

Alirocumab (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-136

Version: 1.0

Stand: 12.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1746

DOI: 10.60584/A23-136

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Alirocumab (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2023

Interne Projektnummer

A23-136

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-136>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-136>.

Schlagwörter

Alirocumab, Hypercholesterinämie, Dyslipidosen, Nutzenbewertung

Keywords

Alirocumab, Hypercholesterolemia, Dyslipidemias, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Lisa Junge
- Claudia Kapp
- Corinna Kiefer
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Kathrin Wohlhöfner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Alirocumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Alirocumab ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Kindern im Alter von 8 Jahren und älter und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.18

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab	I.5
Tabelle 3: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab	I.9
Tabelle 5: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	Low-density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. einem Statin und / oder anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^c (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese ^d (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.
c. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.
d. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Für Fragestellung 1, Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2, Kinder ab 8

Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab. Er benennt für diese Fragestellung nur die Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese, nicht jedoch Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie identifiziert. Die vom pU lediglich ergänzend dargestellte Studie EFC14643 ist nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab geeignet.

Die EFC14643 ist eine randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Alirocumab mit Placebo mit doppelblinder Behandlung über 24 Wochen, gefolgt von einer 80-wöchigen offenen Behandlungsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Alirocumab erhielten. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 und 17 Jahren mit diagnostizierter HeFH, die trotz Statin-Behandlung mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie oder bei Statintoleranz trotz Behandlung mit anderen (nicht statinbasierten) lipidmodifizierenden Therapien unzureichend kontrolliert war. Insgesamt hatten in der Q4W-Kohorte (zulassungskonforme Gabe von Alirocumab alle 4 Wochen) 8 Patientinnen und Patienten (10 %) eine Statintoleranz. 22 der 71 mit Statin behandelten Patientinnen und Patienten erhielten die maximal tolerierbare Statindosis (31 %), wobei bei 47 als Begründung, warum keine Intensivierung der Therapie erfolgte „regionale Praxis oder lokale Leitlinie“ angegeben war. Die bei Studieneinschluss bestehende lipidmodifizierende Therapie musste mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis gegeben worden sein und durfte während der doppelblinden Behandlungsphase nicht modifiziert werden. Evolocumab und LDL-Apherese wurden in der Studie nicht verabreicht.

Die Studie erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da einerseits die bestehende unzureichende lipidmodifizierende Therapie nicht angepasst werden durfte und somit eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher

Maßgabe (entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1) nicht eingesetzt wurde. Andererseits wurden auch Evolocumab und LDL-Apherese in der Studie nicht eingesetzt, sodass die Studie auch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Fragestellung 2 ermöglicht. Da ein Großteil der Patientinnen und Patienten aufgrund regionaler Praxis oder lokaler Leitlinien keine Intensivierung der Statintherapie erhielt, ist zudem nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung von Alirocumab eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten.

Unabhängig davon beträgt die doppelblinde Behandlungsdauer der Studie lediglich 24 Wochen. Die Behandlung mit Alirocumab dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können, ist daher eine längere kontrollierte Behandlungsphase notwendig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Alirocumab.

Tabelle 3: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^c (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese ^d (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.
c. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.
d. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. einem Statin und / oder anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^c (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese ^d (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [2].
c. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [3] sind zu beachten.
d. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen [4].

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Für Fragestellung 1, Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2, Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab. Er benennt für diese Fragestellung nur die Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese, nicht jedoch Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom

G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten festlegt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alirocumab (Stand zum 16.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Alirocumab (letzte Suche am 10.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Alirocumab (letzte Suche am 16.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Alirocumab (letzte Suche am 16.10.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 21.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Der pU stellt in Modul 4 E lediglich ergänzend Ergebnisse der Zulassungsstudie EFC14643 [5] dar. Zusätzlich führt der pU eine Informationsbeschaffung für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo durch, stellt die Ergebnisse der Informationsbeschaffung jedoch nicht dar. Stattdessen begründet der pU, weshalb aus seiner Sicht ein indirekter Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens anhand der Zulassungsstudie EFC14643 nicht möglich sei. Dies wird unten erläutert. Es wurde keine Überprüfung der Vollständigkeit der Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Bei der Studie EFC14643 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Alirocumab mit Placebo mit doppelblinder Behandlung über 24 Wochen. Danach folgte eine 80-wöchige offene Behandlungsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Alirocumab erhielten. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 und 17 Jahren mit diagnostizierter HeFH, die trotz Statin-Behandlung mit oder

ohne weitere lipidmodifizierende Therapie oder bei Statintoleranz trotz Behandlung mit anderen (nicht statinbasierten) lipidmodifizierenden Therapien unzureichend kontrolliert war (LDL-Cholesterin[LDL-C]-Wert ≥ 130 mg/dl zum Zeitpunkt des Screenings). Die optimale Statindosis war definiert als die stabile Tagesdosis, die auf Grundlage regionaler oder nationaler Leitlinien empfohlen wird oder als die stabile maximal verträgliche Tagesdosis. Eine Statintoleranz war definiert als fehlende Tolerierbarkeit von mindestens 2 Statinen (ein Statin in der niedrigsten täglichen Anfangsdosis sowie ein anderes Statin in beliebiger Dosierung) aufgrund muskuloskelettaler Symptome. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte alle 2 bzw. alle 4 Wochen (Q2W- und Q4W-Kohorte), wobei die 4-wöchentliche Gabe der Fachinformation von Alirocumab entspricht [2]. Insgesamt hatten in der Q4W-Kohorte 8 Patientinnen und Patienten (10 %) eine Statintoleranz. 22 der 71 mit Statin behandelten Patientinnen und Patienten erhielten die maximal tolerierbare Statindosis (31 %), während bei 47 als Begründung, warum keine Intensivierung der Therapie erfolgte „regionale Praxis oder lokale Leitlinie“ angegeben war. Die bei Studieneinschluss bestehende lipidmodifizierende Therapie musste mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis gegeben worden sein und durfte während der doppelblinden Behandlungsphase nicht modifiziert werden. So waren Dosisanpassungen, Neuintiierung oder Absetzen einer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie nicht erlaubt. Evolocumab und LDL-Apherese (entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2) wurden in der Studie nicht verabreicht.

Der pU schließt die Studie mit der Begründung aus, dass sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2, erlaube. Die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches schließt der pU ebenfalls aus. Für Fragestellung 1 begründet er dies damit, dass eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-Resorptionshemmern und Anionenaustauschern (zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1) bereits ein Einschlusskriterium für alle Patientinnen und Patienten der Studie EFC14643 gewesen sei. Für Fragestellung 2 argumentiert er, dass für die LDL-Apherese keine Daten aus RCTs mit pädiatrischer Population verfügbar seien.

Die Studie erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da einerseits die bestehende unzureichende lipidmodifizierende Therapie nicht angepasst werden durfte und somit eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe (entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1) nicht eingesetzt wurde. Andererseits wurden auch Evolocumab und LDL-Apherese in der Studie nicht eingesetzt, sodass die Studie auch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Fragestellung 2 ermöglicht.

Dass eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern ein Einschlusskriterium der Studie EFC14643 sei, ergibt sich aus den Einschlusskriterien nicht unmittelbar. Dort ist lediglich vermerkt, dass die Patientinnen und Patienten eine optimale Statindosis mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapie oder bei Statintoleranz andere (nicht statinbasierte) lipidmodifizierende Therapien als Vortherapie erhalten haben sollen und wie eine optimale Statindosis definiert ist (siehe oben). Da ein Großteil der Patientinnen und Patienten aufgrund regionaler Praxis oder lokaler Leitlinien keine Intensivierung der Statintherapie erhielt, ist zudem nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung von Alirocumab eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten. Insgesamt erhielten unabhängig davon lediglich 4 von 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib [6]. Anionenaustauscher wurden im Studienverlauf gar nicht eingesetzt. Ob vor Studienbeginn bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bereits ausgereizt war, ist unklar.

Unabhängig davon beträgt die doppelblinde Behandlungsdauer der Studie lediglich 24 Wochen. Die Behandlung mit Alirocumab dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können, ist daher eine längere kontrollierte Behandlungsphase als die vom pU in den Einschlusskriterien festgelegten 3 Monate bzw. in der Studie EFC14643 erfolgten 24 Wochen notwendig.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. einem Statin und / oder anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen mit HeFH liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^c (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese ^d (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [2].
c. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [3] sind zu beachten.
d. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen [4].

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation: Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertipen/Fertigspritze. Stand: November 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 2023 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>.
5. Sanofi-Aventis Deutschland. An Efficacy and Safety Study of Alirocumab in Children and Adolescents With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [online]. 2023. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03510884>.
6. European Medicines Agency. Praluent; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 11.03.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/praluent-h-c-3882-ii-0078-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Alirocumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
alirocumab OR REGN727 OR SAR236553[Other Terms] AND (hypercholesterolemia OR dyslipidemia)[Condition]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
alirocumab* OR REGN727 OR REGN-727 OR (REGN 727) OR SAR236553 OR SAR-236553 OR (SAR 236553)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
alirocumab OR REGN727 OR REGN-727 OR REGN 727 OR SAR236553 OR SAR-236553 OR SAR 236553

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

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

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung je nach Körpergewicht des Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Alirocumab wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert.

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

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

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

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

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

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung oder Verabreichung des Arzneimittels

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 8 Jahren und älter

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

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

Erwachsene

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus, sowie seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen, wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden in klinischen Studien berichtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der

Fachinformation). Wenn klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Alirocumab abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Alirocumab auf andere Arzneimittel

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Praluent bei Schwangeren vor. Alirocumab ist ein rekombinanter IgG1-Antikörper und überwindet daher vermutlich die Plazentaschranke (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Tierexperimentelle Studien

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Studien und/oder nach Markteinführung bei mit Alirocumab behandelten Patienten berichtet (siehe Tabelle 1-12).

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

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

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

Tabelle 1-12: Nebenwirkungen

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

* Einschließlich überwiegend Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhö, Niesen.

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung und Schmerzen/Druckschmerz, wurden bei 6,1 % der mit Alirocumab behandelten Patienten gegenüber 4,1 % in der Kontrollgruppe (denen Placebo injiziert

wurde) berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und von leichter Intensität. Die Abbruchrate aufgrund von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle war bei beiden Gruppen vergleichbar (0,2 % in der Alirocumab-Gruppe versus 0,3 % in der Kontrollgruppe). In der kardiovaskulären Endpunktstudie (ODYSSEY OUTCOMES) sind Reaktionen an der Injektionsstelle bei mit Alirocumab behandelten Patienten ebenfalls häufiger aufgetreten als bei mit Placebo behandelten Patienten (3,8 % Alirocumab versus 2,1 % Placebo).

Allgemeine allergische Reaktionen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praluent sind bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) nachgewiesen. Eine klinische Studie zur Bewertung der Wirkung von Praluent wurde bei 153 Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren mit HeFH durchgeführt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken

identifiziert, und die Sicherheitsdaten in dieser Population stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil des Arzneimittels bei Erwachsenen mit HeFH überein.

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

Studie mit Dosierung alle vier Wochen

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

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

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

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

der mit Alirocumab behandelten Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l).

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)....	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Literatur.....	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HeFH	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein (Low-Density-Lipoprotein)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterin (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin)
LRx	Longitudinal Prescription Data
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Alirocumab [1]. Demnach wird Alirocumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung der HeFH bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximal verträglichen Statindosis die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Ziele nicht erreichen, oder die eine Statinintoleranz oder -kontraindikation aufweisen [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1)
- Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2)

Der G-BA weist insbesondere mit Bezug auf Lipidsenker und den Wirkstoff Evolocumab darauf hin, dass die Vorgaben der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie zu beachten sind [2].

Für Evolocumab und Alirocumab lässt sich Anlage III entnehmen, dass diese Wirkstoffe grundsätzlich nicht verordnungsfähig sind, solange die Therapie mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern verbunden ist. Dies gilt allerdings u. a. nicht für Patientinnen und Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und / oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patientinnen und Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Patientinnen und

Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung infrage.

Weiterhin gilt ein Verordnungsausschluss gemäß Anlage III [2] u. a. nicht für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.

Des Weiteren dürfen gemäß Anlage III [2] Lipidsenker u. a. nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung oder bei hohem kardiovaskulären Risiko verordnet werden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

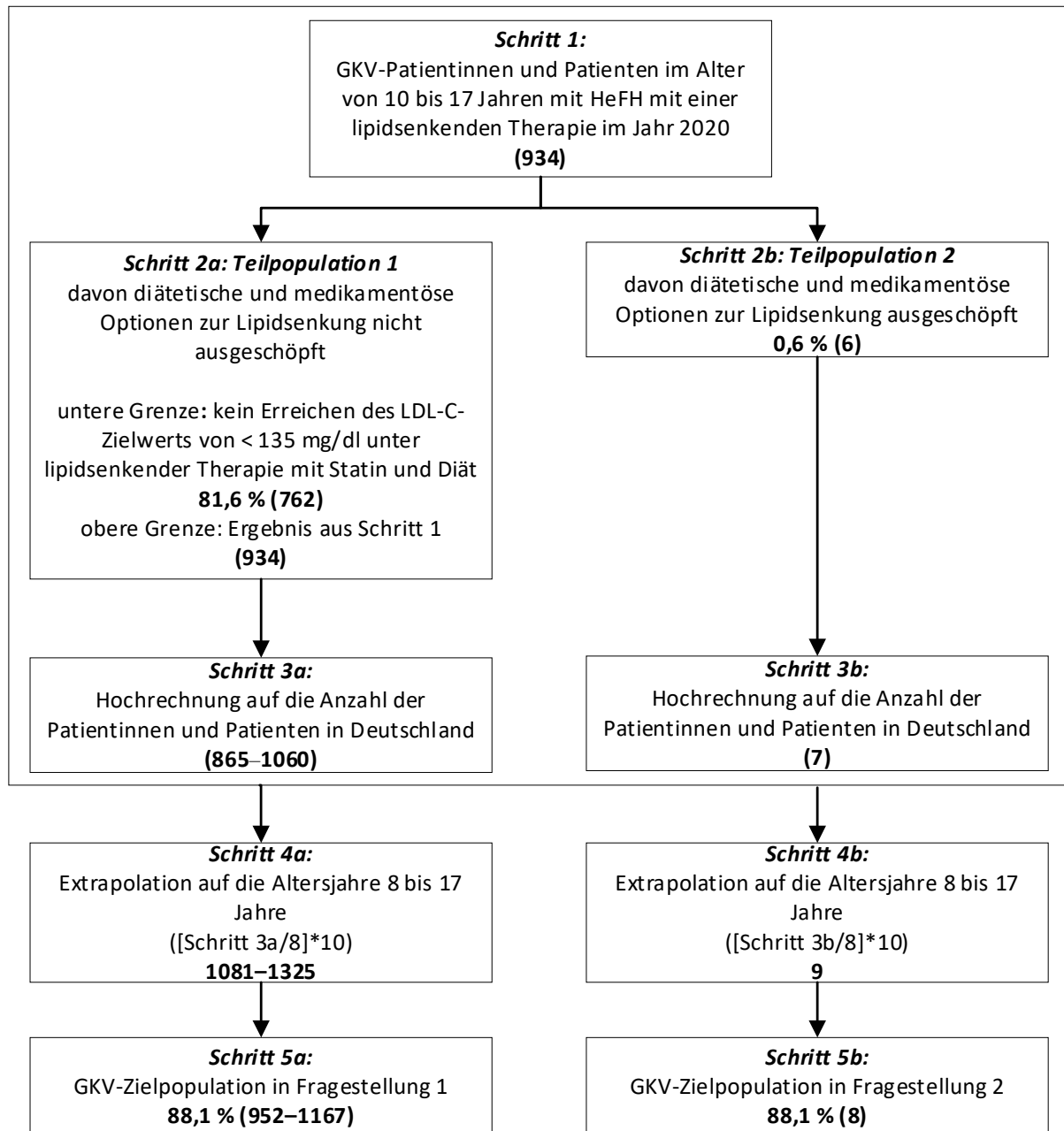
Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf, da die gegenwärtig verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen dem pU zufolge häufig die Behandlungsziele verfehlen. Zusätzlich bedürfe es zugelassener Therapieoptionen bei Kindern und Jugendlichen mit günstigem Sicherheitsprofil und einfacher Handhabung.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Der pU verwendet in den Schritten 1 bis 3 die Herleitung der Patientenzahlen aus dem im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens aus dem Jahr 2022 zu Evolocumab eingereichten Modul 3 A im Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 10 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1) bzw. ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2) [3].



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU:
pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: GKV-Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit HeFH mit einer lipidsenkenden Therapie im Jahr 2020

Der pU gibt an, dass er sich für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf die Tragenden Gründe des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren zu Evolocumab aus dem Jahr 2022 [4] in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Kinder und

Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit HeFH) sowie das entsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung eingereichte Modul 3 A [3] stützt.

In diesem wurde eine GKV-Routinedatenanalyse des Unternehmens IQVIA vorgelegt, welcher die Longitudinal-Prescription-Data(LRx)-Datenbank zugrunde lag. In dieser werden, der Beschreibung des pU im Dossier zu Evolocumab zufolge, monatlich anonymisierte Informationen – u. a. Identifikationsnummern und Alter der Patientinnen und Patienten, Wirkstoffe und Anatomisch-therapeutisch-chemische(ATC)-Codes der verschriebenen Medikationen – von etwa 80 % aller GKV-Rezepte in Deutschland erfasst.

Die Stichprobe aus der im Nutzenbewertungsverfahren zu Evolocumab aus dem Jahr 2022 [4] herangezogenen Routinedatenanalyse bildeten GKV-Versicherte der LRx-Datenbank im Alter von 10 bis 17 Jahren, die im Jahr 2020 mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt wurden. Auf Grundlage der für die Auswertung definierten Einschlusskriterien (siehe hierzu eine detailliertere Beschreibung in der Dossierbewertung zu Evolocumab [5]) wurde eine Anzahl von 687 Patientinnen und Patienten in den LRx-Rohdaten bzw. eine Anzahl von 934 Patientinnen und Patienten hochgerechnet auf die gesamte GKV angegeben [3].

Schritte 2 und 3: Aufteilung in Teilpopulationen

Schritt 2a und 3a: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation 1)

Im Modul 3 A zu Evolocumab [3] wurde zur Bestimmung der Untergrenze der Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung noch nicht ausgeschöpft worden sind, auf eine Zusatzauswertung zur Zulassungsstudie (HAUSER-RCT) verwiesen. Anhand dieser wurde für Patientinnen und Patienten, welche einen LDL-C-Zielwert von < 135 mg/dl unter Placebo + Hintergrundtherapie (gemäß Studiendesign lipidsenkende Therapie mit mindestens einem Statin und Diät) nicht erreicht haben, ein Anteilswert von 81,6 % ermittelt. Von den 934 Patientinnen und Patienten im vorherigen Schritt ergaben sich unter Anwendung dieses Anteilswertes somit 762 Patientinnen und Patienten in der GKV in der Untergrenze. Für die Obergrenze wurde die Patientenzahl aus Schritt 1 (n = 934) angesetzt. Hochgerechnet auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland (unabhängig von der Krankenversicherung und mit Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 88,1 %) ergab dies im Dossier zu Evolocumab [3] eine Spanne von 865 bis 1060 Patientinnen und Patienten für die Teilpopulation 1, welche im vorliegenden Verfahren ebenfalls vom pU angesetzt wird.

Schritt 2b und 3b: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Teilpopulation 2)

Indem der pU das Vorgehen aus dem Dossier Evolocumab [3] heranzieht, operationalisiert er das Kriterium „diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft“ über Patientinnen und Patienten, die eine Lipidapherese erhalten.

Der pU nimmt hierfür auf Grundlage des Dokuments zu Evolocumab [3] einen Anteilswert von 0,6 % an. Dieser Anteilswert basiert auf den Angaben aus dem Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2016 zum Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab zu erwachsenen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (n = 1500). Des Weiteren wurden Angaben zur Anzahl der von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2019 angenommenen Anträge zur LDL-Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie (n = 1565) herangezogen. Diese Zahlen wurden zu den Angaben aus dem Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2021 zum Nutzenbewertungsverfahren von Bempedoinsäure/Ezetimib zu erwachsenen Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (n = 271 750) ins Verhältnis gesetzt, indem sie durch eine Gesamtzahl von 273 250 bzw. 273 315 Patientinnen und Patienten dividiert wurden.

Im Dossier zu Evolocumab [3] ergab sich somit eine Anzahl von 6 Patientinnen und Patienten bzw. hochgerechnet auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland (unabhängig von der Krankenversicherung und mit Annahme eines GKV-Anteils von 88,1 %) eine Anzahl von 7 Patientinnen und Patienten, welche im vorliegenden Verfahren ebenfalls vom pU für die Teilpopulation 2 angesetzt wird.

Schritte 4a und 4b: Extrapolation auf die Altersjahre 8 bis 17 Jahre

Der pU nimmt eine Gleichverteilung der Prävalenz in den Altersgruppen 8 bis 17 Jahren an und extrapoliert die Patientenzahlen aus den Schritten 3a und 3b, indem er sie durch die Anzahl der Altersjahre (n = 8) der Altersgruppe 10 bis 17 Jahren dividiert und anschließend mit Anzahl der Altersjahre (n = 10) der Altersgruppe 8 bis 17 multipliziert. Dadurch ermittelt er eine Spanne von 1081 bis 1325 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 1 sowie 9 Patientinnen und Patienten für Teilpopulation 2.

Schritte 5a und 5b: Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation je Fragestellung

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [6,7] ermittelt der pU für die GKV-Zielpopulation der Fragestellung 1 eine Anzahl von 952 bis 1167 Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Für Fragestellung 2 ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 8 Patientinnen und Patienten im Alter

von 8 bis 17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt sind die vom pU angegebenen Patientenzahlen jedoch aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt (siehe auch Dossierbewertung zu Evolocumab [5]).

Zu Schritt 1: GKV-Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit HeFH mit einer lipidsenkenden Therapie im Jahr 2020

Die in der dazugehörigen Dossierbewertung zu Evolocumab beschriebenen inhaltlichen Unklarheiten bezüglich der Stichprobe und der Aufgreifkriterien der Routinedatenanalyse bzw. gewählten Operationalisierung des pU bleiben unverändert bestehen [5].

Des Weiteren wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass durch die Identifikation von Betroffenen über die erfassten Verordnungen in der Routinedatenanalyse Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [2] in der Regel berücksichtigt worden sind.

Zu Schritt 2a: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Für die obere Grenze (Schritt 2a) hat der pU keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Auch ist in der oberen Grenze eine unbekannte Anzahl an Patientinnen und Patienten enthalten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele erreichen und somit aus der Zielpopulation auszuschließen sind.

Für die untere Grenze (Schritt 2a) hat der pU einen Anteilswert für „kein Erreichen des LDL-C-Zielwerts von < 135 mg/dl unter lipidsenkender Therapie mit Statin und Diät“ veranschlagt. Es ist unklar, inwieweit bei Patientinnen und Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, trotzdem diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Darüber hinaus ist bei Kindern unter 10 Jahren das Therapieziel unabhängig von einem Zielwert bei einer Senkung des LDL-C-Werts um $\geq 50\%$ erreicht [8].

Im Verfahren von Evolocumab weist der damalige pU selbst darauf hin, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 in der von ihm für Teilpopulation 1 angegebenen Anzahl enthalten ist und somit eine geringfügige Überschätzung darstellt [3].

Zu Schritt 2b: Patientinnen und Patienten, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Die Patientenzahlen sind auch für diese Population mit Unsicherheit behaftet. Es ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass der Anteilswert auf Daten von Erwachsenen beruht, welche neben der HeFH auch weitere Erkrankungen, wie die gemischte Dyslipidämie, umfassen. Zudem bleibt durch die Operationalisierung des damaligen pU unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, die zwar nicht mit einer LDL-Apherese behandelt werden, für die aber dennoch diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Zu den Schritten 4a und 4b: Extrapolation auf die Altersjahre 8 bis 17 Jahre

Es ist unklar, ob die Prävalenz in der Altersgruppe von 8 bis 17 Jahren und in der Altersgruppe 10 bis 17 Jahren gleichverteilt und somit übertragbar ist.

Einordnung zu vorangegangenem Verfahren

Der pU bezieht sich größtenteils auf das Vorgehen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Evolocumab in der Indikation HeFH bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren aus dem Jahr 2022 [3]. Hierbei ergaben sich 762 bis 934 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 6 für Fragestellung 2. Die in der Dossierbewertung zu Evolocumab ausgewiesene Anzahl an Patientinnen und Patienten wurde für beide Fragestellungen aufgrund des methodischen Vorgehens als unsicher bewertet (siehe hierzu [5]).

Im Anwendungsgebiet von Alirocumab sind bereits Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren umfasst. Die nun höheren Patientenzahlen (952 bis 1167 für Fragestellung 1 und 8 für Fragestellung 2) sind auf die Unterschiede hinsichtlich der Altersspannen zurückzuführen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU rechnet mit keiner wesentlichen Änderung der Prävalenz und Inzidenz der HeFH innerhalb der nächsten 5 Jahre.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Alirocumab	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	952–1167	Die Herleitung der Patientenzahlen stützt sich größtenteils auf die Herleitung im vorangegangenen Verfahren von Evolocumab aus dem Jahr 2022 [3,5] im ähnlichen Anwendungsgebiet. Die darin beschriebenen methodischen Unklarheiten bleiben unverändert bestehen. Folglich ist die Angabe des pU zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten aufgrund des methodischen Vorgehens bei der Herleitung mit Unsicherheit behaftet.
	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	8	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [1].</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1):
 - maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
- Kinder und Jugendliche mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2):
 - Evolocumab (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

Für die Fragestellungen 1 und 2 berechnet der pU für das zu bewertende Arzneimittel die Kosten für Alirocumab ausschließlich als Monotherapie und beziffert keine Kosten für eine Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Fragestellung 1 berechnet der pU aus der Wirkstoffgruppe der Statine die Kosten für eine Monotherapie mit Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Als weitere lipidsenkende Wirkstoffe berücksichtigt der pU die Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib und die Kombination Ezetimib/Simvastatin sowie für die Anionenaustauscher den Wirkstoff Colestyramin. Der pU berücksichtigt – mit Ausnahme von Ezetimib/Simvastatin – keine Kombinationstherapien, die gegebenenfalls verabreicht werden können.

Für Fragestellung 2 gibt der pU die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für die LDL-Apherese an, sodass die entsprechenden Angaben für Evolocumab fehlen. Außerdem berechnet der pU für die Fragestellung 2 die Kosten für eine LDL-Apherese und beziffert keine Kosten für eine mögliche begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen – mit Ausnahme von Alirocumab – den Fachinformationen [1,9-15].

Für Alirocumab sieht die Fachinformation für Patientinnen und Patienten < 50 kg eine Gabe von 150 mg 1-mal alle 4 Wochen und für Patientinnen und Patienten ≥ 50 kg eine Gabe von 300 mg 1-mal alle 4 Wochen vor [1]. Laut Angaben des pU wird Alirocumab in der Versorgungspraxis üblicherweise monatlich, und nicht alle vier Wochen verabreicht, weshalb er für die weitere Berechnung abweichend von den Angaben in der Fachinformation von einer Behandlungsdauer von 12 Zyklen pro Jahr ausgeht. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen gemäß den Angaben der Fachinformation, auf 1 Nachkommastelle gerundet sowie auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich mit 13,0 Tagen eine etwas höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

Der pU gibt an, dass er keine spezifischen Angaben zur Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese bei Kindern mit HeFH identifizieren konnte. Da laut pU Patientinnen und Patienten mit HeFH mit derselben ursächlichen Mutation sehr unterschiedliche LDL-C-Werte aufweisen können, setzt er eine Behandlungsfrequenz von 1-mal pro Woche bis 1-mal alle 2 Wochen (26 bis 52 Behandlungen pro Jahr) an und verweist in diesem Zusammenhang auf die Tragenden Gründe des G-BA zu Evolocumab aus dem Jahr 2022 [4] sowie auf Angaben der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. aus dem Jahr 2019 [16]. In diesen wird bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet sowie auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr eine Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese von 26,1 bis 52,1 pro Jahr angegeben.

Für Ezetimib gibt der pU korrekt an, dass laut Fachinformation [13] für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann. Der pU veranschlagt die für Erwachsene empfohlene Dosierung als tägliche Behandlung.

Für Atorvastatin und Ezetimib/Simvastatin setzt der pU die Dosierungsempfehlung gemäß den Fachinformationen [11,12] für Kinder ab 10 Jahren an. Atorvastatin darf gemäß der Fachinformation bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren nicht angewendet werden [11]. Für Ezetimib/Simvastatin ist gemäß der Fachinformation bei Kindern unter 10 Jahren eine Behandlung nicht empfohlen [12].

Für Simvastatin setzt der pU die Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation für Kinder ab 10 Jahren an [10]. Der Fachinformation ist außerdem zu entnehmen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern unter 10 Jahren sowie bei Kindern im vorpubertären Alter nicht untersucht wurde.

Der pU geht für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Alirocumab und der LDL-Apherese – von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Für Alirocumab und der LDL-Apherese geht er von einer Behandlung in Zyklen aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Alirocumab sowie den anderen lipidsenkenden Wirkstoffen entsprechen – mit Ausnahme von Colestyramin – den Angaben in den Fachinformationen [1,9-15].

Der Verbrauch von Colestyramin richtet sich für Kinder und Jugendliche nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Kinder im Alter von 8 bis unter 9 Jahren (30,0 kg) als untere Grenze und für Jugendlichen im Alter von 17 bis unter 18 Jahren (67,0 kg) als obere Grenze gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [17] zugrunde und gibt eine Spanne von 2 g bis 16 g pro Patientin bzw. Patient pro Behandlungstag an. Auf dieser Basis veranschlagt der pU als untere Grenze pro Behandlung ½ Beutel zu je 4 g. Der Fachinformation [9] sind keine Zubereitungshinweise auf Basis von ½ Beuteln zu entnehmen. Bei Veranschlagung von ganzen Beuteln entsteht ein entsprechend höherer Verbrauch für die untere Grenze. Für die obere Grenze veranschlagt der pU pro Behandlung 4 Beutel (entspricht 16 g). Dies ist plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation [9] die Dosis bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden kann. Erforderlichenfalls kann die Tagesdosis auf 24 g erhöht werden.

Der pU veranschlagt für Ezetimib den Verbrauch für Erwachsene und für Atorvastatin, Simvastatin sowie Ezetimib/Simvastatin den Verbrauch für Kinder ab 10 Jahren (siehe Abschnitt II 2.1).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Alirocumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.10.2023 wieder.

Für Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Ezetimib und Ezetimib/Simvastatin veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt. Bei Veranschlagung eines Herstellerrabatt, der auf Grundlage des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, ergeben sich niedrigere Kosten als vom pU angegeben. Für Colestyramin veranschlagt der pU einen Rabatt, der demjenigen auf Basis des Festbetrags entspricht.

Für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese setzen sich die Kosten laut pU aus der Gebührenordnungsposition 04572 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Zusatzpauschale kindernephrologische Betreuung bei LDL-Apherese: 17,12 € mit Stand 2023 4. Quartal) [18] und einer Sachkostenpauschale zusammen. Der pU ermittelt auf Basis der frei verfügbaren Kostenpauschalen von 10 kassenärztlichen Vereinigungen eine Spanne der

Sachkostenpauschale von 869,20 € bis 1195,00 €. Für die Jahrestherapiekostenberechnung verwendet er allerdings die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Evolocumab aus dem Jahr 2022 [4] festgelegte Spanne von 869,20 € bis 1278,23 €, woraus sich Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 886,32 € bis 1295,35 € ergeben.

Für die stationär durchgeführte LDL-Apherese gibt der pU an, dass gemäß den Anlagen 2 und 5 des Fallpauschalen-Katalogs (Zusatzentgelte-Katalog) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) das Zusatzentgelt [ZE61] in Höhe von 1020,56 € angesetzt werden kann [19]. Die Kosten liegen gemäß den Angaben des pU in der Preisspanne für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese. Es fallen jedoch neben dem vom pU angesetzten Zusatzentgelt Kosten im Rahmen der stationären Behandlung an, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da laut pU gemäß den Fachinformationen [1,9-15] keine regelhaften Unterschiede zwischen Aliroumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Abweichend von den Angaben des pU können für die Wirkstoffe Atorvastatin, Rosuvastatin, Colestyramin und Simvastatin Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel für Colestyramin die Überwachung des Serumcholesterinspiegels in regelmäßigen Abständen gemäß Fachinformation [9], veranschlagt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Alirocumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2505,34 € bis 5010,68 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind bei der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen gemäß den Angaben der Fachinformation und auf 1 Nachkommastelle gerundet, ergeben sich, basierend auf 13,0 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient, höhere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten für Atorvastatin liegen trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der unteren Grenze in einer plausiblen Größenordnung und die obere Grenze ist im Vergleich zur Veranschlagung dieses Rabatts überschätzt. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten für Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin liegen trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis

des Festbetrags in einer plausiblen Größenordnung. Für Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten für Ezetimib sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Angaben des pU können abweichen, da sie auf der Dosierungsempfehlung für Erwachsene basieren und für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsempfehlung vorliegt.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten für Ezetimib/Simvastatin sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel.

Für Colestyramin ist die vom pU angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten im Vergleich zur Veranschlagung ganzer Beutel (siehe Abschnitt II 2.2) unterschätzt. Die obere Grenze der Arzneimittelkosten von Colestyramin liegt in einer plausiblen Größenordnung. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass sich für Colestyramin bei Verwendung der Tageshöchstdosis von 24 g [9] höhere Arzneimittelkosten in der oberen Grenze ergeben (siehe Abschnitt II 2.2). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt [9].

Der pU berücksichtigt – mit Ausnahme von Ezetimib/Simvastatin – keine Kombinationstherapien, die gegebenenfalls verabreicht werden können.

Die Jahrestherapiekosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
zu bewertende Therapie						
Alirocumab	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft	2505,34–5010,68	0	0	2505,34–5010,68	Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr gemäß Angaben der Fachinformation [1] und auf 1 Nachkommastelle gerundet ergeben sich höhere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben.
ggf. + andere lipidsenkende Therapie	worden sind bzw. ausgeschöpft sind (Fragestellung 1 und 2)	keine Angabe				–

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie						
maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 1)					
Statinen						
Atorvastatin ^c		43,76–103,84	0	0	43,76–103,84	Die Arzneimittelkosten liegen trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der unteren Grenze in einer plausiblen Größenordnung und die obere Grenze ist im Vergleich zur Veranschlagung dieses Rabatts überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Pravastatin		46,61–71,94	0	0	46,61–71,94	Die Arzneimittelkosten liegen trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in einer plausiblen Größenordnung.
Rosuvastatin	46,61–76,61	0	0	46,61–76,61	Die Arzneimittelkosten liegen trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.	
Simvastatin	43,76–71,94	0	0	43,76–71,94		

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Cholesterin-resorptionshemmern	siehe oben					
Ezetimib		117,09	0	0	117,09	Die Arzneimittelkosten sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Angaben des pU können abweichen, da sie auf der Dosierungsempfehlung für Erwachsene basieren und für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsempfehlung vorliegt.
Ezetimib/Simvastatin ^d		261,01–264,30	0	0	261,01–264,30	Die Arzneimittelkosten sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel.
Anionenaustauschern						
Colestyramin		110,18–881,40	0	0	110,18–881,40	Die untere Grenze der Arzneimittelkosten ist im Vergleich zur Veranschlagung ganzer Beutel unterschätzt. Die obere Grenze der Arzneimittelkosten liegt in einer plausiblen Größenordnung. Bei Verwendung der Tageshöchstdosis von 24 g [9] ergeben sich höhere Arzneimittelkosten in der oberen Grenze. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Evolocumab (ab 10 Jahren) ^e	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit	keine Angabe				–
LDL-Apherese ^f (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)	HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2)	23 044,32– 67 358,20	0	0	23 044,32– 67 358,20	Die Jahrestherapiekosten sind für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer plausibel.
ggf + begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie		keine Angabe				–
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [1].</p> <p>c. Darf gemäß Fachinformationen [11] nicht bei Kindern unter 10 Jahren angewendet werden.</p> <p>d. Laut Fachinformationen [12] nicht für Kinder unter 10 Jahren empfohlen.</p> <p>e. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III [2] sind zu beachten.</p> <p>f. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen [20].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf die eingeschränkte Verordnungsfähigkeit gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [2].

Zudem gibt der pU die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation korrekt wieder. Er schätzt, dass etwa 4 % der GKV-Zielpopulation die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen. Des Weiteren erwähnt er, dass von einer regelhaften ambulanten Versorgung auszugehen ist.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass die Entwicklung der Verordnungszahlen sich nicht konkret prognostizieren lassen. Jedoch geht er zukünftig von einer Steigung der Verordnungszahlen aus.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation: Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertipen/Fertigspritze. Stand: November 2023.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 2023 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungeinschraenkungen_2023-11-11.pdf.

3. Amgen. Evolocumab (Repatha); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A Kinder und Jugendliche im Alter von 10 Jahren und älter mit einer familiären heterozygoten Hypercholesterinämie (HeFH) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5366/2021_12_21_Modul3A_Evolocumab.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Evolocumab (Neues Anwendungsgebiet: primäre Hypercholesterinämie, 10 bis 17 Jahre) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8576/2022-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-758_TrG.pdf.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab (familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 27.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-171_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf.

7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html>.

8. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
9. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation Quantalan zuckerfrei 4 g [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Stadapharm. Fachinformation Simvastatin STADA 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Stadapharm. Fachinformation Atorvastatin STADA 10 mg/- 20 mg/- 40 mg/- 80 mg Filmtabletten [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Stadapharm. Fachinformation Ezetimib/Simvastatin STADA Tabletten [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Mylan Germany. Fachinformation Ezetimib Mylan 10 mg Tabletten [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Ratiopharm. Fachinformation Rosuvastatin-ratiopharm Filmtabletten [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Ratiopharm. Fachinformation Pravastatin-ratiopharm Tabletten [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. und dem Verband Deutsche Nierenzentren e.V [online]. 2023. URL: https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html?file=files/content/kommissionen/apherese/2023-10-04_Apherese-Standard-2023.pdf&cid=4360.
17. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=12943532&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=31097318&p_version=5&D.000=3&D.002=2&D.003=3&D.100=1.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2023 [online]. 2023. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2023.pdf.
19. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog 2023 [online]. 2022. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/7/>.