate kann reduziert werden oder die Infusion kann unterbrochen oder abgebrochen werden, wenn der Patient irgendwelche Anzeichen von Nebenwirkungen entwickelt, einschließlich infusionsbedingter Symptome (6). Evinacumab kann unabhängig von einer LA verabreicht werden. Bei einer monatlichen Behandlung mit Evinacumab ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von 12 Monaten pro Patient 12 (12 Monate/1 Monat) Behandlungstage pro Jahr. Bei einer Behandlung mit Evinacumab alle 4 Wochen ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von 52,1 Wochen pro Patient 13 Behandlungstage (52,1 Wochen/4 Wochen) pro Jahr.

*Da Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zugelassen ist, erhalten die Patienten neben Evinacumab weitere lipidsenkende Therapien, ggf. inkl. LA, die in Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8 gesondert aufgeführt und nachfolgend beschrieben sind. Dabei ist zu erwähnen, dass der Bedarf an LA bei HoFH-Patienten durch eine Therapie mit Evinacumab ggf. gesenkt werden kann, woraus sich eine potenzielle Verringerung der Anzahl der LA-Behandlungen pro Jahr ergibt.

zVT

Die Zielpopulation von Evinacumab umfasst ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA (siehe Abschnitt 3.1.1). Bei der Herleitung des Behandlungsmodus der zVT wird demnach gemäß den jeweiligen Fachinformationen eine Dosierungsspanne einschließlich der maximalen Dosis, welche für Kinder vorgesehen ist, angegeben.

Statine

Für die Darstellung des Verbrauchs und der Kosten einer Therapie mit Statinen bei pädiatrischen Patienten mit HoFH wurden Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin und Pravastatin als Statine herangezogen. Dies begründet sich einerseits auf der für das Anwendungsgebiet B pivotalen Studie R1500-CL-17000, in der die Patienten Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin erhielten (17) sowie auf deren Einsatz inkl. Pravastatin im deutschen Versorgungskontext (3).

Atorvastatin

Für Kinder und Jugendliche mit HoFH liegt keine Dosierungsempfehlung vor. Die empfohlene Initialdosis bei Kindern und Jugendlichen mit HeFH beträgt 10 mg pro Tag und kann je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf maximal 80 mg pro Tag erhöht werden. Die Anpassung der Dosis soll in Abhängigkeit des empfohlenen Therapieziels individuell erfolgen (7). Für die folgenden Berechnungen wird die Dosierung bei Kindern mit HeFH (10 mg bis 80 mg) herangezogen. Die Tagesdosis kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (7). Für Atorvastatin ergeben sich bei einer kontinuierlichen Behandlung von täglich einer Filmtablette 365 Behandlungen pro Patient im Jahr.

Rosuvastatin

Rosuvastatin wird einmal täglich in einer Dosierung von 5 mg bis 20 mg pro Tag bei Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und 17 Jahren (Tanner-Stadium < II bis V) mit HoFH angewendet. Die übliche Startdosis beträgt 5 mg bis 10 mg. Dosisanpassungen sollen auf Basis individueller Reaktion und Verträglichkeit erfolgen (8). Für Rosuvastatin ergeben sich bei einer kontinuierlichen Behandlung von täglich einer Filmtablette 365 Behandlungen pro Patient im Jahr.

Simvastatin

Simvastatin wird einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg bis 40 mg bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: mindestens Tanner-Stadium II; Mädchen: mindestens ein Jahr nach der Menarche, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit HeFH angewendet. Die übliche Startdosis liegt bei 10 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend (9). Aufgrund der fehlenden Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche mit HoFH, wird für die folgenden Berechnungen die Dosierung bei Kindern mit HeFH (10 mg bis 40 mg) verwendet. Für Simvastatin ergeben sich bei einer kontinuierlichen Behandlung von täglich einer Filmtablette 365 Behandlungen pro Patient im Jahr.

Pravastatin

Für Kinder mit HoFH liegt keine spezifische Dosierungsempfehlung vor. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 13 Jahren mit einer HeFH wird Pravastatin in einer Dosierung von 10 mg bis 20 mg pro Tag angewendet. Die Einnahme von Pravastatin soll vorzugsweise abends, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, erfolgen (10). Im Folgenden wird aufgrund der fehlenden Dosierungsempfehlung für die HoFH die Empfehlung für Kinder im Alter von 8 bis 13 Jahren mit einer HeFH (10 mg bis 20 mg) für die Berechnungen verwendet. Für Pravastatin ergeben sich bei einer kontinuierlichen Behandlung von täglich einer Filmtablette 365 Behandlungen pro Patient im Jahr.

Ezetimib

Die Zulassung von Ezetimib zur Behandlung von Patienten mit HoFH sieht keine Alterseinschränkung vor. Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ist von einem Facharzt einzuleiten. Eine Dosierungsempfehlung für Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen liegt aktuell nicht vor. Begründet wird dies damit, dass die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren nicht erwiesen ist (11). Aus diesem Grund basieren die Berechnungen im Folgenden auf der Empfehlung für Erwachsene mit HoFH, bei welchen Ezetimib einmal täglich als Tablette mit einer Wirkstärke von 10 mg unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit angewendet wird. Somit ergeben sich bei einer kontinuierlichen Behandlung 365 Behandlungen pro Patient im Jahr. Bei der Einnahme von Ezetimib in Kombination mit einem Statin kann die angegebene übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewandte höhere Statindosis unter Beachtung der Statin-Dosierungsanleitung fortgeführt werden (11).

Ezetimib/Atorvastatin

Da Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezetimib/Atorvastatin bei Kindern und Jugendlichen mit HoFH aktuell nicht vorliegen, ist keine Dosierungsempfehlung gegeben (12). Aus diesem Grund werden die Angaben zur Dosierung von Ezetimib und Atorvastatin einzeln für die Kinder und Jugendliche herangezogen. Es werden für die folgenden Berechnungen Dosierungen von Ezetimib/Atorvastatin von 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg pro Tag herangezogen. Für Ezetimib/Atorvastatin ergeben sich auf Basis einer kontinuierlichen Behandlung von täglich einer Filmtablette 365 Behandlungen pro Patient im Jahr.

Rosuvastatin/Ezetimib

Für Kinder und Jugendliche mit HoFH liegt keine Dosierungsempfehlung vor, da keine Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Rosuvastatin/Ezetimib bei Kindern und Jugendlichen vorliegen (13). Aus diesem Grund werden die Angaben zur Dosierung von Rosuvastatin und Ezetimib einzeln für die Kinder und Jugendliche herangezogen. Für die folgenden Berechnungen werden Dosierungen von Rosuvastatin/Ezetimib von 5 mg/10 mg bis 20 mg/10 mg pro Tag herangezogen. Es ergeben sich für Rosuvastatin/Ezetimib auf Basis einer kontinuierlichen Behandlung von täglich einer Filmtablette 365 Behandlungen pro Patient im Jahr.

Ezetimib/Simvastatin

Das Kombinationsprodukt aus Ezetimib und Simvastatin wird in Tablettenform angewendet. Die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen ist von einem Spezialisten einzuleiten. Der empfohlene Dosierungsbereich bei Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren (pubertärer Status: Jungen: Tanner-Stadium II und darüber; Mädchen: mindestens ein Jahr nach der Menarche) beträgt 10 mg/10 mg bis zu maximal 10 mg/40 mg pro Tag, mit einer Anfangsdosis von 10 mg/10 mg pro Tag am Abend (14). Für Ezetimib/Simvastatin ergeben sich bei einer kontinuierlichen Behandlung von täglich einer Filmtablette 365 Behandlungen pro Patient im Jahr.

Evolocumab

Laut Produktinformation beträgt die empfohlene Dosis von Evolocumab bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit HoFH 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen (16). Im vorliegenden Dossier wird die Maximaldosis von 420 mg mit einem Behandlungsmodus von alle vier bis alle zwei Wochen für Kinder ab einem Alter von 10 Jahren für die Berechnungen herangezogen.

Evolocumab ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt und darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch die Anwendung einer einzelnen Patrone mit einem automatischen

Minidosierer. Evolocumab ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde (16).

Ausgehend von einer kontinuierlichen Behandlung mit Evolocumab alle vier bis alle zwei Wochen ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von 52,1 Wochen pro Patient 13,0 Behandlungstage (52,1 Wochen/4 Wochen) bis 26,1 Behandlungstage (52,1 Wochen/2 Wochen) pro Jahr.

LA

Meist werden auch durch die Kombination der maximal verträglichen, aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen lipidsenkenden Therapie bei HoFH-Patienten keine akzeptablen LDL-C-Werte erreicht (18-20). Im Regelfall wird daher die LA zusätzlich als nicht-medikamentöse Behandlungsoption eingesetzt (1, 2, 20-23). In Deutschland wird die LA unter Berücksichtigung der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anlage I für die Behandlung von HoFH-Patienten verordnet (2).

Gemäß dieser Richtlinie kann eine Lipoprotein-Apherese bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden und ist demnach eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung im vorliegenden Anwendungsgebiet (2). Je nach Schweregrad wird die LA wöchentlich für etwa 1,5 bis 3 Stunden ambulant durchgeführt und grundsätzlich für 12 Monate genehmigt, wobei Folgeanträge zur Verlängerung des Therapiezeitraums gestellt werden können. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls (24, 25). Aufgrund der für die HoFH charakteristisch sehr hohen LDL-C-Werte, trotz einer maximal verträglichen medikamentösen lipidsenkenden Therapie, ist oft jedoch mehr als eine LA pro Woche erforderlich (1). Die Häufigkeit der LA-Behandlung bei pädiatrischen HoFH-Patienten in Deutschland liegt zwischen einmal und zweimal pro Woche (3-5, 26). Aus diesem Grund wird für die Obergrenze der Anzahl der LA-Behandlungen pro Patient pro Jahr von zwei LA-Behandlungen pro Woche ausgegangen. Daraus ergeben sich insgesamt pro Patient 52,1 bis 104,2 Behandlungstage pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels ^a				
Evinacumab (Evkeeza [®])	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Einmal pro Monat bis alle 4 Wochen	12-13	
zVT				
Atorvastatin	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	1x täglich	365	
Rosuvastatin		1x täglich	365	
Simvastatin		1x täglich	365	
Pravastatin		1x täglich	365	
Ezetimib		1x täglich	365	
Ezetimib/Atorvastatin ^b		1x täglich	365	
Rosuvastatin/Ezetimib ^b		1x täglich	365	
Ezetimib/Simvastatin ^b		1x täglich	365	
Evolocumab (Repatha [®]) – für Kinder ab 10 Jahren			Alle 4 Wochen bis alle 2 Wochen	13,0-26,1
LA ^c			1x pro Woche bis 2x wöchentlich	52,1-104,2
<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: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.</p> <p>b: Substitutionstherapie, die in der gleichen Dosis wie in der festen Kombination als Einzelkomponenten verabreicht wird.</p> <p>c: Für die Anzahl der Behandlungen für die LA als nicht-medikamentöse zVT wurde die Leitlinie „Standard der therapeutischen Apherese 2019“, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anlage I sowie relevante Fachliteratur herangezogen (1-5).</p>				

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels ^a					
Evinacumab (Evkeeza®)	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind				
		5 Jahre ^b Ø-Gewicht: 20,8 kg	12	Dosierung (einmal pro Monat): 312 mg (\cong 0,9 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 312 mg x 12 = 3.744 mg \cong 10,85 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke
			13	Dosierung (alle 4 Wochen): 312 mg (\cong 0,9 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 312 mg x 13 = 4.056 mg \cong 11,76 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke
	11 Jahre ^b	12	Dosierung (einmal pro	Verbrauch: 564 mg x 12	

	Ø-Gewicht: 37,6 kg		Monat): 564 mg (\cong 1,63 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke)	= 6.768 mg \cong 19,62 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke
		13	Dosierung (alle 4 Wochen): 564 mg (\cong 1,63 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 564 mg x 13 = 7.332 mg \cong 21,25 Durchstechflaschen à 345 mg Wirkstärke
zVT				
Atorvastatin ^c	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	365	Dosierung (täglich): 10 mg bis 80 mg (\cong 1 Tablette à 10 mg Wirkstärke bis 1 Tablette à 80 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 10 mg - 80 mg x 365 = 3.650 mg - 29.200 mg (\cong 365 Tabletten à 10 mg - 80 mg Wirkstärke) \cong 3,65 Packungen mit 100 Tabletten à 10 mg - 80 mg Wirkstärke
Rosuvastatin ^c		365	Dosierung (täglich): 5 mg bis 20 mg (\cong 1 Tablette à 5 mg Wirkstärke bis 1 Tablette à 20 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 5 mg - 20 mg x 365 = 1.825 mg - 7.300 mg (\cong 365 Tabletten à 5 mg - 20 mg Wirkstärke) \cong 3,65 Packungen mit 100 Tabletten à 5 mg - 20 mg Wirkstärke
Simvastatin ^c		365	Dosierung (täglich): 10 mg bis 40 mg (\cong 1 Tablette à 10 mg Wirkstärke bis 1 Tablette à 40 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 10 mg - 40 mg x 365 = 3.650 mg - 14.600 mg (\cong 365 Tabletten à 10 mg - 40 mg Wirkstärke) \cong 3,65 Packungen mit 100 Tabletten à 10 mg - 40 mg Wirkstärke
Pravastatin ^c		365	Dosierung (täglich): 10 mg bis 20 mg (\cong 1 Tablette à 10 mg Wirkstärke bis 1 Tablette à 20 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 10 mg - 20 mg x 365 = 3.650 mg - 7.300 mg (\cong 365 Tabletten à 10 mg - 20 mg Wirkstärke) \cong 3,65 Packungen mit 100 Tabletten à 10 mg - 20 mg Wirkstärke

Ezetimib ^c		365	Dosierung (täglich): 10 mg (\cong 1 Tablette à 10 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 10 mg x 365 = 3.650 mg (\cong 365 Tabletten à 10 mg Wirkstärke) \cong 3,6 Packungen mit 100 Tabletten à 10 mg Wirkstärke
Ezetimib/Atorvastatin ^c		365	Dosierung (täglich): 10 mg/10 mg - 80 mg (\cong 1 Tablette à 10 mg/10 mg bis 1 Tablette à 10 mg/80 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 10 mg/10 mg - 10 mg/80 mg x 365 = 3.650 mg/3.650 mg - 3.650 mg/29.200 mg (\cong 365 Tabletten à 10 mg/10 mg - 10 mg/80 mg Wirkstärke) \cong 3,65 Packungen mit 100 Tabletten à 10 mg/80 mg Wirkstärke
Rosuvastatin/Ezetimib ^c		365	Dosierung (täglich): 5 mg - 20 mg/10 mg (\cong 1 Tablette à 5 mg/10 mg bzw. 1 Tablette à 20 mg/10 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 5 mg/10 mg bzw. 20 mg/10 mg x 365 = 1.825 mg/3.650 mg bzw. 7.300 mg/3.650 mg (\cong 365 Tabletten à 5 mg/10 mg bzw. 20 mg/10 mg Wirkstärke) \cong 3,65 Packungen mit 100 Tabletten à 5 mg/10 mg bzw. 20 mg/10 mg Wirkstärke
Ezetimib/Simvastatin ^c		365	Dosierung (täglich): 10 mg/10-40 mg (\cong 1 Tablette à 10 mg/10 mg bzw. 1 Tablette à 10 mg/40 mg Wirkstärke)	Verbrauch: 1x 10 mg/40 mg bzw. 10 mg/80 mg x 365 = 3.650 mg/3.650 mg bzw. 3.650 mg/14.600 mg (\cong 365 Tabletten à 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/40 mg Wirkstärke) \cong 3,65 Packungen mit 100 Tabletten à 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/40 mg Wirkstärke
Evolocumab (Repatha [®]) – für Kinder ab 10 Jahren ^c		13,0-26,1	Dosierung (alle 4 Wochen bis alle	Verbrauch: 1x 420 mg x 13,0 - 26,1 = 5.460 mg - 10.962 mg (13,0 - 26,1 Patronen à

			2 Wochen): 420 mg (1 Patrone à 420 mg Wirkstärke)	420 mg Wirkstärke) ≈ 13,0 - 26,1 Packungen mit 1 Patrone à 420 mg Wirkstärke
LA ^d		52,1-104,2	1 Behandlung	52,1-104,2 Behandlungen
<p>a: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.</p> <p>b: Für 5-jährige Personen wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 20,8 kg und für 11-jährige Personen ein Durchschnittsgewicht von 37,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen (27).</p> <p>c: Die Minimal- und Maximaldosen wurden der entsprechenden Fachinformation bzw. Produktinformation entnommen (7-13, 15, 16).</p> <p>d: Für die Anzahl der Behandlungen für die LA als nicht-medikamentöse zVT wurde die Leitlinie „Standard der therapeutischen Apherese 2019“, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung Anlage I sowie relevante Fachliteratur herangezogen (1-5).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Jahresverbrauch pro Patient

Für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden die offiziellen Angaben zu den Arzneimitteln in den jeweils aktuell gültigen Produkt- bzw. Fachinformationen herangezogen (6-16). Die Berechnung erfolgte anhand der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße.

Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel, das eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts erfordert, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wird das durchschnittliche Gewicht eines Patienten basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt (27). Gemäß der Produktinformation für das zu bewertende Arzneimittel werden im vorliegenden Anwendungsgebiet Patienten mit HoFH ab einem Alter von 5 Jahren und bis zu einem Alter von 11 Jahren zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes sowie des sich daraus ergebenden Verbrauchs von Evinacumab berücksichtigt (6). Das durchschnittliche Körpergewicht von 5-jährigen Kindern beträgt 20,8 kg und das durchschnittliche Körpergewicht von 11-jährigen Kindern 37,6 kg (27), welches jeweils für die Berechnung des Verbrauchs von Evinacumab zugrunde gelegt wurde.

Evinacumab ist in zwei verschiedenen Wirkstärken zugelassen: eine Durchstechflasche mit 2,3 ml Konzentrat, die 345 mg Evinacumab enthält, sowie eine Durchstechflasche mit 8 ml Konzentrat, die 1.200 mg Evinacumab enthält (6). Evinacumab jedoch nur in Form der zuerst genannten Wirkstärke verfügbar, nämlich eine Durchstechflasche mit 2,3 ml Konzentrat, die 345 mg Evinacumab enthält.

Für die Untergrenze des Verbrauchs von Evinacumab basierend auf 5-jährigen Kindern mit einem Durchschnittsgewicht von 20,8 kg ergibt sich bei der erforderlichen Dosierung von 15 mg pro kg Körpergewicht pro Behandlung ein Verbrauch von Evinacumab von 312 mg ($20,8 \text{ kg} \times 15 \text{ mg}$), welcher 0,9 Durchstechflaschen à 345 mg entspricht ($312 \text{ mg}/345 \text{ mg}$). Bei 12 Behandlungen pro Patient im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 3.744 mg ($312 \text{ mg} \times 12$) bzw. 10,85 Durchstechflaschen à 345 mg ($0,9 \text{ Durchstechflaschen} \times 12$). Bei 13 Behandlungen pro Patient im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 4.056 mg ($312 \text{ mg} \times 13$) bzw. 11,76 Durchstechflaschen à 345 mg ($0,9 \text{ Durchstechflaschen} \times 13$).

Für die Obergrenze des Verbrauchs von Evinacumab basierend auf 11-jährigen Kindern mit einem Durchschnittsgewicht von 37,6 kg ergibt sich bei der erforderlichen Dosierung von 15 mg pro kg Körpergewicht pro Behandlung ein Verbrauch von Evinacumab von 564 mg ($37,6 \text{ kg} \times 15 \text{ mg}$), welcher 1,63 Durchstechflaschen à 345 mg entspricht ($564 \text{ mg}/345 \text{ mg}$). Bei 12 Behandlungen pro Patient im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 6.768 mg ($564 \text{ mg} \times 12$) bzw. 19,62 Durchstechflaschen à 345 mg ($1,63 \text{ Durchstechflaschen} \times 12$). Bei 13 Behandlungen pro Patient im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 7.332 mg ($564 \text{ mg} \times 13$) bzw. 21,25 Durchstechflaschen à 345 mg ($1,63 \text{ Durchstechflaschen} \times 13$).

Da Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zugelassen ist, erhalten die Patienten neben Evinacumab weitere lipidsenkende Therapien, ggf. inkl. LA, die in Tabelle 3-10 gesondert aufgeführt und nachfolgend beschrieben sind. Dabei ist zu beachten, dass der Bedarf an LA bei HoFH-Patienten durch eine Therapie mit Evinacumab ggf. gesenkt werden kann, woraus sich eine potenzielle Verringerung der Anzahl der LA-Behandlungen pro Jahr ergibt.

zVT

Statine

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beinhaltet die zVT eine maximale tolerierte Dosis der medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung. Gemäß den Fachinformationen von Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin und Pravastatin wird daher jeweils eine Dosierungsspanne einschließlich der maximalen Dosis, welche für Kinder vorgesehen ist, für die Darstellung des Jahresverbrauchs zugrunde gelegt (7-10).

Atorvastatin

Die Dosierung von Atorvastatin erfolgt entsprechend der Fachinformation (7). Die Patienten sollen einmal täglich eine Filmtablette à 10 mg bis 80 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Atorvastatin ein Verbrauch von 3.650 mg bis 29.200 mg pro

Patient pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 10 mg bzw. 80 mg Wirkstärke.

Rosuvastatin

Die Dosierung von Rosuvastatin erfolgt entsprechend der Fachinformation (8). Die Patienten sollen täglich eine Filmtablette à 5 mg bis 20 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Rosuvastatin ein Verbrauch von 1.825 mg bis 7.300 mg pro Patient pro Jahr. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 5 mg bzw. 20 mg Wirkstärke.

Simvastatin

Die Dosierung von Simvastatin erfolgt entsprechend der Fachinformation (9). Die Patienten sollen täglich eine Filmtablette à 10 mg bis 40 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Simvastatin ein Verbrauch von 3.650 mg bis 14.600 mg pro Patient pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 10 mg bzw. 40 mg Wirkstärke.

Pravastatin

Die Dosierung von Pravastatin erfolgt entsprechend der Fachinformation (10). Die Patienten sollen einmal täglich eine Filmtablette à 10 mg bis 20 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Pravastatin ein Verbrauch von 3.650 mg bis 7.300 mg pro Patient pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 10 mg bzw. 20 mg Wirkstärke.

Ezetimib

Die Dosierung von Ezetimib erfolgt entsprechend der Fachinformation (11). Die Patienten sollen einmal täglich eine Filmtablette à 10 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Ezetimib ein Verbrauch von 3.650 mg pro Patient pro Jahr. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 10 mg Wirkstärke.

Ezetimib/Atorvastatin

Die Dosierung von Ezetimib/Atorvastatin erfolgt entsprechend der Fachinformation (12). Die Patienten sollen einmal täglich eine Filmtablette à 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Ezetimib/Atorvastatin ein Verbrauch von 3.650 mg/3.650 mg bis 3.650 mg/29.200 mg pro Patient pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/80 mg Wirkstärke.

Rosuvastatin/Ezetimib

Die Dosierung von Rosuvastatin/Ezetimib erfolgt entsprechend der Fachinformation (13). Die Patienten sollen täglich eine Filmtablette à 5 mg/10 mg bis 20 mg/10 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Rosuvastatin/Ezetimib ein Verbrauch von 1.825 mg/3.650 mg bis 7.300 mg/3.650 mg pro Patient pro Jahr. Dies entspricht einem

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 5 mg/10 mg bzw. 20 mg/10 mg Wirkstärke.

Ezetimib/Simvastatin

Die Dosierung von Ezetimib/Simvastatin erfolgt entsprechend der Fachinformation (14). Die Patienten sollen täglich eine Filmtablette à 10 mg/10 mg bis 10 mg/40 mg Wirkstärke einnehmen. Bei 365 Tagesdosen ergibt sich für Ezetimib/Simvastatin ein Verbrauch von 3.650 mg/3.650 mg bis 3.650 mg/14.600 mg pro Patient pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65 Packungen mit 100 Tabletten pro Packung à 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/40 mg Wirkstärke.

Evolocumab

Die Dosierung von Evolocumab erfolgt entsprechend der Fachinformation (16). Die Verabreichung der 420 mg Dosis alle vier bzw. alle zwei Wochen erfolgt durch die Anwendung einer einzelnen Patrone mit einem automatischen Minidosierer. Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit Evolocumab alle vier bis alle zwei Wochen sind bei der Verwendung des automatischen Minidosierers à 420 mg Wirkstärke pro Patient ab einem Alter von 10 Jahren pro Jahr 13,0 bzw. 26,1 Dosen mit insgesamt 5.460 mg bzw. 10.962 mg erforderlich.

LA

Wie oben beschrieben wird die LA bei HoFH-Patienten wöchentlich für etwa 1,5 bis 3 Stunden ambulant durchgeführt und grundsätzlich für 12 Monate genehmigt, wobei Folgeanträge zur Verlängerung des Therapiezeitraums gestellt werden können. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls (24, 25). Aufgrund der für die HoFH charakteristisch sehr hohen LDL-C-Werte und trotz einer maximal verträglichen medikamentösen lipidsenkenden Therapie, ist oft jedoch mehr als eine LA pro Woche erforderlich. Die reguläre Häufigkeit der LA-Behandlungen bei pädiatrischen HoFH-Patienten liegt zwischen einmal und zweimal pro Woche (1, 3-5, 25, 28-30). Aus diesem Grund wird für die Obergrenze der Anzahl der LA-Behandlungen pro Patient pro Jahr von mindestens zwei LA-Behandlungen pro Woche ausgegangen. Daraus ergeben sich insgesamt pro Patient 52,1 bis 104,2 LA-Behandlungen pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels ^b		
Evinacumab (Evkeeza [®])	Eine Durchstechflasche mit 2,3 ml enthält 345 mg Evinacumab (PZN: 18113590) 8.590,32 €	8.098,32 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 490,00 €)
zVT		
Atorvastatin ^c	Eine Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (PZN: 07752878) 100 Tabletten pro Verpackung FB:13,99 €	11,99 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
	Eine Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (PZN: 07753033) 100 Tabletten pro Verpackung FB: 30,45 €	28,45 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Rosuvastatin ^c	Eine Filmtablette enthält 5 mg Rosuvastatin (PZN: 17412066) 100 Tabletten pro Verpackung FB:14,77 €	12,77 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
	Eine Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (PZN: 17412161) 100 Tabletten pro Verpackung FB: 22,99 €	20,99 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Simvastatin ^c	Eine Filmtablette enthält 10 mg Simvastatin (PZN: 01970491)	11,99 €

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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	100 Tabletten pro Verpackung FB: 13,99 €	(Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
	Eine Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin (PZN: 04105144) 100 Tabletten pro Verpackung FB: 21,71 €	19,71 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Pravastatin ^c	Eine Filmtablette enthält 10 mg Pravastatin (PZN: 03417901) 100 Tabletten pro Verpackung FB: 14,77 €	12,77 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
	Eine Filmtablette enthält 20 mg Pravastatin (PZN: 03417976) 100 Tabletten pro Verpackung FB: 16,95 €	14,95 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Ezetimib ^c	Eine Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib (PZN: 13828924) 100 Tabletten pro Verpackung FB: 34,08 €	32,08 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Ezetimib/Atorvastatin ^c	Eine Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib/10 mg Atorvastatin (PZN: 17244663) 100 Tabletten pro Verpackung FB:73,45 €	71,45 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
	Eine Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib/80 mg Atorvastatin (PZN: 17244746) 100 Tabletten pro Verpackung FB:74,95 €	72,95 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Rosuvastatin/Ezetimib ^c	Eine Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib/5 mg Rosuvastatin (PZN: 16388578) 100 Tabletten pro Verpackung FB:73,64 €	71,64 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
	Eine Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib/20 mg Rosuvastatin (PZN: 16388615)	72,71 €

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

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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	100 Tabletten pro Verpackung FB:74,71 €	(Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Ezetimib/Simvastatin ^c	Eine Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib/10 mg Simvastatin (PZN: 13592054) 100 Tabletten pro Verpackung FB:73,51 €	71,51 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
	Eine Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib/40 mg Simvastatin (PZN: 13592120) 100 Tabletten pro Verpackung FB:74,41 €	72,41 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € weitere gesetzliche Rabatte entfallen)
Evolocumab (Repatha®) – für Kinder ab 10 Jahren	Repatha 420 mg ILO i.e.Patrone+autom.Minidosierer (PZN: 12397126) 1 ILO i.e.Patrone+autom.Minidosierer pro Verpackung 478,80 €	450,92 € (Gesetzlicher Apothekenabschlag: 2,00 € Herstellerrabatt nach § 130a SGB V: 25,88 €)
LA ^d	Sachkosten pro LA-Sitzung	Sachkostenpauschale LA: 869,20 € - 1.278,23 €
<p>a: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2024) gelisteten Preise.</p> <p>b: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.</p> <p>c: Bei den Präparaten handelt es sich um festbetragsgeregelte Produkte gemäß Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2024).</p> <p>d: Die Angabe zur Spanne der Sachkostenpauschale erfolgt in Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu Evolocumab (24, 25). Außerdem fällt als zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine Zusatzpauschale auf Basis der aktuell gültigen Fassung des EBM (Stand: 1. Quartal 2024) (31) an.</p>		

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

In der Tabelle 3-11 werden die Kosten je Packung gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 02. Januar 2024 dargestellt. Dabei wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung herangezogen. Für die Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln wurde jeweils der Festbetrag herangezogen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind (32-34):

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate);
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V);
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) (Generikarabatt);
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels

Der Apothekenabgabepreis für eine Durchstechflasche mit 2,3 ml Konzentrat mit 345 mg Evinacumab (Evkeeza®) beträgt 8590,32 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € und des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 490,00 € ergeben sich Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 8.098,32 €.

Da Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zugelassen ist, erhalten die Patienten neben Evinacumab weitere lipidsenkende Therapien, ggf. inkl. LA, deren Kosten in Tabelle 3-11 gesondert aufgeführt und nachfolgend beschrieben sind.

zVT

Statine

Atorvastatin

Gemäß der Fachinformation von Atorvastatin enthält eine Filmtablette 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin (7). Wie oben beschrieben wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nur die Wirkstärken von 10 mg und 80 mg verwendet. Eine Packung enthält 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 10 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 13,99 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Atorvastatin mit einer Wirkstärke von 10 mg Kosten von 11,99 €. Für die Wirkstärke von 80 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 30,45 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Atorvastatin mit einer Wirkstärke von 80 mg Kosten von 28,45 €.

Rosuvastatin

Gemäß der Fachinformation von Rosuvastatin enthält eine Filmtablette entweder 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg Rosuvastatin (8). Wie oben beschrieben wurden für die Berechnung der

Jahrestherapiekosten nur die Wirkstärken von 5 mg und 20 mg verwendet. Eine Packung enthält jeweils 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 5 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 14,77 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Rosuvastatin mit einer Wirkstärke von 5 mg Kosten von 12,77 €. Für die Wirkstärke von 20 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 22,99 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Rosuvastatin mit einer Wirkstärke von 20 mg Kosten von 20,99 €.

Simvastatin

Gemäß der Fachinformation von Simvastatin enthält eine Filmtablette entweder 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg oder 80 mg Simvastatin (9). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden nur die Wirkstärken von 10 mg und 40 mg verwendet. Eine Packung enthält jeweils 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 10 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 13,99 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Simvastatin mit einer Wirkstärke von 5 mg Kosten von 11,99 €. Für die Wirkstärke von 40 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 21,71 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Simvastatin mit einer Wirkstärke von 40 mg Kosten von 19,71 €.

Pravastatin

Gemäß der Fachinformation von Pravastatin enthält eine Filmtablette entweder 10 mg, 20 mg, 30 mg oder 40 mg Pravastatin. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden nur die Wirkstärken von 10 mg und 20 mg verwendet, da für Kinder eine Dosis von 10 mg bis 20 mg einmal täglich empfohlen wird (10). Eine Packung enthält jeweils 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 10 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 14,77 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Pravastatin mit einer Wirkstärke von 10 mg Kosten von 12,77 €. Für die Wirkstärke von 20 mg liegt der Festbetrag (Stufe II) laut Lauer-Taxe bei 16,95 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Pravastatin mit einer Wirkstärke von 20 mg Kosten von 14,95 €.

Ezetimib

Gemäß der Fachinformation von Ezetimib enthält eine Filmtablette 10 mg Ezetimib (11). Eine Packung enthält 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 10 mg liegt der Festbetrag (Stufe I) laut Lauer-Taxe bei 34,08 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Ezetimib mit einer Wirkstärke von 10 mg Kosten von 32,08 €.

Ezetimib/Atorvastatin

Gemäß der Fachinformation von Ezetimib/Atorvastatin enthält eine Filmtablette 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Ezetimib/Atorvastatin (12). Für die Berechnung

der Jahrestherapiekosten wurden nur die Wirkstärken von 10 mg/10 mg und 10 mg/80 mg verwendet. Eine Packung enthält 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 10 mg/10 mg liegt der Festbetrag (Stufe III) laut Lauer-Taxe bei 73,45 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Ezetimib/Atorvastatin mit einer Wirkstärke von 10 mg/10 mg Kosten von 71,45 €. Für die Wirkstärke von 10 mg/80 mg liegt der Festbetrag (Stufe III) laut Lauer-Taxe bei 74,95 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Ezetimib/Atorvastatin mit einer Wirkstärke von 10 mg/80 mg Kosten von 72,95 €.

Rosuvastatin/Ezetimib

Gemäß der Fachinformation von Rosuvastatin/Ezetimib enthält eine Filmtablette entweder 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 10 mg/ 20 mg oder 10 mg/40 mg Rosuvastatin/Ezetimib (13). Wie oben beschrieben wurden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nur die Wirkstärken von 10 mg/5 mg und 10 mg/20 mg verwendet. Eine Packung enthält jeweils 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 10 mg/5 mg liegt der Festbetrag (Stufe III) laut Lauer-Taxe bei 73,64 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Rosuvastatin/Ezetimib mit einer Wirkstärke von 10 mg/5 mg Kosten von 71,64 €. Für die Wirkstärke von 10 mg/20 mg liegt der Festbetrag (Stufe III) laut Lauer-Taxe bei 74,71 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Rosuvastatin/Ezetimib mit einer Wirkstärke von 10 mg/20 mg Kosten von 72,71 €.

Ezetimib/Simvastatin

Gemäß der Fachinformation von Ezetimib/Simvastatin enthält eine Filmtablette entweder 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, oder 10 mg/80 mg Ezetimib/Simvastatin (14). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden nur die Wirkstärken von 10 mg/10 mg und 10 mg/40 mg verwendet. Eine Packung enthält jeweils 100 Tabletten. Für die Wirkstärke von 10 mg/10 mg liegt der Festbetrag (Stufe III) laut Lauer-Taxe bei 73,51 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Simvastatin mit einer Wirkstärke von 10 mg/10 mg Kosten von 71,51 €. Für die Wirkstärke von 10 mg/40 mg liegt der Festbetrag (Stufe III) laut Lauer-Taxe bei 74,41 €. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € (weitere gesetzliche Rabatte entfallen) ergeben sich für eine Packung mit 100 Tabletten Ezetimib/Simvastatin mit einer Wirkstärke von 10 mg/40 mg Kosten von 72,41 €.

Evolocumab

Gemäß der Produktinformation von Repatha® ist das Arzneimittel in zwei verschiedenen Wirkstärken verfügbar. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde nur die entsprechende Maximaldosis mit einer Wirkstärke von 420 mg verwendet. Eine Injektionslösung enthält 420 mg Evolocumab in einer Patrone (16). Gemäß Lauer-Taxe beträgt der Apothekenabgabepreis für Repatha® 478,80 € für eine Wirkstärke von 420 mg in einer Patrone. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 2,00 € und des

Herstellerrabatts nach § 130a SGB V von 25,88 € ergeben sich Kosten von 450,92 € für eine Packung mit einer Wirkstärke von 420 mg.

LA

Die Kosten für die Durchführung einer LA setzen sich zusammen aus einer Sachkostenpauschale und einer Zusatzpauschale gemäß EBM-Katalog (Stand: 1. Quartal 2024) (31). Die Kostenpauschalen für eine LA unterscheiden sich zwischen den einzelnen KVen der Bundesländer, sodass für die LA eine Spanne der Kostenpauschalen angegeben wird. Die Spanne der Sachkostenpauschale wurde aus dem G-BA-Beschluss zu Evolocumab (24, 25) übernommen und reicht von 869,20 € bis zu 1.278,23 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels ^a				
Evinacumab (Evkeeza®)	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^b	1	12-13
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten ^b	1	12-13
zVT				
Atorvastatin	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Leberfunktionstest ^b	1 x pro Quartal	4
Rosuvastatin		Beurteilung Nierenfunktion ^{b,c}	1 x pro Quartal	4
Simvastatin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ^b	-	-
Pravastatin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ^b	-	-
Ezetimib		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ^b	-	-
Ezetimib/Atorvastatin		Leberfunktionstest ^b	1 x pro Quartal	4
Rosuvastatin/Ezetimib		Beurteilung Nierenfunktion ^{b,c}	1 x pro Quartal	4
Ezetimib/Simvastatin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ^b	-	-
Evolocumab (Repatha®) – für Kinder ab 10 Jahren		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen ^b	-	-
LA		Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese	1 x pro Behandlung	52,1-104,2
<p>a: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.</p> <p>b: Es wird für alle Therapieoptionen davon ausgegangen, dass, wie in der europäischen Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien vorgegeben, vor Beginn und während der Therapie regelmäßig (alle</p>				

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
8 Wochen bis 1 x pro Jahr) der Lipidspiegel bestimmt wird (19). Aus diesem Grund wird diese Leistung nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet. c: Zutreffend für eine Rosuvastatin-Therapie in einer Dosierung von 40 mg.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden den Produkt- bzw. Fachinformationen entnommen (6-16).

Eine regelmäßige Kontrolluntersuchung der Lipidwerte unter Therapie wird gemäß der europäischen Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämie im Anwendungsgebiet HoFH als reguläre Leistung erachtet (19). Aus diesem Grund wurde diese Untersuchung unabhängig von der Therapieoption nicht als zusätzliche GKV-Leistung aufgeführt.

Es wurden die zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend den Fachinformationen berücksichtigt, die während einer dauerhaften Behandlung durchgeführt werden sollten.

Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels

Für eine Therapie mit Evinacumab ist pro Behandlung eine zusätzliche GKV-Leistung in Form des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß GKV-Hilfstaxe Anlage 3 Teil 2 notwendig (35). Zusätzlich erfolgt die Anwendung von Evinacumab als intravasale Infusionstherapie mit einem monoklonalen Antikörperpräparat, die gemäß EBM GOP 02101 ebenfalls eine von der GKV zu erbringende Leistung darstellt (31).

Da Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zugelassen ist, erhalten die Patienten neben Evinacumab weitere lipidsenkende Therapien, ggf. inkl. LA, für die zusätzliche GKV-Leistungen in Tabelle 3-12 gesondert aufgeführt und nachfolgend beschrieben sind.

zVT

Statine

Bei einer Therapie mit Atorvastatin werden gemäß Fachinformation weitere GKV-Leistungen in Form von regelmäßigen Leberfunktionstests notwendig (7). Für eine Therapie mit Rosuvastatin in einer Dosierung von 40 mg ist zudem gemäß Fachinformation regelmäßig die Durchführung eines Nierenfunktionstest angezeigt (8). Bei einer regelmäßigen Durchführung

der entsprechenden Leistungen wird während einer dauerhaften Therapie von einer Behandlung pro Quartal und damit von insgesamt vier Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Simvastatin und Pravastatin werden laut Fachinformation keine weiteren GKV-Leistungen notwendig (9, 10).

Ezetimib

Für Ezetimib werden laut Fachinformation keine weiteren GKV-Leistungen notwendig (11).

Ezetimib/Atorvastatin

Bei einer Therapie mit Ezetimib/Atorvastatin werden gemäß Fachinformation weitere GKV-Leistungen in Form von regelmäßigen Leberfunktionstests notwendig (12).

Rosuvastatin/Ezetimib

Für eine Therapie mit Rosuvastatin/Ezetimib in einer Dosierung von 40 mg kann gemäß Fachinformation regelmäßig die Durchführung eines Nierenfunktionstest angezeigt sein (13). Bei einer regelmäßigen Durchführung der entsprechenden Leistungen wird während einer dauerhaften Therapie von einer Behandlung pro Quartal und damit von insgesamt vier Behandlungen pro Jahr ausgegangen.

Ezetimib/Simvastatin

Bei Ezetimib/Simvastatin werden laut Fachinformation keine weiteren GKV-Leistungen notwendig (14).

Evolocumab

Für Evolocumab werden laut Produkt- und Fachinformation keine weiteren GKV-Leistungen notwendig (16).

LA

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen für die LA wurden der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung entnommen. Patienten, die eine LA erhalten, müssen vor Therapiebeginn einmalig angiologisch und kardiologisch beurteilt werden (2). Da wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben in Deutschland fast alle HoFH-Patienten eine LA benötigen und die Patienten gemäß der Produktinformation vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten sollen, ist im hier vorliegenden Anwendungsgebiet davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten zum Behandlungsbeginn mit Evinacumab bereits LA erhält. Daher sind die einmalig vor Beginn einer LA-Behandlung für eine angiologische und kardiologische Beurteilung notwendigen GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Pro Behandlung fällt eine Zusatzpauschale zur ärztlichen Betreuung an, die im EBM unter GOP 13620 gelistet ist (31).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels ^c	
Evinacumab (Evkeeza[®])	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 der Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM: 02101)	19,69 €
zVT	
Atorvastatin und Rosuvastatin bzw. Ezetimib/Atorvastatin und Rosuvastatin/Ezetimib	
Leberfunktionstest <ul style="list-style-type: none"> Alkalische Phosphatase: 0,25 € (EBM: 32068) Gesamt-Bilirubin: 0,25 € (EBM: 32058) Gamma-Glutamyl-Transferase: 0,25 € (EBM: 32071) Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase (GOT/AST): 0,25 € (EBM: 32069) Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase (GPT/ALT): 0,25 € (EBM: 32070) 	1,25 €
Nierenfunktionstest <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der endogenen Kreatininclearance (EBM: 32124) 	0,80 €
LA	
Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese (EBM: 13620)	17,78 €
<p>a: Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2024 (31).</p> <p>b: Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (Hilfstaxe) entnommen (35).</p> <p>c: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels

Die für eine Therapie mit Evinacumab pro Behandlung zusätzlich notwendige GKV-Leistung für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß GKV-Hilfstaxe Anlage 3 Teil 2 mit 71,00 € zu vergüten (35). Die für die Anwendung von

Evinacumab notwendige Infusion ist gemäß EBM-Katalog GOP 02101 mit 19,69 € zu vergüten (31).

Da Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zugelassen ist, erhalten die Patienten neben Evinacumab weitere lipidsenkende Therapien, ggf. inkl. LA, für die die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Tabelle 3-13 gesondert aufgeführt und nachfolgend beschrieben sind.

zVT

Die für die Therapie mit Atorvastatin bzw. Ezetimib/Atorvastatin notwendige GKV-Leistung eines Leberfunktionstests setzt sich aus 5 GOP des EBM-Kataloges zusammen, welche mit 0,25 €, also insgesamt mit 1,25 € pro Untersuchung zu vergüten sind. Die Vergütung des für eine Therapie mit 40 mg Rosuvastatin bzw. 10 mg/40 mg Rosuvastatin/Ezetimib notwendigen Nierenfunktionstests beträgt laut EBM-Katalog GOP 32124 0,80 € pro Untersuchung (31).

Wie oben beschrieben sind die einmalig vor Beginn einer LA-Behandlung für eine angiologische und kardiologische Beurteilung notwendigen GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen. Pro LA-Behandlung fällt eine Zusatzpauschale zur ärztlichen Betreuung von 17,78 € an, die im EBM unter GOP 13620 gelistet ist (31).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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 ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels ^c			
Evinacumab (Evkeeza [®])	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	12-13 x 71,00 € = 852,00 € - 923,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	12-13 x 19,69 € = 236,28 € - 255,97 €
zVT			

Atorvastatin	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Leberfunktionstest	4 x 1,25 € = 5,00 €
Rosuvastatin		Beurteilung Nierenfunktion	4 x 0,80 € = 3,20 €
Simvastatin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Ezetimib		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Ezetimib/Atorvastatin		Leberfunktionstest	4 x 1,25 € = 5,00 €
Rosuvastatin/Ezetimib		Beurteilung Nierenfunktion	4 x 0,80 € = 3,20 €
Ezetimib/Simvastatin		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
Evolocumab (Repatha®) – für Kinder ab 10 Jahren		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-
LA		Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese	52,1-104,2 x 17,78 € = 926,34 € - 1.852,68 €

a: Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2024 (31).

b: Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (Hilfstaxe) entnommen (35).

c: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: 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 € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Evinacumab als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels^c					
Evinacumab (Evkeeza®)	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind				
		5 Jahre ^d Ø-Gewicht: 20,8 kg	Kosten für 12 Behandlungen: 87.884,38 €	852,00 €	236,28 €
		Kosten für 13 Behandlungen: 95.208,08 €	923,00 €	255,97 €	96.387,05 €
	11 Jahre ^d Ø-Gewicht: 37,6 kg	Kosten für 12 Behandlungen: 158.867,91 €	852,00 €	236,28 €	159.956,19 €
		Kosten für 13 Behandlungen: 172.106,91 €	923,00 €	255,97 €	173.285,88 €
	zVT				
Atorvastatin	Patienten mit HoFH, deren medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Kosten für 365 Behandlungen: 43,76 € - 103,84 €	Leberfunktionstest: 5,00 €	-	48,76 € - 108,84 €
Rosuvastatin		Kosten für 365 Behandlungen: 46,61 € - 76,61 €	Beurteilung Nierenfunktion: 3,20 €	-	49,81 € - 79,81 €
Simvastatin		Kosten für 365 Behandlungen: 43,76 € - 71,94 €	-	-	43,76 € - 71,94 €
Pravastatin		Kosten für 365 Behandlungen:	-	-	46,61 € - 54,57 €

		46,61 € - 54,57 €			
Ezetimib		Kosten für 365 Behandlungen: 117,09 €	-	-	117,09 €
Ezetimib/Atorvastatin		Kosten für 365 Behandlungen: 260,79 € - 266,27 €	Leber- funktionstest: 5,00 €	-	265,79 € - 271,27 €
Rosuvastatin/ Ezetimib		Kosten für 365 Behandlungen: 261,49 € - 265,39 €	Beurteilung Nierenfunktion: 3,20 €	-	264,69 € - 268,59 €
Ezetimib/Simvastatin		Kosten für 365 Behandlungen: 261,01 € - 264,30 €	-	-	261,01 € - 264,30 €
Evolocumab (Repatha®) – für Kinder ab 10 Jahren		Kosten für 26,1 Behandlungen: 5.861,93 € - 11.768,95 €	-	-	5.861,93 € - 11.768,95 €
LA		Sachkosten für 52,1-104,2 Behandlungen: 45.285,32 € - 133.191,57 €	Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese: 926,34 € - 1.852,68 €	-	46.211,66 € - 135.044,24 €
<p>Quellen: (36)</p> <p>a: Die Kosten und die EBM-Ziffern der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2024 (31).</p> <p>b: Die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (Hilfstaxe) entnommen (35).</p> <p>c: Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, umfasst die Zielpopulation von Evinacumab ausschließlich Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LA.</p> <p>d: Für 5-jährige Personen wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 20,8 kg und für 11-jährige Personen ein Durchschnittsgewicht von 37,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen (27).</p>					

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.

Evinacumab (Evkeeza®) wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des LDL-C-Spiegels zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 5 Jahren und bis zu einem Alter von 11 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Aktuelle Versorgungssituation

Bevor eine Therapie mit Evinacumab begonnen wird, sollte ein Patient gemäß Produktinformation bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C-Spiegels erhalten (6). Da jedoch, wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, trotz einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie, welche sowohl medikamentöse Therapien als auch LA enthalten kann, HoFH-Patienten die Behandlungsziele zur Senkung des LDL-C-Spiegels regelhaft nicht erreichen, ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten in der Zielpopulation von Evinacumab in Deutschland eine Therapie mit Evinacumab erhalten wird.

Patientenpräferenzen

Da HoFH-Patienten in Deutschland, wie oben beschrieben, in der Regel bereits eine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie inkl. LA erhalten und dennoch nicht die Behandlungsziele in Bezug auf das Ausmaß der LDL-C-Reduktion erreichen und aktuell in Deutschland neben Evinacumab keine weiteren alternativen Therapien zur Lipidsenkung zur Verfügung stehen, spielen Patientenpräferenzen zur Beurteilung der Versorgungsanteile von Evinacumab eine untergeordnete Rolle. Eine Therapie mit Evinacumab, welche einmal pro Monat bis alle 4 Wochen über 60 Minuten infundiert wird und sich als sehr gut verträglich erwiesen hat (6), würde von Patienten jedoch vermutlich der belastenden LA-Therapie vorgezogen werden (siehe Abschnitt 3.2.2), falls medizinisch die Möglichkeit einer Auswahl zwischen beiden Therapieformen besteht.

Kontraindikationen

Gemäß der Produktinformation ist bei Überempfindlichkeit gegenüber Evinacumab oder einen der Hilfsstoffe (Prolin, Arginin-Hydrochlorid, Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Histidin) eine Therapie mit Evinacumab kontraindiziert. Es wurden im Zusammenhang mit Evinacumab Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und Infusionsreaktionen berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwerer Infusionsreaktionen muss die Behandlung mit Evinacumab abgebrochen und der Patient nach dem Behandlungsstandard behandelt und überwacht werden, bis die Anzeichen oder Symptome abgeklungen sind (6). In der dreiphasigen, einarmigen Open-Label-Studie (R1500-CL-17100) kam es jedoch zu keinem Abbruch der Therapie mit Evinacumab im Zusammenhang mit

Überempfindlichkeitsreaktionen (17). Insgesamt ist daher keine wesentliche Verringerung der zu erwartenden Versorgungsanteile auf Basis der beschriebenen Kontraindikationen zu erwarten.

Therapieabbrüche

Während der gesamten Effektivitäts-, Sicherheits- und Pharmakokinetik-Studie von Evkeeza für pädiatrische Patienten (R1500-CL-17100) kam es zu keinem Abbruch der Behandlung (17). Demnach ist für eine Therapie mit Evinacumab eine sehr niedrige Abbruchrate zu erwarten und von nicht relevanten Auswirkungen aufgrund von Therapieabbrüchen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil auszugehen.

Besondere Patientengruppen

Für bestimmte Patientenpopulationen liegen Einschränkungen für eine Therapie mit Evinacumab im vorliegenden Anwendungsgebiet vor: Für Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung mit Evinacumab vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper die Plazentaschranke überwinden können; Evinacumab kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Evinacumab kann fötale Schädigungen hervorrufen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, und es wird während der Schwangerschaft oder für gebärfähige Frauen, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, ausschließlich dann empfohlen, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt (6).

Außerdem ist nicht bekannt, ob Evinacumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und dass deren Konzentration bald kurz danach auf ein niedriges Niveau sinkt; ein Risiko für den gestillten Säugling kann deshalb während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Sofern klinisch erforderlich, könnte Evinacumab anschließend während der Stillzeit angewendet werden (6).

Auf Basis dieser besonderen Patientenpopulationen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet B keine Reduktion des Versorgungsanteils zu erwarten.

Versorgungsbereich

Evinacumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet und überwacht werden. Die Verabreichung erfolgt ausschließlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten (6). Die Behandlung mit Evinacumab ist auf Basis der vorliegenden Informationen hauptsächlich im ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

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.

Durch die Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile durch die oben genannten Faktoren ergeben sich keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

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.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Evinacumab und der zVT basieren jeweils auf den aktuell gültigen Produkt- oder Fachinformationen (6-16).

Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5

Die Berechnung der Kosten wurde in Microsoft Excel unter Verwendung der exakten Zahlen durchgeführt (36). Zur vereinfachten Darstellung im Dossier wurden die Zahlen mit zwei Nachkommastellen angegeben. In der zugrunde liegenden Excel-Berechnung werden die Zahlen ebenfalls mit zwei Nachkommastellen dargestellt.

Die Darstellungen der Arzneimittelkosten basieren auf den aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe zum 02. Januar 2024. Dabei wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte berücksichtigt (32-34). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1a SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 02. Januar 2024 gelistete Wert von 2,00 € zugrunde gelegt. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde entsprechend den Angaben in der Modulvorlage der Festbetrag herangezogen.

Die Art und Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der jeweiligen Produkt- oder Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen (6-16). Die Beschreibungen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und der sonstigen GKV-Leistungen erfolgte anhand der aktuell gültigen Fassung des EBM (Stand: 1. Quartal 2024) (31) und der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der AM-PreisV (35).

Abschnitt 3.3.6

Die Angaben zu Versorgungsanteilen basieren auf einschlägiger Fachliteratur für das vorliegende Anwendungsgebiet sowie auf Informationen aus der aktuell gültigen Produktinformation von Evinacumab (6) und dem Studienbericht der Studie R1500-CL-17100 (17).

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. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), Stand: 05.08.2022.
3. Klaus G, Taylan C, Buscher R, Schmitt CP, Pape L, Oh J, et al. Multimodal lipid-lowering treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia-target attainment requires further increase of intensity. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(7):199-208.
4. Taylan C, Driemeyer J, Schmitt CP, Pape L, Buscher R, Galiano M, et al. Cardiovascular Outcome of Pediatric Patients With Bi-Allelic (Homozygous) Familial Hypercholesterolemia Before and After Initiation of Multimodal Lipid Lowering Therapy Including Lipoprotein Apheresis. *Am J Cardiol.* 2020;136:38-48.
5. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(9):652-61.
6. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.
7. 1A Pharma. Atorvastatin - Fachinformation, Stand: Oktober 2020.
8. 1A Pharma. Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.
9. 1A Pharma. Simvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.
10. 1A Pharma. Pravastatin - Fachinformation, Stand: Mai 2018.
11. 1A Pharma. Ezetimib -Fachinformation, Stand: Februar 2022.
12. ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Ezetimib-Atorvastatin - Fachinformation, Stand: 20.10.2021.
13. ELPEN Pharmaceutical Co. Inc. Ezetimib-Rosuvastatin - Fachinformation, Stand: 13.03.2022.
14. 1A Pharma. Ezetimib-Simvastatin - Fachinformation, Stand: Februar 2022.

15. Cheplapharm Arzneimittel GmbH. Colestyramin - Fachinformation, Stand: Februar 2023.
16. European Medicines Agency. Repatha® EPAR-Produktinformation, Stand: 15.06.2022.
17. Regeneron Pharmaceuticals I. R1500-CL-17100 FINAL CLINICAL STUDY REPORT - A Three-Part, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics of Evinacumab in Pediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. 2023.
18. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2014;35(32):2146-57.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
20. Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(8):739-51.
21. Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):bvaa122.
22. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):519-26.
23. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317-21.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Evolocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse), Stand: 09.03.2016.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). TrG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
26. Taylan C, Schlune A, Meissner T, Azukaitis K, Udink Ten Cate FE, Weber LT. Disease control via intensified lipoprotein apheresis in three siblings with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1303-10.
27. Statistisches Bundesamt (Destatis). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Stand: 23.10.2022.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre), Stand: 16.06.2022.
29. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Standard der Therapeutischen Apherese 2023. 2023.

30. Schettler V. Persönliche Korrespondenz mit Prof. Dr. Schettler zu Apherese-Folgeanträgen. 2023.
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2023.
32. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV), Stand: 09.12.2020.
33. Verbraucherschutz BfJu. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 130 Rabatt. . 2022.
34. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2022.
35. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen, Stand: 01.03.2022.
36. Ultragenyx Germany GmbH. Daten und Berechnungen für den Verbrauch und die Kosten der Therapien für die GKV (5-11 Jahre). 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.

Die folgenden Informationen wurden der Produktinformation zu Evinacumab entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die HoFH-Diagnose wird durch genetische Tests oder das Erfüllen der folgenden klinischen Kriterien gestellt: Vorgeschichte von nicht behandeltem Gesamtcholesterin (total cholesterol, TC) > 500 mg/dl (13 mmol/l) zusammen mit Xanthom vor dem Alter von 10 Jahren oder Nachweis von TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) bei beiden Eltern. Patienten werden ungeachtet des Mutationsstatus behandelt.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Behandlung mit Evinacumab soll von einem in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung ungeöffneter Durchstechflaschen:

- Im Kühlschrank lagern.
- Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nicht einfrieren.
- Nicht schütteln.
- Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Etwaige nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung dürfen nicht wiederverwendet werden. Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Evkeeza wird angewendet als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur Senkung des Spiegels des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). Vor Behandlungsbeginn mit Evinacumab soll der Patient bereits ein optimales Regime zur Senkung des LDL-C erhalten. Evkeeza kann ungeachtet einer Lipoprotein-Apherese verabreicht werden.

Evkeeza wird ausschließlich zur intravenösen Infusion angewendet.

Zubereitung der Lösung:

Evkeeza ist nur als Produkt zur einmaligen Anwendung erhältlich. Während der Zubereitung und Rekonstitution müssen strenge aseptische Verfahren angewendet werden.

- Vor der Verabreichung das Arzneimittel visuell auf Trübung, Verfärbung oder Partikel überprüfen.
- Die Durchstechflasche entsorgen, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Das basierend auf dem Gewicht des Patienten erforderliche Volumen Evinacumab aus der/den Durchstechflasche(n) aufziehen und für die Infusion in einen Beutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) für Infusionszwecke überführen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die endgültige Konzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,5 mg/ml bis 20 mg/ml betragen.
- Die Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht verwendete Restmengen in der Durchstechflasche entsorgen.

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

Nach Verdünnung:

Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung unverzüglich verabreicht werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verabreicht wird, kann sie vorübergehend aufbewahrt werden, entweder:

- gekühlt bei 2 °C bis 8 °C ab der Zubereitung der Infusion bis zum Ende der Infusion für maximal 24 Stunden;

oder

- bei Raumtemperatur bis 25 °C ab der Zubereitung der Infusion bis zum Ende der Infusion für maximal 6 Stunden.

Anwendung:

- Wenn die Lösung gekühlt aufbewahrt wurde, diese vor der Verabreichung Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen lassen.
- Evinacumab sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten mittels intravenöser Infusion durch einen intravenösen Zugang mit einem sterilen 0,2-µm- oder 5-µm-Inline- oder Add-on-Filter verabreicht werden. Evinacumab nicht als intravenöse Schnellinjektion oder Bolus verabreichen.
- Evinacumab nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreichen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt monatlich (alle 4 Wochen) 15 mg/kg, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten.

Dosisanpassungen

Bei den unten aufgeführten besonderen Patientengruppen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wird eine Dosis verpasst, sollte sie so bald wie möglich verabreicht werden. Danach sollte Evinacumab monatlich nach dem Datum der letzten Dosis verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evkeeza bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Prolin, Arginin-Hydrochlorid, Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Histidin und Wasser für Injektionszwecke).

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

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

Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen

Im Zusammenhang mit Evinacumab wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, und Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwerer Infusionsreaktionen muss die Behandlung mit Evinacumab abgebrochen und der Patient nach dem Behandlungsstandard behandelt und überwacht werden, bis die Anzeichen oder Symptome abgeklungen sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wurden keine Wechselwirkungsmechanismen zwischen Evinacumab und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln beobachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Gebärfähige Frauen***

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Evinacumab und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Evinacumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von schwangeren Frauen mit Evinacumab vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation). Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper die Plazentaschranke überwinden können; Evinacumab kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Evinacumab kann fötale Schädigungen hervorrufen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, und es wird während der Schwangerschaft oder für gebärfähige Frauen, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, ausschließlich

dann empfohlen, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evinacumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und dass deren Konzentration bald kurz danach auf ein niedriges Niveau sinkt; ein Risiko für den gestillten Säugling kann deshalb während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Sofern klinisch erforderlich, könnte Evinacumab anschließend während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine Daten zur Wirkung von Evinacumab auf die menschliche Fertilität verfügbar. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf schädliche Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B, Punkt C und Punkt E) der EPAR-Produktinformation entnommen (2).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

E. Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorisation safety study, PASS): Zur Bewertung der langfristigen Sicherheitsergebnisse von Evinacumab bei Patienten mit HoFH, die ≥ 12 Jahre alt sind und mit Evinacumab behandelt wurden, sowie Bewertung der Häufigkeit und Ergebnisse einer Schwangerschaft bei weiblichen Patienten mit HoFH, die mit Evinacumab behandelt wurden, und zur Bewertung des Atheroskleroseprozesses im Zeitverlauf bei Patienten mit HoFH, die mit Evinacumab behandelt werden und die kardialer Bildgebung unterzogen werden, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Studie auf Basis von Daten aus einem Register von Patienten mit HoFH durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.

Jährliche Studienberichte werden mit der jährlichen Neubewertung vorgelegt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (2).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risiko-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden der Zusammenfassung des Risk-Management-Plans zu Evinacumab entnommen (1).

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung ist in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryofetale Toxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Für gebärfähige Frauen wird die Empfehlung ausgesprochen, während der Behandlung mit Evinacumab und bis mind. 5 Monate nach der letzten Dosis Evinacumab eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3 der Produktinformation, Abschnitt 2 der Packungsbeilage).</p> <p>Evinacumab unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht. Die Behandlung mit Evinacumab soll von einem in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Studie UX858-CL401 zur Langzeit-Sicherheit</p> <p>Ein Überblick über den Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung (post-authorisation development plan) ist in Abschnitt II C der Zusammenfassung des RMP dargestellt.</p>
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie UX858-CL401 zur Langzeit-Sicherheit</p> <p>Ein Überblick über den Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung (post-authorisation development plan) ist in Abschnitt II C der Zusammenfassung des RMP dargestellt.</p>
Verwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Für gebärfähige Frauen wird die Empfehlung ausgesprochen, während der Behandlung mit Evinacumab und bis mind. 5 Monate nach der letzten Dosis Evinacumab eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3 der Produktinformation, Abschnitt 2 der Packungsbeilage).</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Evinacumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG-Antikörper in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und dass deren Konzentration bald kurz danach auf ein niedriges Niveau sinkt; ein Risiko für den gestillten Säugling kann deshalb während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p> <p>Es ist zu beachten, dass Informationen zur Schwangerschaft in der geplanten Studie zur Langzeit-Sicherheit ausgewertet werden, um das potenzielle Risiko einer embryofetalen Toxizität zu bewerten.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Sofern klinisch erforderlich, könnte Evinacumab anschließend während der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6 der Produktinformation, Abschnitt 2 der Packungsbeilage).</p> <p>Evinacumab unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht. Die Behandlung mit Evinacumab soll von einem in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der EPAR-Produktinformation, dem RMP sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten Informationen hinausgehen (1, 2).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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 in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die EPAR-Produktinformationen sowie die Zusammenfassung des RMP von Evinacumab herangezogen (1, 2).

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. Evkeeza® EPAR-Risk management plan summary, Stand: 21.12.2023.
2. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.

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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<i>„Das basierend auf dem Gewicht des Patienten erforderliche Volumen Evinacumab aus der/den Durchstechflasche(n) aufziehen und für die Infusion in einen Beutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Dextrose 50 mg/ml (5 %) für Infusionszwecke überführen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die endgültige Konzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,5 mg/ml bis 20 mg/ml betragen.“ (Seite 12, Abschnitt 6.6 der Produktinformation)</i>	Ja
2	Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	<i>Evkeeza wird ausschließlich zur intravenösen Infusion angewendet. (...) Evinacumab sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten mittels intravenöser Infusion durch einen intravenösen Zugang mit einem sterilen 0,2-µm- oder 5-µm-Inline- oder Add-on-Filter verabreicht werden. Evinacumab nicht als intravenöse Schnellinjektion oder Bolus verabreichen.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2 der Produktinformation)</i>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation ist auf dem Stand vom 21. Dezember 2023 (1).

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.

Die in Tabelle 3-17 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

Stand: 4. Quartal 2023 (2).

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. European Medicines Agency. Evkeeza® EPAR-Produktinformation, Stand: 21.12.2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2023.