

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### **Modul 3A**

*Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.*

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

Stand: 02.11.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	98
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	98
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	104
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
Tabelle 3-2: Serumlipide und klinische Kennzeichen der Dyslipidämien.....	21
Tabelle 3-3: Behandlungsempfehlungen der ESC/EAS in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko und LDL-C-Wert (modifiziert nach [19]).....	25
Tabelle 3-4: Übersicht der Studien zur Prävalenz von Hypercholesterinämie in Deutschland.....	35
Tabelle 3-5: Verordnungen von Lipidsenkern und Anzahl behandelter Patienten (Arzneimittelverordnungsreport 2014).....	36
Tabelle 3-6: Verordnungen von Lipidsenkern und Anteil der behandelten Patienten (BARMER GEK Verordnungsreport 2012).....	37
Tabelle 3-7: Übersicht der Quellen zur Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen.....	39
Tabelle 3-8: Übersicht der Quellen zur Prävalenz der LDL-C-Zielwerterreichung in Deutschland.....	41
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	44
Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation für Anwendungsgebiet A.....	48
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-12: Herleitung der tatsächlichen, versorgungsrelevanten Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet A.....	52
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	66
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	69
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr.....	80
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	83
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	86
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	87

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... 90

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei mit Alirocumab in kontrollierten Studien behandelten Patienten ..... 102

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 105

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile (Quelle: Sanofi Aventis) .....	16
Abbildung 3-2: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt. (modifiziert nach [5]) .....	17
Abbildung 3-3: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors. (modifiziert nach [5]) .....	18
Abbildung 3-4: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplikationen (modifiziert nach [31]) .....	23
Abbildung 3-5: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen kumulativer LDL-C-Exposition mit steigendem Alter und kardiovaskulärem Risiko (modifiziert nach [32]) .....	24

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACB	Aorto-koronare Bypass-Operation
ADA	<i>Anti-Drug</i> -Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVR	Arzneimittelverordnungsreport
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey
DDD	Defined Daily Dose
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
Dt.	Deutschland
DYSIS	Dyslipidaemia International Study
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EU	Europäische Union
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FI	Fachinformation
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GC	Gesamtcholesterin
GEDA	Studie Gesundheit in Deutschland aktuell
GSTel	Telefonische Gesundheitssurveys
<i>gof</i>	<i>Gain of Function</i>
HDL	<i>High-Density</i> Lipoprotein
heFH	heterozygote FH
hoFH	homozygote FH

HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA
i.d.R.	In der Regel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IMS-DA	IMS <sup>®</sup> Disease Analyzer
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-Density</i> Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
<i>lof</i>	<i>Loss of Function</i>
Lp(a)	Lipoprotein(a)
mLMT	maximal verträgliche medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
N	Normpackung (N2=mittlere Packung; N3=große Packung)
NAb	Neutralisierender Antikörper
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
PCI	Perkutane koronare Intervention
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SAM	Statinassoziierte Myopathie
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TG	Triglyzeride
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus

zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) lautet wie folgt [1]:

*Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:*

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

Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung von Alirocumab drei Anwendungsgebiete, die im Rahmen des Nutzendossiers getrennt betrachtet werden.

Die Formulierung der durch den G-BA festgelegten Teilanwendungsgebiete und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Tabelle 3-1 dargestellt, zusätzlich ist in der Tabelle die Bezeichnung der Teilanwendungsgebiete im Dossier aufgeführt.

Das Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.

Im Anwendungsgebiet A lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie „**maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung**“ (mLMT).

Tabelle 3-1: Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	<b>Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier</b>	<b>Formulierung der Teilanwendungsgebiete und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA Beratung (2015-B-017)</b>
		<p>Für Alirocumab, begleitend zu einer Diät, zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</li> <li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind</li> </ul> <p>ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>
<b>A</b>	Für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen:	Für Patienten, für die Statine in Frage kommen:
	<b>maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</b>	
<b>B</b>	Für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz):	Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt:
	<b>anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie</b>	
<b>C</b>	Für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:	Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
	<b>LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)</b>	

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ (mLMT) für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen, wurde im Rahmen der G-BA-Beratung (2015-B-017) vom 15. April 2015 festgelegt [2]. Im September 2015 erfolgte eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der Bezeichnung der Teilpopulationen durch den G BA aufgrund der Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Alirocumab im Juli 2015.

Der G-BA weist darauf hin, dass keine Evidenz vorliegt, dass die Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie mit Statinen aufweist<sup>1</sup>. Dementsprechend erfordert die maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung nicht zwingend eine Kombinationstherapie, sondern zunächst eine Anpassung des Statins (ggfs. Wechsel des Wirkstoffs) oder eine Erhöhung der Statindosis im Hinblick auf bestmögliche Verträglichkeit und maximale LDL-C-Senkung. Diese Anforderungen an die zVT wurden in den Studien, die zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet A herangezogen werden, umgesetzt.

In allen Phase-III-Studien des ODYSSEY-Programms waren die Patienten angehalten, während der gesamten Studiendauer eine Diät nach den Empfehlungen des *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) Therapeutic Lifestyle Changes (TLC)* oder eine gleichwertige Diät einzuhalten. Ein Einschlusskriterium für die Studien war eine bestehende Therapie mit einem Statin, entweder in maximal verträglicher Dosis oder als Hochdosis-Statin in fixer Dosierung. Als maximal verträgliche Dosis wurden im Rahmen des ODYSSEY-Programms folgende Statindosen definiert: 20 mg oder 40 mg Rosuvastatin täglich, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin täglich oder 80 mg Simvastatin täglich, wenn es seit mindestens einem Jahr eingenommen wurde. Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden konnten, sollten mit einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen waren Kontraindikationen oder Nebenwirkungen der Statine, ein fortgeschrittenes Alter des Patienten, ein niedriger BMI, regionale medizinische Behandlungsgegebenheiten und Zulassungseinschränkungen,

---

<sup>1</sup> Die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie (publiziert am 18. Juni 2015) waren zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs (15. April 2015) noch nicht publiziert [3].

definierte Begleitmedikamente sowie spezifische Komorbiditäten. Die vor Einschluss in die Studie bestehende Statintherapie wurde als Hintergrundtherapie beibehalten. Außerdem war es den Patienten möglich, neben einem Statin in Abhängigkeit vom Studiendesign weitere Lipidsenker zu erhalten. Erlaubt waren Ezetimib, die Gallensäuren-Komplexbildner Cholestyramin, Colestipol und Colesevelam, außerdem Nikotinsäure, Fenofibrat sowie Omega-3-Fettsäuren ( $\geq 1000$  mg täglich).

Demzufolge umfasst die Behandlung der Patienten

- eine maximal verträgliche Statintherapie nach Ermessen des Prüfarztes bzw. eine Hochdosis-Statintherapie in fixer Dosierung sowie
- eine zusätzliche optionale und stabil gehaltene lipidmodifizierende Therapie bzw. eine zusätzliche Ezetimib-Therapie und
- die Einhaltung einer Diät.

Die Behandlung erfüllt somit alle Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Zu beachten ist, dass Alirocumab gemäß Anwendungsgebiet (Teilanwendungsgebiet A) begleitend zu einer Diät und einem Statin mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien verabreicht werden **muss** [1].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Das Anwendungsgebiet von Alirocumab wurde der Fachinformation entnommen. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2015-B-017) zitiert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-017.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. The New England journal of medicine; 372(25):2387-97.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) ist in Deutschland zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder gemischten Dyslipidämie zugelassen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [1]. Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind unterschiedliche Formen von Fettstoffwechselstörungen. Dabei handelt es sich um pathologische Veränderungen der relativen Anteile der Lipoproteine im Blut, die mit einer Erhöhung der Cholesterin-, Triglyzerid- und/oder Apolipoprotein-Konzentrationen einhergehen können. Das primäre Ziel der Therapie mit Alirocumab ist eine Verminderung des Risikos von kardiovaskulären Folgeerkrankungen der Dyslipidämie durch eine Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut.

#### 3.2.1.1 Lipidstoffwechsel

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

Die Lipoproteine werden anhand ihrer Dichte eingeteilt (Übersicht in [2]):

- Chylomikronen sind triglyzeridreiche Partikel sehr geringer Dichte, die von Enterozyten des Darms gebildet werden und Lipide aus der Nahrung in die restlichen Gewebe des Körpers transportieren.
- VLDL-Partikel (*very low density* Lipoprotein) werden in der Leber gebildet und enthalten endogene Triglyzeride, Phospholipide sowie Cholesterin. VLDL dienen vor allem dem Transport von Triglyzeriden zum Muskel- und Fettgewebe. Dort werden Triglyzeride und Phospholipide durch endothelständige Lipoproteinlipasen hydrolysiert und VLDL über die Zwischenstufe IDL (*intermediate density* Lipoprotein) in cholesterinreiche LDL umgewandelt.



- LDL-Partikel (*low density* Lipoprotein) enthalten 60 – 70 % des Gesamtcholesterins im Serum und dienen dem Transport von Cholesterin in Form von Cholesterinestern aus der Leber in die restlichen Zellen des Körpers. Der Proteinanteil der LDL, Apolipoprotein B-100 (ApoB-100), ist der Ligand für die Bindung von LDL an den LDL-Rezeptor. Über diesen werden zirkulierende LDL-Partikel in die Zellen aufgenommen. Der Großteil der LDL-Partikel wird durch Hepatozyten wieder aus der Zirkulation entfernt.
- Lipoprotein(a)-Partikel (Lp(a)) ähneln im Aufbau den LDL-Partikeln, enthalten aber neben ApoB-100 das Apolipoprotein(a) (Apo(a)). Die Funktion von Lp(a) ist bisher nicht geklärt.
- HDL-Partikel (*high density* Lipoprotein) nehmen in der Peripherie Cholesterin auf, z.B. aus den Wänden von Blutgefäßen, und dienen dem reversen Transport des freien Cholesterins in die Leber. Dabei enthalten HDL 20 – 30 % des Gesamtcholesterins im Serum.

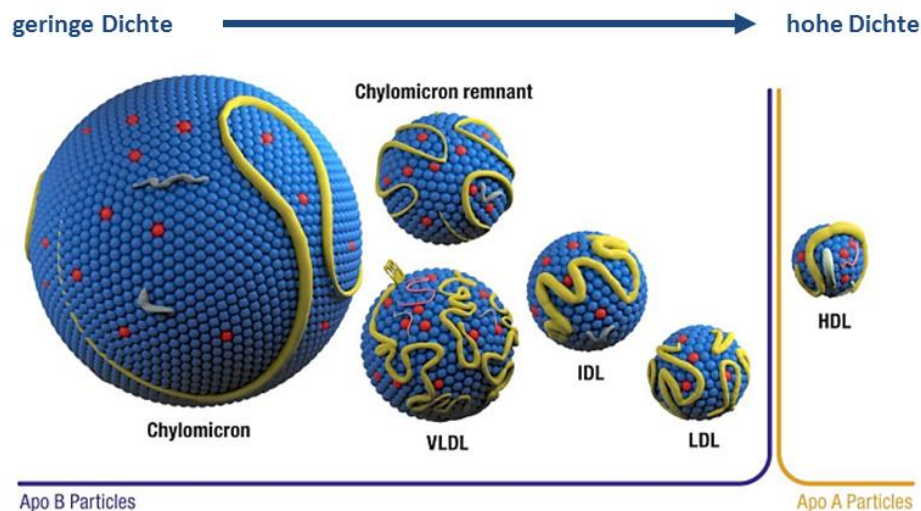


Abbildung 3-1: Lipoprotein-Klassen. Schematische Darstellung anhand der Dichte und Apolipoproteinanteile (Quelle: Sanofi Aventis)

Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil der Plasmamembranen, dient zudem als Vorstufe für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäuren und spielt eine zentrale Rolle bei der Ausbildung der Myelinscheiden der Axone [3]. Der Bedarf an Cholesterin wird zu einem großen Teil über die endogene Cholesterinbiosynthese in der Leber gedeckt, während nur ein kleinerer Anteil des Cholesterins der Nahrung entstammt. Cholesterin wird im Blut in Form von Lipoproteinen transportiert, der Hauptteil als LDL-C (60 – 70 %) und HDL-C (20 – 30 %).

Der größte Anteil des LDL-C wird durch Hepatozyten wieder aus der Blutbahn entfernt. LDL-Partikel binden über das Oberflächenprotein ApoB-100 an den LDL-Rezeptor auf der Oberfläche der Hepatozyten und werden mittels Endozytose in die Zellen aufgenommen [3].

Im Endosom kommt es zu einer pH-Wert-Absenkung, infolge dessen der Komplex aus LDL-Rezeptor und LDL-Partikel dissoziiert. Der Lipoproteinkomplex wird lysosomal aufgespalten, um die Lipid- und Proteinanteile freizusetzen, während der LDL-Rezeptor mit Hilfe von Vesikeln zurück an die Zelloberfläche transportiert wird und erneut LDL-C binden kann (siehe Abbildung 3-2) [4]. Neben LDL-C bindet der LDL-Rezeptor auch die ApoB-100-haltigen VLDL- und IDL-Partikel.

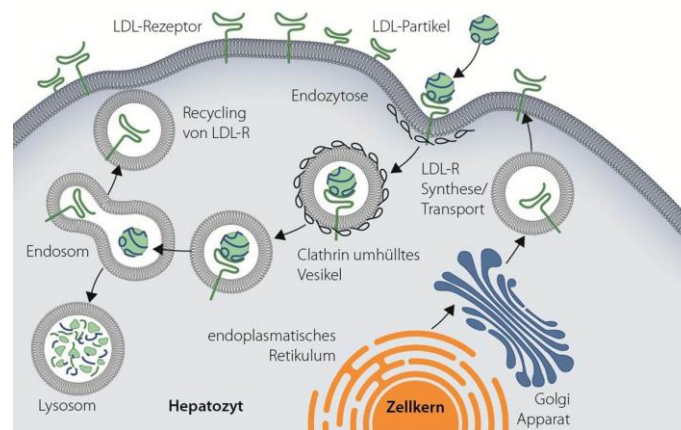


Abbildung 3-2: Nach Aufnahme eines LDL-Partikels wird der LDL-Rezeptor recycelt. (modifiziert nach [5])

Die Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Cholesterin-Stoffwechsels. PCSK9 bindet spezifisch an den LDL-Rezeptor sowohl auf der Oberfläche von Hepatozyten als auch intrazellulär und verhindert die pH-Wert-abhängige Dissoziation von LDL-Rezeptor und LDL-Partikel, wodurch die lysosomale Degradation des Rezeptors nach dessen endozytotischer Aufnahme induziert wird. Der LDL-Rezeptor wird somit nicht mehr in den Recycling-Kreislauf zurückgeführt [5-8]. PCSK9 verringert dadurch die Menge an LDL-Rezeptor, die zur Aufnahme von LDL-C zur Verfügung steht, wodurch sich die LDL-C-Konzentration im Blut erhöht (siehe Abbildung 3-3).

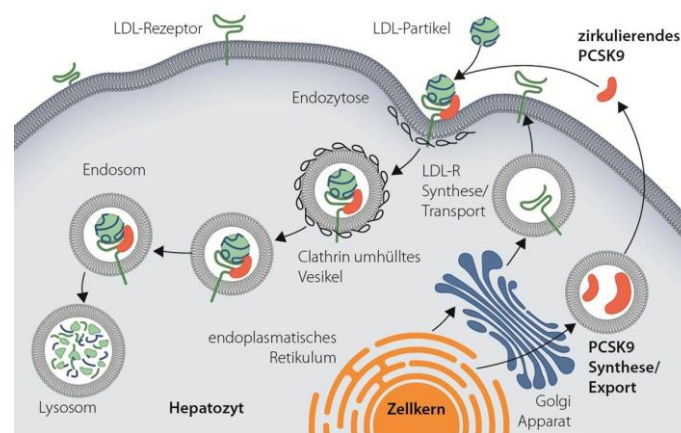


Abbildung 3-3: Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Recycling des Rezeptors. (modifiziert nach [5])

Die Expression des LDL-Rezeptors wird ebenso wie die Expression von PCSK9 über die intrazelluläre Cholesterinmenge reguliert. Bei einer hohen intrazellulären Cholesterinkonzentration wird die Expression des LDL-Rezeptors gehemmt. Bei einer niedrigen intrazellulären Cholesterinkonzentration kommt es zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP-2, der sowohl die Expression des LDL-Rezeptors als auch von PCSK9 induziert [8-10]. PCSK9 stellt also einen negativ regulierenden Rückkopplungsmechanismus dar, um die LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten zu begrenzen.

### 3.2.1.2 Dyslipidämien

Dyslipidämien umfassen ein breites Spektrum von Störungen des Lipidstoffwechsels und können primäre und sekundäre Ursachen haben [11]. Als primäre Dyslipidämien bezeichnet man genetisch bedingte Stoffwechselstörungen. Dabei können Rezeptorfunktionsstörungen, Defekte in der Synthese oder Aktivität von Enzymen des Fettstoffwechsels oder Veränderungen der Lipid- und Apolipoproteinsynthese vorliegen. Sekundäre Dyslipidämien sind hingegen Komplikationen anderer Erkrankungen, wie z.B. Adipositas, Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leber- und Nierenerkrankungen oder Folge des Lebensstils. Dementsprechend zielt die Therapie der sekundären Dyslipidämien auf die Behandlung der Grunderkrankung ab, während im Falle von primären Dyslipidämien durch eine lipidmodifizierende Therapie das Risiko für Folgeerkrankungen reduziert werden soll.

Traditionell werden Dyslipidämien auf Basis der elektrophoretisch aufgetrennten Lipoprotein-Fractionen eingeteilt (Typ I bis V nach Fredrickson) [11]. Dabei entspricht Typ II den Hypercholesterinämien und Typ IIa der familiären Hypercholesterinämie. Heutzutage wird jedoch meist eine klinisch orientierte Einteilung der Dyslipidämien anhand der veränderten Plasmalipide vorgenommen. Man unterscheidet dabei verschiedene Formen der Hypercholesterinämien, Hypertriglyzeridämien sowie gemischte Dyslipidämien. Reine Triglyzeridämien werden in der Folge nicht weiter betrachtet, da sie außerhalb des Anwendungsgebietes von Alirocumab liegen.

### ***Primäre Hypercholesterinämien***

Primäre Hypercholesterinämien sind durch chronisch erhöhte Serumkonzentrationen an Gesamtcholesterin und im besonderen LDL-Cholesterin (LDL-C) gekennzeichnet und stehen mit dem frühzeitigen Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in einem kausalen Zusammenhang [12, 13]. Da es sich um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, sind die LDL-C-Werte bereits im Kindesalter erhöht.

#### *Polygene Hypercholesterinämie*

Die häufigste genetische Ursache für erhöhte LDL-C-Werte ist die polygene Hypercholesterinämie [2, 11]. Dabei liegen genetische Varianten unterschiedlicher Gene des Lipidstoffwechsels vor, die für sich genommen keinen großen Einfluss auf den LDL-C-Spiegel hätten, die aber kumulativ eine Erhöhung der LDL-C-Konzentration im Blut bewirken. Das Ausmaß der Erhöhung der LDL-C-Werte variiert dabei individuell und in Abhängigkeit von weiteren Faktoren, wie beispielsweise der Ernährung. Im Allgemeinen sind die LDL-C-Werte aber weniger stark erhöht als bei FH-Patienten [11, 14]. Familienangehörige von Patienten mit polygener Hypercholesterinämie haben nur selten ebenfalls erhöhte Cholesterinwerte [2].

#### *Familiäre Hypercholesterinämie*

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um eine meist autosomal co-dominant vererbte Erkrankung des Cholesterinstoffwechsels. In 85 – 90 % der Fälle ist dabei der LDL-Rezeptor betroffen [15]. So sind bereits über 1700 *LDLR*-Mutationen bekannt, die mit FH assoziiert sind und zum vollständigen Fehlen des Rezeptors oder Defekten u.a. bei der LDL-Bindung, Rezeptor-Internalisierung oder beim Rezeptor-Recycling führen können [3, 16]. In 5 – 10 % der Fälle liegt, zumindest in nordeuropäischen Populationen, eine Mutation des *APOB*-Gens vor [15]. Diese Mutationen führen zu einer verminderten Bindung von LDL-Partikeln an den LDL-Rezeptor, wohingegen die Funktion des LDL-Rezeptors nicht eingeschränkt ist. In weniger als 5 % der FH-Patienten ist eine Mutation des *PCSK9*-Gens für die Erhöhung des LDL-C-Spiegels ursächlich [15]. Dabei handelt es sich um *gain of function*-Mutationen, die zu einer verstärkten Aktivität von PCSK9 und infolgedessen zu einer verringerten Anzahl LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten führen.

Klinisch lassen sich Patienten mit unterschiedlichen Mutationen nicht unterscheiden. Die Höhe des LDL-Cholesterinspiegels variiert stark und ist von individuellen Faktoren sowie von der ursächlichen Mutation abhängig. Generell zeigen Patienten mit homozygoter Ausprägung der FH (hoFH) die höchsten LDL-C-Konzentrationen mit Werten von 650 – 1000 mg/dl [15]. Dabei kann entweder die gleiche Mutation (echt-homozygot) oder verschiedene Mutationen (compound-heterozygot) in beiden Allelen des gleichen Gens vorliegen oder zwei Mutationen in zwei verschiedenen am LDL-Stoffwechsel beteiligten Genen (doppelt-heterozygot). Im Falle einer einfachen heterozygoten FH (heFH) ist lediglich ein Allel des betroffenen Gens defekt, während das zweite Allel intakt bleibt. heFH-Patienten zeigen typischerweise LDL-C-Werte zwischen 300 und 550 mg/dl [15]. Die Höhe der LDL-C-Werte ist bei heFH-Patienten stärker von weiteren genetischen Faktoren oder anderen

Einflüssen abhängig als bei hoFH-Patienten. Das bedeutet, dass heFH-Patienten mit derselben ursächlichen Mutation sehr unterschiedliche LDL-C-Werte aufweisen können.

Eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Form der Hypercholesterinämie (ARH, autosomal-rezessive Hypercholesterinämie) betrifft das *LDLRAP1*-Gen (LDL-Rezeptor-Adapterprotein 1) [17, 18]. LDLRAP1 ist ein Adapterprotein, welches an den zytoplasmatischen Teil des LDL-Rezeptors bindet und insbesondere in Hepatozyten eine essentielle Rolle bei der Internalisierung des Rezeptors spielt. Bei Vorliegen einer homozygoten *LDLRAP1*-Mutation ist die LDL-C-Aufnahme in der Leber im gleichen Maße verringert wie bei hoFH-Patienten und die Betroffenen zeigen Symptome einer FH, deren Schwere zwischen heFH- und hoFH-Patienten liegt.

### ***Gemischte Dyslipidämien***

Gemischte Dyslipidämien sind neben erhöhten Cholesterinwerten meist durch hohe Triglyzeridkonzentrationen sowie verringerte HDL-C-Werte im Serum gekennzeichnet. Dies kann verschiedenste Ursachen haben. Gemischte Dyslipidämien sind komplexe Erkrankungen, deren Phänotyp durch das Zusammenwirken multipler genetischer Varianten und sekundärer Faktoren bestimmt wird.

#### *Familiäre kombinierte Hyperlipidämie*

Eine Form der familiären gemischten Dyslipidämien ist die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL, Typ-IIb-Hyperlipoproteinämie). Bei Patienten mit FCHL liegt eine Überproduktion kleiner, ApoB-100-reicher VLDL-Partikel vor [11]. Im Gegensatz zur familiären Hypercholesterinämie ist der LDL-Rezeptor-Abbauweg intakt. Die genetische Ursache der Erkrankung ist noch unklar [19]. Der Phänotyp dieser autosomal dominant vererbten Erkrankung kann auch bei Mitgliedern einer Familie individuell verschieden sein und ist durch mäßig erhöhte Lipidwerte im Serum gekennzeichnet. Die FCHL kann sich als reine Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie oder als gemischte Hyperlipoproteinämie mit gleichzeitiger Erhöhung der LDL-C- und Triglyzeridkonzentration manifestieren.

### **3.2.1.3 Klinische Symptomatik und Folgeerkrankungen der Dyslipidämien**

Eine pathologische Veränderung der Lipide im Serum verursacht per se zunächst keine Symptome oder krankheitsbedingte Beschwerden. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Dyslipidämie kommt es aber mit zunehmender Erkrankungsdauer zu charakteristischen klinischen Zeichen und zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (vgl. Tabelle 3-2).

Ein charakteristisches Zeichen für sehr schwere Hypercholesterinämien sind Xanthome. Es handelt sich dabei um gelbliche cholesterinreiche Fettablagerungen in der Haut. Diese werden durch Makrophagen gebildet, welche Fette – insbesondere Cholesterin – eingelagert haben und sich zu Schaumzellen entwickeln. Das Ausmaß und der Zeitpunkt der Entstehung von Xanthomen korrelieren mit dem Ausmaß und der Dauer der Hypercholesterinämie. Grundsätzlich können sich bei allen Patienten mit sehr hohen Serumcholesterin-Werten

Xanthome unterschiedlicher Form und Lokalisation entwickeln (vgl. Tabelle 3-2). Patienten mit polygener Hypercholesterinämie, deren LDL-C-Werte meist niedriger sind als bei Patienten mit familiären Dyslipidämien, entwickeln im Allgemeinen keine Xanthome. Des Weiteren können bei Hypercholesterinämie-Patienten Xanthelasma, kleine Xanthome im Bereich des Augenlids, auftreten. Ein anderes Zeichen bei Patienten mit Hypercholesterinämie sind ringförmige Cholesterinablagerungen am Rande der Cornea (Arcus lipoides cornea). Im Gegensatz zum nicht-pathologischen Arcus senilis bei älteren Menschen ist das Auftreten eines Arcus lipoides bei jüngeren Menschen (Männer < 50 Jahre bzw. Frauen < 60 Jahre) ein Hinweis auf das Vorliegen einer Hypercholesterinämie.

Die schwerwiegendste Folge einer Hypercholesterinämie ist die Entwicklung einer Atherosklerose und infolgedessen das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist mit der Höhe des LDL-C-Spiegels und der Dauer der Erkrankung assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1.4).

Tabelle 3-2: Serumlipide und klinische Kennzeichen der Dyslipidämien.

Dyslipidämie		Serumlipide/ -Lipoproteine	mögliche klinische Symptome	Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen <sup>a</sup>
primäre Hypercholesterinämien	polygene Hypercholesterinämie	LDL-C↑ 250 – 300 mg/dl [11]	-	erhöht
	familiäre Hypercholesterinämie:			
	heFH	LDL-C↑ < 500 mg/dl [11] 190 - 450 mg/dl [16]	tendinöse Xanthome, Xanthelasma, Arcus lipoides cornea	hoch / sehr hoch
	hoFH <sup>b</sup>	LDL-C↑↑ > 500 mg/dl [11] 400 - >1000 mg/dl [16]	bereits in früher Kindheit: tendinöse, kutane und subkutane tuberöse Xanthome, Xanthelasma, Arcus lipoides cornea	sehr hoch (kardiovaskuläre Ereignisse bereits in Kindheit/Jugend möglich)
gemischte Dyslipidämien	familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL)	TC↑ (inklusive LDL-C) oder TG↑ oder TC↑ + TG↑ [11, 19] häufig unterschiedliche Hyperlipidämiemuster innerhalb einer Familie	Xanthome, Xanthelasma, Arcus lipoides cornea	hoch / sehr hoch
LDL-C: LDL-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin; TG: Triglyzeride				
<sup>a</sup> Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht sich bei Vorliegen weiterer, LDL-C-unabhängiger Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes mellitus, Rauchen etc.). Vgl. auch Tabelle 3-3.				
<sup>b</sup> Alirocumab ist für Behandlung von hoFH-Patienten nicht zugelassen.				

Bei hoFH-Patienten zeigen sich klinische Symptome und kardiovaskuläre Manifestationen aufgrund der schwerwiegenderen Hypercholesterinämie deutlich früher als bei anderen Hypercholesterinämie-Formen. So sind bei hoFH-Patienten meist bereits in früher Kindheit

Xanthome sichtbar und kardiovaskuläre Ereignisse können bereits in den ersten beiden Lebensdekaden auftreten [13, 20]. Auch bei heFH-Patienten ist das kardiovaskuläre Risiko hoch, jedoch verläuft die Erkrankung bis zum Erwachsenenalter im Allgemeinen asymptomatisch. So entwickeln sich klinische Zeichen wie Xanthome oder Arcus lipoides corneae wesentlich später als bei hoFH-Patienten oder fehlen bei vielen Patienten ganz. Die akute koronare Herzkrankheit manifestiert sich bei Männern mit heFH im Schnitt in der 4. bis 5. Lebensdekade, bei Frauen in der 5. bis 6. Lebensdekade [21, 22]. Der Zeitpunkt ist abhängig von der Höhe der LDL-C-Werte und dem Vorliegen weiterer, LDL-C-unabhängiger Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes mellitus, Rauchen usw. (vgl. auch Abbildung 3-5). Bei Patienten mit FCHL zeigen sich eventuelle klinische Symptome und kardiovaskuläre Manifestationen ebenfalls erst im Erwachsenen-Alter.

### 3.2.1.4 LDL-C als kausaler Faktor der Atherosklerose

Die ausgeprägte Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde durch zahlreiche epidemiologische Studien, wie z.B. die Seven Countries-Studie oder die Framingham-Herz-Studie hinreichend belegt [2, 23]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang niedrigen LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem deutlich verringerten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen [24-27] (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2).

Auch auf zellulärer und molekularer Ebene gilt die kausale Rolle von LDL-C bei der Entstehung von Atherosklerose als belegt. In einem frühen Stadium der Atherosklerose kommt es zur Diffusion von LDL-C in den subendothelialen Bereich von Arterien, wo das aggregierte LDL-C oxidativ modifiziert wird (oxLDL-C) [28]. Infolge dessen kommt es zur Einwanderung von Monozyten in den subendothelialen Raum. Diese differenzieren zu Makrophagen, nehmen das akkumulierte oxLDL-C über Scavenger-Rezeptoren und rezeptorunabhängige Mechanismen auf und entwickeln sich zu Schaumzellen [29]. Parallel dazu kommt es zur Proliferation glatter Muskelzellen, welche gleichfalls oxLDL-C über Scavenger-Rezeptoren aufnehmen und sich zu Schaumzellen entwickeln können [29]. Gleichzeitig spielen auch vaskuläre Entzündungsprozesse eine Rolle [30]. Auf diese Weise entsteht eine herdförmige Veränderung der Arterienwand, ein sogenannter Plaque, mit einem Lipidkern und einer bindegewebsartigen Kappe (siehe Abbildung 3-4).

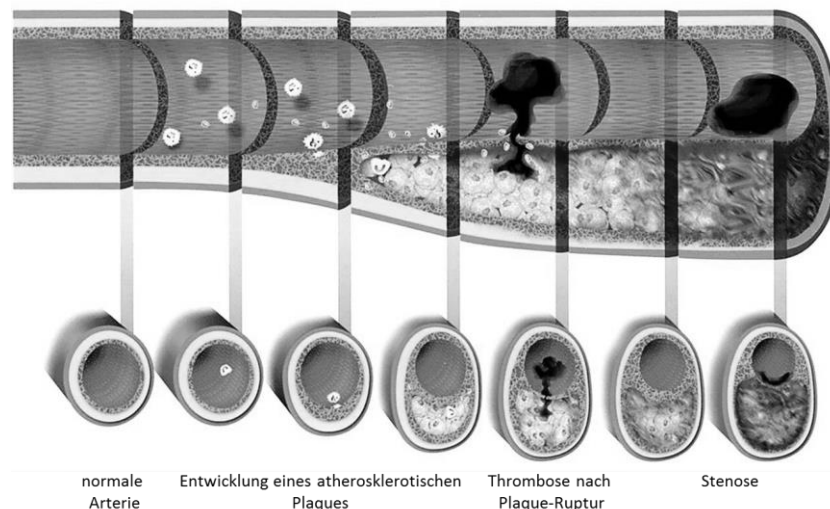


Abbildung 3-4: Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Folgekomplikationen (modifiziert nach [31])

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

Atherosklerose kann prinzipiell in jeder Arterie des Körpers entstehen. Innerhalb der Arterien findet man atherosklerotische Veränderungen charakteristischerweise an Gefäßverzweigungen. Je nach betroffener Arterie führt eine Atherosklerose zu schwerwiegenden Komplikationen: Angina pectoris oder Myokardinfarkt (wenn die Koronararterien betroffen sind), Schlaganfall (wenn die Halsarterien – Arteria carotis communis, Arteria carotis interna – betroffen sind), periphere arterielle Verschlusskrankheit oder abdominales Aortenaneurysma.

Atherosklerose ist ein langsam fortschreitender Prozess, der über Jahrzehnte asymptomatisch verlaufen kann. Entscheidend für das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, sind das Ausmaß und die Dauer der LDL-C-Exposition. Dies ist in Abbildung 3-5 schematisch verdeutlicht [32]. Im Laufe des Lebens kommt es zu einer kumulativen LDL-C-Exposition, bis ein theoretischer Schwellenwert überschritten wird, der ausreichend für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung ist. Diese Schwelle wird bei Hypercholesterinämie-Patienten deutlich früher erreicht als bei Patienten mit normalen LDL-C-Werten. Patienten mit genetisch bedingten niedrigen LDL-C-Werten erreichen den theoretischen Schwellenwert hingegen später. Weitere Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Bluthochdruck, Rauchen oder Diabetes mellitus senken den Schwellenwert.



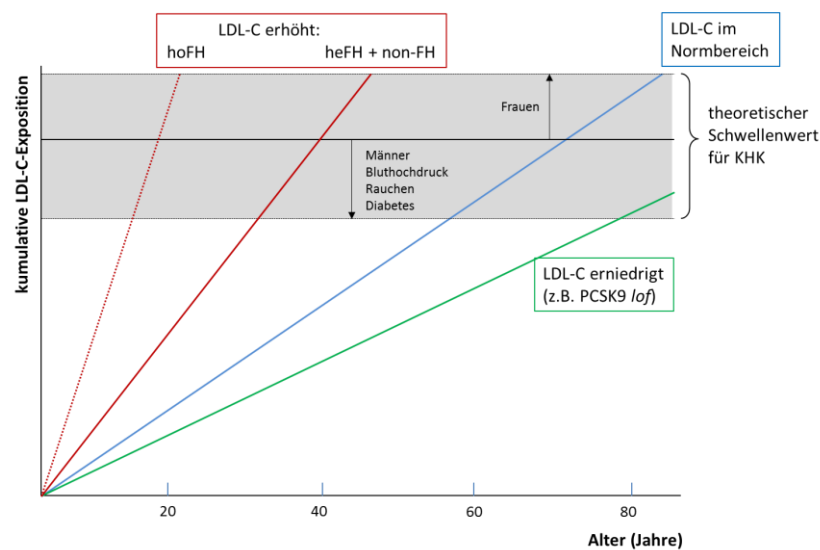


Abbildung 3-5: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen kumulativer LDL-C-Exposition mit steigendem Alter und kardiovaskulärem Risiko (modifiziert nach [32]).

### 3.2.1.5 Risikostratifizierung

Es existiert keine allgemein gültige Einteilung der primären Hypercholesterinämien oder gemischten Dyslipidämien in verschiedene Schweregrade oder Stadien der Erkrankung. Jedoch lässt sich eine Einteilung anhand des individuellen Risikos für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung, der schwerwiegendsten Manifestation einer Hypercholesterinämie, treffen. Die Höhe des kardiovaskulären Gesamtrisikos gibt einen Anhaltspunkt für den spezifischen Therapiebedarf eines Patienten. Das kardiovaskuläre Risiko und somit die Schwere der Erkrankung wird in erster Linie durch die Höhe der LDL-C-Plasmawerte sowie durch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bestimmt (siehe oben).

Um ein patientenindividuelles Gesamtrisiko abschätzen zu können, stehen verschiedene Risikoprognose-Algorithmen zur Verfügung. Die Anwendung dieser Risikoprognose-Instrumente ist ausschließlich für Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärpräventionspatienten) geeignet. Hypercholesterinämie-Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall hatten, haben per se ein hohes Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse und sollten in jedem Fall eine medikamentöse Therapie zur Senkung der LDL-C-Werte erhalten (Sekundärprävention). Des Weiteren führt die Anwendung der Risikoprognose-Algorithmen bei Patienten mit sehr hohen LDL-C-Werten, wie FH-Patienten, eher zu einer Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos, da die kumulative LDL-C-Exposition im Score nicht ausreichend abgebildet ist [33].

Zur Anwendung in Deutschland haben sich vor allem der PROCAM-Risikoscore<sup>2</sup> und der HeartScore bzw. SCORE<sup>3</sup> bewährt [11]. Der PROCAM-Algorithmus ermittelt die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt (fatal oder nicht-fatal) und berücksichtigt dabei folgende Faktoren: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Herzinfarkt in der Familie sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Auch der SCORE gibt die Wahrscheinlichkeit an, innerhalb von 10 Jahren ein fatales kardiovaskuläres Ereignis (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma o.ä.) zu erleiden. Dabei werden neben dem Gesamtcholesterinwert das Geschlecht, das Alter, der Raucherstatus sowie der systolische Blutdruck als Risikofaktoren berücksichtigt.

Leitlinien nutzen die Risikostratifizierung, um Therapieempfehlungen für Dyslipidämie-Patienten zu geben. Die ESC/EAS<sup>4</sup>-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien [19] definiert vier Risikokategorien mit entsprechenden Empfehlungen für medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien (siehe Tabelle 3-3).

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

kardiovaskuläres Risiko	Kriterien	Empfehlungen
sehr hoch	SCORE $\geq$ 10 % oder Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und bestehenden Organschäden Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz	wenn LDL-C $\geq$ 70 mg/dl: medikamentöse Therapie erforderlich <sup>a</sup>
hoch	SCORE $\geq$ 5 % und $<$ 10 % oder ausgeprägte einzelne Risikofaktoren wie familiäre Dyslipidämien oder starker Bluthochdruck	wenn LDL-C $\geq$ 100 mg/dl: medikamentöse Therapie erforderlich <sup>a</sup>
moderat	SCORE $\geq$ 1 % und $<$ 5 %	wenn LDL-C $\geq$ 100 mg/dl: medikamentöse Therapie sollte erwogen werden <sup>b</sup>
gering	SCORE $<$ 1 %	wenn LDL-C $\geq$ 190 mg/dl: medikamentöse Therapie sollte erwogen werden

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

Bezogen auf die Zielpopulation von Alirocumab ergibt sich daraus ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko für heFH- und FCHL-Patienten, je nach bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder anderer Komorbiditäten. Bei Patienten mit polygener

<sup>2</sup> *Prospektive Cardiovascular Münster Study*

<sup>3</sup> *Systematic Coronary Risk Evaluation* (Algorithmus der *European Society of Cardiology*)

<sup>4</sup> *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society*

Hypercholesterinämie kann das kardiovaskuläre Risiko gering bis sehr hoch sein, ebenfalls in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Risikofaktoren. Die ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt eine medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Patienten mit hohem Risiko und einem LDL-C  $\geq 100$  mg/dl und bei Patienten mit sehr hohem Risiko und einem LDL-C  $\geq 70$  mg/dl.

Die deutsche Leitlinie der AkdÄ zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen definiert die Schwelle für eine medikamentöse lipidsenkende Therapie mit Hilfe des PROCAM-Algorithmus oder vergleichbarer Prognoseinstrumente. So ist eine medikamentöse Therapie indiziert, wenn das 10-Jahres-Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mindestens 20 % beträgt [11].

### 3.2.1.6 Diagnose

Da es sich bei Dyslipidämien um asymptomatische Erkrankungen ohne subjektives Krankheitserleben handelt, erhalten viele Betroffene erst im mittleren Lebensalter eine Diagnose, wenn sich die oben beschriebenen klinischen Zeichen oder Folgeerkrankungen manifestieren. Typischerweise erfolgt die Diagnosestellung infolge eines Herzinfarkts bei einem jungen oder mittelalten Patienten, im Rahmen einer Familienanamnese (wenn Verwandte ersten Grades mit sehr hohen Cholesterinwerten und/oder frühzeitiger Atherosklerose auffallen) oder als Zufallsbefund pathologisch erhöhter Lipidwerte. Aus den oben genannten Gründen ist davon auszugehen, dass die Hypercholesterinämie bzw. Dyslipidämie vor allem bei jungen Patienten stark unterdiagnostiziert ist. Für FH wird angenommen, dass lediglich etwa 20 % der Betroffenen diagnostiziert sind [21].

Die Basisdiagnostik besteht neben der Eigen- und Familienanamnese sowie der körperlichen Untersuchung aus einer Bestimmung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride) im Nüchternblut. Zur Bestimmung des LDL-C wird meist der Gesamtcholesterinwert herangezogen. Aus diesem lässt sich mit Hilfe der Friedewald-Formel der LDL-C-Wert berechnen:

$$\text{LDL-C} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-C} - \frac{\text{Triglyzeridwert}}{5}$$

In der Formel wird für das Verhältnis von Triglyzeriden zu VLDL-Cholesterin der Faktor 5 angenommen. Jedoch führt dies bei hohen Triglyzeridwerten ( $> 400$  mg/dl), wie sie bei der gemischten Dyslipidämie vorliegen können, zu falschen Ergebnissen, so dass in diesem Fall die Bestimmung des LDL-C durch direkte Messung erfolgen sollte. Der Normwert für LDL-C liegt bei Gesunden im Bereich bis 160 mg/dl (4,1 mmol/l). Darüber liegende LDL-C-Werte werden als hoch ( $> 160$  mg/dl) oder sehr hoch ( $> 190$  mg/dl bzw. 4,9 mmol/l) erachtet [2]. Die Schwelle für eine therapeutische Intervention kann jedoch nicht ohne Berücksichtigung des kardiovaskulären Gesamtrisikos festgelegt werden (vgl. Abschnitt 3.2.1.5).

Die Differenzialdiagnose einer Dyslipidämie wird aufgrund der großen Variabilität der phänotypischen Ausprägung erschwert. Sekundäre Ursachen für Dyslipidämien, wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenunterfunktion oder Leber- und Nierenerkrankungen, sollten durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden. Der Nachweis der ursächlichen

Mutation stellt das sicherste Kriterium für das Vorliegen einer primären Hypercholesterinämie dar. Allerdings wird dieser Nachweis dadurch erschwert, dass verschiedenste genetische Varianten die Ursache einer Hypercholesterinämie sein können, und dass nicht bei allen Hypercholesterinämie-Patienten eine ursächliche Mutation nachgewiesen werden kann.

### ***Diagnose der FH***

Für die Diagnose der FH gibt es keinen international einheitlich angewandten Kriterienkatalog, jedoch existieren verschiedene statistisch und genetisch validierte, nationale Kriterienkataloge. In den USA finden die MedPed<sup>5</sup>-Kriterien Anwendung, wohingegen in Europa die Kriterien des *Dutch Lipid Clinic Network* (Niederlande) und des *Simon Broome Register* (Großbritannien) verwendet werden [34-37]. Während die US-Kriterien sich an den Lipidwerten im Zusammenhang mit Alter und Familienanamnese orientieren, beziehen die europäischen Kriterien zusätzlich klinische Zeichen und nachgewiesene Mutationen ein, um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer FH zu bestimmen.

Nach den *Simon Broome Register*-Kriterien gilt das Vorliegen einer FH bei erwachsenen Patienten als sicher, wenn

- Gesamtcholesterin > 290 mg/dl oder LDL-C > 190 mg/dl und Xanthome beim Patienten oder Verwandten 1. oder 2. Grades vorliegen oder
- eine Mutation des LDL-Rezeptors, ApoB-100 oder PCSK9 nachgewiesen ist [38].

Das Vorliegen einer FH gilt als wahrscheinlich, wenn

- Gesamtcholesterin > 290 mg/dl oder LDL-C > 190 mg/dl und
- in der Familie Myokardinfarkte bei Verwandten 2. Grades unter 50 Jahren oder Verwandten 1. Grades unter 60 Jahren aufgetreten sind oder in der Familie Gesamtcholesterin-Werte > 290 mg/dl bei erwachsenen Verwandten 1. oder 2. Grades oder >260 mg/dl bei Kindern unter 16 Jahren aufgetreten sind [38].

Die Kriterien des *Dutch Lipid Clinic Network* dienen dazu, einen diagnostischen Score zu berechnen. Dabei werden für verschiedene Kriterien (Familienanamnese, Krankheitsgeschichte, Vorhandensein von klinischen Zeichen für FH sowie die Höhe des LDL-C-Werts) Punkte vergeben. Die Höhe der Gesamtpunktzahl gibt an, ob das Vorliegen einer FH möglich, wahrscheinlich oder sicher ist [38].

### **3.2.1.7 Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) sind erwachsene Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (heterozygot-familiär und nicht-familiär)

---

<sup>5</sup> *Make Early Diagnosis Prevent Early Death*

oder gemischten Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Zum Anwendungsgebiet gehören damit auch die familiären Dyslipidämien (heFH und FCHL) sowie die polygene Hypercholesterinämie.

Die LDL-C-Zielwerte werden in den Leitlinien der ESC/EAS wie folgt definiert: Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko gilt ein LDL-C-Wert  $< 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung als Ziel der lipidsenkenden Therapie und für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gilt ein LDL-C-Wert  $< 100$  mg/dl (2,5 mmol/l) als Ziel der lipidsenkenden Therapie [19, 33].

Bei der Behandlung von Hypercholesterinämien und gemischten Dyslipidämien, die mit erhöhten LDL-C-Werten assoziiert sind, gelten Statine als die medikamentöse Therapie der Wahl. Statine sind in verschiedenen Wirkstoffen verfügbar, die sich hinsichtlich ihrer Wirkstärke unterscheiden. Statine werden meist in einer mittleren Dosierung verabreicht, wodurch eine LDL-C-Senkung von 25 – 45 % erreicht werden kann [11]. Vor allem bei Patienten mit primären Dyslipidämien und Patienten mit weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ist dies aber meist nicht ausreichend, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen, so dass die Statintherapie auf die maximale Dosis erhöht oder ein anderes Statin eingesetzt werden muss. Allerdings nehmen mit steigender Dosis auch statinspezifische Nebenwirkungen wie muskelassoziierte Beschwerden (Myopathien) zu, so dass die Dosisanpassung auf eine maximale Statindosis nicht immer möglich ist. Bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statindosis ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, ist deshalb die Kombination eines Statins mit einer weiteren LMT angezeigt. Neben den bisher zugelassenen Wirkstoffen Ezetimib, Gallensäuren-Komplexbildnern und Fibraten steht nun Alirocumab als weitere LMT für diese Patientengruppe zur Verfügung.

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) umfasst also

- erwachsene Patienten
- mit einer primären Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischten Dyslipidämie
- die mit einer maximal verträglichen Statintherapie behandelt werden
- und die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Dyslipidämien sind chronische Krankheiten, die über lange Zeiträume asymptomatisch verlaufen können und i.d.R. nicht mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen. Die atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erhöhter LDL-C-Werte können jedoch schwerwiegende Komplikationen verursachen, die mit einem erheblichen Risiko für bleibende Beeinträchtigungen (z.B. Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sind und häufig zum Tod des Patienten führen. Dementsprechend ist das Ziel der Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) die Verhinderung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen durch die Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut.

### ***Bestehende Therapieoptionen und zusätzlicher therapeutischer Bedarf***

Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie sind immer die Einhaltung einer Diät und Modifikationen des Lebensstils (wie häufige Bewegung und Aufgabe des Rauchens). Bei genetisch bedingten Dyslipidämien reichen diese Maßnahmen jedoch im Allgemeinen nicht aus, um eine ausreichende LDL-C-Senkung zu erzielen, weshalb eine medikamentöse Therapie (LMT, lipidmodifizierende Therapie) angezeigt ist<sup>6</sup>.

Die Therapie der ersten Wahl sind Statine, welche durch eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase die endogene Cholesterinbiosynthese inhibieren und zur verstärkten LDL-C-Aufnahme in Hepatozyten über den LDL-Rezeptor führen. Statine werden zunächst meist in einer mittleren Dosierung verabreicht, wodurch im Allgemeinen eine LDL-C-Senkung von 25 bis 45 % erreicht werden kann [11]. Wenn dies nicht ausreichend ist, kann die Statindosis auf die maximale Dosis gesteigert werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine Verdopplung der Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-C-Senkung führt, sondern lediglich zu einer Steigerung der LDL-C-Senkung um etwa 6 % [39]. Die Ursache für diese nicht dosislineare Wirkung ist vermutlich die dosisabhängige Induktion der PCSK9-Expression durch Statine [9, 40]. PCSK9 wirkt dem LDL-C-senkenden Effekt der Statine entgegen, indem es die Verfügbarkeit der LDL-C-Rezeptoren auf der Oberfläche der Hepatozyten begrenzt [5, 7, 8]. Die Wirksamkeit der Statintherapie ist also durch endogene negative Regulation limitiert und ein Teil der Hypercholesterinämie-Patienten erzielt auch mit einer maximalen Statindosis keine ausreichende LDL-C-Senkung. Zudem sind hohe Statindosen besonders häufig mit Nebenwirkungen verbunden, die vor allem die Skelettmuskulatur betreffen (Myopathien). So können Muskelschmerzen und -entzündungen (Myositis) bis hin zu der seltenen, aber ernsthaften Nebenwirkung der Rhabdomyolyse auftreten. Aus diesem Grund können nicht alle Patienten mit einer maximalen Statindosis behandelt werden.

---

<sup>6</sup> Einfluss von Lebensstiländerungen auf den LDL-C-Spiegel [19]: Wenn in der Nahrung 1 % der gesättigten Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden, sinkt der LDL-C-Spiegel um etwa 2 mg/dl. Bei übergewichtigen Patienten kann eine Gewichtsreduktion um 10 kg eine LDL-C-Senkung von 8 mg/dl bewirken.

Als weitere LMT sind in Deutschland Gallensäuren-Komplexbildner, Fibrate und der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib zugelassen<sup>7</sup>. Diese werden in Kombination mit Statinen verordnet (zur Therapie bei Statinunverträglichkeit siehe Modul 3B).

Mit Ausnahme der Fibrate wirken alle LMT indirekt über eine verstärkte Expression des LDL-Rezeptors (zum Wirkmechanismus im Detail siehe Modul 2). Wie für die Statine gibt es auch für Ezetimib, Fibrate und Gallensäuren-Komplexbildner Hinweise auf einen PCSK9-induzierenden Effekt [39].

Die Kombinationstherapie mit einem Statin und einer weiteren LMT (beispielsweise mit Ezetimib) führt zu einer stärkeren LDL-C-Senkung als die Statintherapie allein [42]. Jedoch erreichen nicht alle Patienten durch eine Kombinationstherapie eine ausreichende LDL-C-Senkung. Dies betrifft vor allem Patienten mit sehr hohen LDL-C-Ausgangswerten. Ein zusätzlicher Faktor, der die LDL-C-Senkung limitiert, ist die Induktion von PCSK9. Ein weiteres Problem der bestehenden Therapieoptionen ist das Auftreten von Nebenwirkungen. Gallensäuren-Komplexbildner führen häufig zu Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt (sehr häufig: Obstipation und Flatulenz) [43, 44]. Fibrate sind wie Statine mit dem Auftreten von skelettmuskellosoziierten Nebenwirkungen (Myopathien), wie Muskelschwäche, Myositis und Rhabdomyolyse, assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Statinen mit Fibraten begünstigt das Auftreten solcher Nebenwirkungen und ist deshalb kontraindiziert bzw. sollte auf Patienten mit einer schweren Form der gemischten Dyslipidämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko beschränkt bleiben und nur unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle eingesetzt werden [45-47].

### ***Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Alirocumab***

Alirocumab gehört zur neuen Klasse der PCSK9-Inhibitoren, die einen innovativen Wirkmechanismus nutzen. Es handelt sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, der spezifisch PCSK9 bindet und dadurch der Degradation des LDL-Rezeptors entgegenwirkt. Auf diese Weise erhöht sich die Zahl der LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten, was zu einer verstärkten Aufnahme von LDL-C in die Leberzellen und zu einem Absinken der LDL-C-Konzentration im Blut führt [5, 8]. Alirocumab führt dadurch zu einer sehr ausgeprägten LDL-C-Senkung. In Kombination mit Statinen und anderen LMT ist Alirocumab besonders wirksam, da es deren PCSK9-induzierenden Effekt entgegenwirkt.

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

### ***Fazit***

Bei Patienten mit einer ausgeprägten Form einer Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen, besteht ein therapeutischer Bedarf. Bei diesen Patienten handelt es sich vorwiegend um Patienten mit

---

<sup>7</sup> Der Wirkstoff Nikotinsäure ist in Deutschland seit 2013 nicht mehr zugelassen [41].

einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko (Sekundärprävention). Für diese Patienten ist Alirocumab eine neue wirksame Therapieoption, um weiteren kardiovaskulären Folgeerkrankungen der Dyslipidämie – und somit Krankheitslast und Kosten – vorzubeugen. Alirocumab stellt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und seinem günstigen Nebenwirkungsprofil eine therapeutische Verbesserung sowie eine sinnvolle Erweiterung des bestehenden Therapiespektrums dar.



### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Alirocumab (Praluent®) im Teilanwendungsgebiet A sind erwachsene Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie (heFH und nicht familiär) oder gemischten Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätische Optionen nicht ausgeschöpft sind. Zum Anwendungsgebiet gehören die familiären Dyslipidämien (heFH und FCHL) sowie die polygene Hypercholesterinämie.

Die LDL-C-Zielwerte werden in den Leitlinien der ESC/EAS wie folgt definiert: Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis (wie Myokardinfarkt) oder Risikoäquivalent) gilt ein LDL-C-Wert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder eine mindestens 50%ige LDL-C-Senkung als Ziel der lipidsenkenden Therapie und für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ohne kardiovaskuläres Ereignis oder Risikoäquivalent) gilt ein LDL-C-Wert < 100 mg/dl (2,5 mmol/l) als Ziel der lipidsenkenden Therapie [19, 33].

Für die relevante Zielpopulation<sup>8</sup> müssen demnach folgende Kriterien erfüllt sein:

- a) Der Patient hat eine primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie.
- b) Der Patient wird mindestens mit der maximal verträglichen Statintherapie behandelt.
- c) Der Patient erreicht seine LDL-C-Zielwerte (in Abhängigkeit seines kardiovaskulären Risikos) nicht

#### **Prävalenz der Hypercholesterinämie (und gemischter Dyslipidämie) in Deutschland (Kriterium a)**

Bundesweit repräsentative Daten zur Prävalenz der Hypercholesterinämie bei Erwachsenen in Deutschland lieferte erstmals der Nationale Gesundheitssurvey 1990/91 und der

---

<sup>8</sup> Es handelt sich bei der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie um eine chronische Erkrankung, so dass zur Beschreibung der Zielpopulation lediglich Angaben zur Prävalenz und nicht zur Inzidenz herangezogen wurden.

Gesundheitssurvey Ost 1991/92 [48]. Danach liegt ein Gesamtcholesterinspiegel<sup>9</sup> von über 250 mg/dl (im Rahmen der Studie als Grenzwert für Hypercholesterinämie gewählt) bei 35,6 % der Frauen und 31,4 % der Männer vor. Eine nähere Differenzierung mit Blick auf relevante Begleiterkrankungen oder spezifische Behandlungsmaßnahmen erfolgte nicht. Allerdings dürften weniger als 5 % der Studienteilnehmer cholesterinsenkende Medikamente eingenommen haben [48].

Neuere Daten stammten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98), im Rahmen dessen 7124 Personen zu unterschiedlichen gesundheitsbezogenen Themen befragt wurden [48]. Bereits im Alter von 30 bis 39 Jahren wiesen 15,2 % der Frauen und 25,1 % der Männer einen Gesamtcholesterinwert von 250 mg/dl (hier Grenzwert für Hypercholesterinämie) auf. Am häufigsten ist die Hypercholesterinämie bei Frauen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren. Bei den Männern nimmt ihre Verbreitung bis zum 80. Lebensjahr zu.

Die zwischen 2003 und 2006 vom Robert Koch Institut (RKI) durchgeführten bundesweiten telefonischen Gesundheitssurveys (GSTel) [50, 51] bildeten den Grundbaustein für die „Studie Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA), die ab 2009 (GEDA 2009) [52] durch das RKI in regelmäßigen Abständen durchgeführt wird. Die GEDA ist eine der Komponenten des seit 2007 etablierten Gesundheitsmonitorings des Robert Koch Instituts. Anknüpfend an die seit dem Jahr 2003 durchgeführten GSTel sollen die regelmäßig durchgeführten GEDA-Befragungswellen der kontinuierlichen Beobachtung von Entwicklungen im Gesundheits- und Krankheitsgeschehen dienen und somit der Gesundheitsberichterstattung und der Gesundheitspolitik zeitnah Informationen zum Gesundheitszustand der erwachsenen Bevölkerung liefern. Seitdem sind die Ergebnisse des GEDA 2010 [53] und GEDA 2012 [54] veröffentlicht. Die Datenerhebung für die GEDA 2014/2015 erfolgte bis Juli 2015, daher sind hier noch keine Ergebnisse verfügbar. Diese Querschnittsstudien liefern eine gute Übersicht über die Entwicklung der Hypercholesterinämie in Deutschland. In allen GEDA-Studien ergaben die Befragungen eine 12-Monat-Prävalenz für Patienten mit Hypercholesterinämie von etwa 20 %.

Neuere, aktuelle Daten liefert die Langzeitstudie „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS), die ebenfalls einen Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des RKI darstellt. Im Gegensatz zu den GEDA-Studien sind bei der DEGS der persönliche Kontakt und eine körperliche Untersuchung der Studienteilnehmer eingeschlossen. Die erste Erhebungswelle (DEGS1) wurde von 2008 bis 2011 durchgeführt. Zielpopulation war die in Deutschland lebende Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren. Im Mai 2013 wurde die Publikation „Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland“

---

<sup>9</sup> Zur Abschätzung von Fettstoffwechselstörungen für das Gesundheitsmonitoring in der Bevölkerung haben sich in vielen Ländern die Bestimmung des Gesamtcholesterin-Wertes und des HDL-Cholesterin-Wertes etabliert, welche auch in den Studien BGS98 und DEGS herangezogen wurden. Diese Werte sind weit weniger vom Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme beeinflusst als der LDL-C-Wert [49]. Für große epidemiologische Studien ist die Nüchternbestimmung der Blutfette nach Einhalten einer ausreichend langen Nahrungskarenz häufig nicht oder nur für einen Teil der Studienpopulation realisierbar.

veröffentlicht, die auf Daten der Studie DEGS basiert [49]. Bei einer Stichprobengröße von  $n= 7013$  weisen 65,1 % (95% KI [63,1; 67,0]) der beobachteten Personen eine ärztlich diagnostizierte Dyslipidämie auf. Nur bei 27,6 % (95% KI [26,4; 28,8]) war die Dyslipidämie schon vor der DEGS1 bekannt.

Tabelle 3-4 fasst die Ergebnisse der Studien zur Prävalenz der Hypercholesterinämie in Deutschland zusammen.

Zur Prävalenz der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie konnten keine Angaben aus den in Tabelle 3-4 dargestellten epidemiologischen Studien abgeleitet werden. Eine häufig publizierte Prävalenz ist 1:500, die in der deutschen oder europäischen Leitlinie angegeben wird [11, 19].

Tabelle 3-4: Übersicht der Studien zur Prävalenz von Hypercholesterinämie in Deutschland

Studie	Methode	Stichproben- größe	Alter	Patienten mit Hypercholesterinämie	
Bundes- Gesundheitssurvey 1998 (BGS98)	Schriftliche Befragung und Untersuchung	7124	18-79	≥ 250mg/dl GC (in %) Frauen: 34,9 (behandelt 2,3) Männer: 32,2 (behandelt 1,9) ≥ 300mg/dl GC (in %) Frauen: 9,2 (behandelt 1,0) Männer: 8,3 (behandelt 0,5)	[48]
telefonischen Gesundheitssurvey (GSTel) 2003	Telefonische Befragung	8318	ab 18	Ärztlich diagnostiziertes, erhöhtes Cholesterin (in %) Frauen: 27,6; Männer 30,3 Gesamt 28,9	[51]
GSTel 2004	Telefonische Befragung	7341	ab 18	Ärztlich diagnostiziertes, erhöhtes Cholesterin (in %) Frauen: 27,6; Männer 29,7	[50]
GSTel 2005	Telefonische Befragung	7692	ab 18	Keine Publikation verfügbar	
GSTel 2006		5542			
Studie Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 Querschnittsstudie	Telefonische Befragung (unabhängige Stichprobe)	21.262	ab 18	12-Monats-Prävalenz in % [95 % KI] Frauen: 21,8 [20,7; 22,8]; Männer: 19,8 [18,7; 20,9] Gesamt: 20,8 [20,0; 21,6]	[52]
GEDA 2010 Querschnittsstudie	Telefonische Befragung (unabhängige Stichprobe)	22.050	ab 18	12-Monats-Prävalenz % [95 % KI] Frauen: 20,1 [19,1; 21,2]; Männer: 20,8 [19,8; 21,9] Gesamt: 20,5 [19,7; 21,2]	[53]
GEDA 2012 Querschnittsstudie	Telefonische Befragung (unabhängige Stichprobe)	19.294	ab 18	12-Monats-Prävalenz % [95 % KI] Frauen: 19,7 [18,6; 20,9]; Männer: 20,2 [19,1; 21,3] Gesamt: 19,9 [19,2; 20,7]	[54]
Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Langzeitstudie	Persönlicher Kontakt und körperliche Untersuchung (wenn möglich Einbezug der Patienten des BGS98 sowie neue Probanden)	8152 (gesamt), darunter 4193 Ersteingeladene und 3959 Ehemalige des BGS98 Davon wurden 7238 Personen untersucht; 914 wurden befragt.	ab 18	Prävalenz der ärztlich diagnostizierten, bekannten Dyslipidämie (GC ≥ 190 mg/dl) mit n= 7013 in % [95 % KI]: gesamt: 65,1 [63,1; 67,0] bekannt: 27,6 [26,4; 28,8] (davon 30,8 % behandelt) unbekannt: 37,5 [35,6; 39,5]	[49]
GC: Gesamtcholesterin; KI: Konfidenzintervall;					

### Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie in Deutschland (Kriterium b)

Für die Schätzung der Prävalenz für das Anwendungsgebiet A von Alirocumab müssen zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden. Alirocumab ist ausschließlich für Patienten zugelassen, die mit der maximal verträglichen Statintherapie mit oder ohne weitere Lipidsenker therapiert werden und trotz allem ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Somit sind nur solche Patienten für die Behandlung mit Alirocumab geeignet, die mit lipidsenkenden Arzneimitteln – mindestens mit einem Statin – behandelt werden.

Im Rahmen der aktuellen Studie DEGS1 wurden Schätzungen zur Prävalenz behandelter Patienten mit Hypercholesterinämie/Dyslipidämie erhoben (vgl. Tabelle 3-4). So weisen bei einer Stichprobengröße von  $n = 7013$  27,6 % (95% KI [26,4; 28,8]) eine ärztlich diagnostizierte Dyslipidämie auf. Davon werden 30,8 % mit einem lipidsenkenden Arzneimittel behandelt.

Als weitere relevante Quelle für Deutschland können Verordnungsdaten zur Abschätzung der Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie herangezogen werden. Im Arzneimittelverordnungsreport 2014 sind die verordneten DDD im Jahr 2013 angegeben [55]. Geht man davon aus, dass jeder Patient 365 Tage im Jahr kontinuierlich seine Therapie einnimmt (365 DDD pro Patient), ergibt sich eine Gesamtpopulation von 4.868.219 – 5.060.273 Patienten, die mit einem lipidsenkenden Arzneimittel behandelt werden (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Verordnungen von Lipidsenkern und Anzahl behandelter Patienten (Arzneimittelverordnungsreport 2014)

Wirkstoffgruppe	Mio. verordnete DDD in 2013	Behandelte Patienten	Anteil an GKV-Gesamtpopulation (69.637.000 GKV-Versicherte)
Statine	1.707	4.700.000	7 %
Ezetimib Mono	24,9	68.219	0,1 %
Ezetimib + Simvastatin	61,4	168.219	0,2 %
Fibrate	43,8	120.000	0,2 %
Colestyramin	1,4	3.836	< 0,01 %
<b>Gesamt</b>		<b>4.868.219 – 5.060.273</b>	

Neben dem AVR 2014 kann auch der BARMER GEK Verordnungsreport 2012 zur Abschätzung der Prävalenz herangezogen werden [56]. Eine Analyse zur Verordnung lipidsenkender Arzneimittel erfolgte hier auf der Datenbasis der Versicherten der BARMER GEK. Herangezogen wurden alle Verordnungen für lipidsenkende Arzneimittel (ATC-Gruppe C10) aus dem Jahr 2011. Im Jahr 2011 waren insgesamt 9,1 Mio. Personen in der BARMER GEK versichert. Davon bekamen 874.146 Versicherte insgesamt 2.389.377 Packungen lipidsenkende Arzneimittel verordnet. Dies entspricht einem Verbrauch von 216 Mio. DDD. Somit hat der durchschnittliche Patient der BARMER GEK 247 DDD pro Jahr eingenommen.

Diese Schätzung des Verbrauchs dürfte der Versorgungsrealität deutlich näher kommen und wird durch eine aktuelle Analyse der PMV-Forschungsgruppe auf Basis der Daten der AOK Hessen (248 DDD) aus dem Jahr 2012 bestätigt [57].

Tabelle 3-6: Verordnungen von Lipidsenkern und Anteil der behandelten Patienten (BARMER GEK Verordnungsreport 2012)

Wirkstoffgruppe	Verordnete DDD in 2011	Barmer GEK Patienten	GKV-Gesamtpopulation <sup>a</sup>
Statine	192.167.374	778.006	5.951.746
Ezetimib Mono	4.303.140	17.422	133.278
Ezetimib / Simvastatin	10.884.050	44.065	337.097
Fibrate	7.459.988	30.202	231.045
Colestyramin	326.823	1.323	10.121

<sup>a</sup> Zur Berechnung der Patienten in der GKV-Gesamtpopulation wurde ein Hochrechnungsfaktor von 7,65 verwendet. Dieser ergibt sich aus dem Quotienten der GKV-Gesamtpopulation (69.637.000) / Barmer-GEK-Patienten (9.100.000).

Genauere Angaben zur Dosis der Therapie oder zu den Anteilen der Patienten mit sehr hohem bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko sind weder aus der Studie DEGS1 noch aus den Verordnungsdaten abzuleiten.

### Prävalenz der kardiovaskulären Folgekomplikationen und LDL-C-Zielwerterreichung in Deutschland (Kriterium c)

#### *Prävalenz der kardiovaskulären Folgekomplikationen*

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

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

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

werden (vgl. Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6); der genaue Anteil kann jedoch auf Basis der für Deutschland verfügbaren Daten nicht bestimmt werden.

Valide, nationale Daten zur Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen sind jedoch vorhanden. So wurden die Lebenszeitprävalenzen einer manifesten koronaren Herzkrankheit, eines Myokardinfarkts [58] und eines Schlaganfalls [59] im Rahmen der DEGS1 untersucht (vgl. Tabelle 3-7).

Weiterhin können die Angaben des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) betrachtet werden. Der Morbi-RSA bildet einen finanziellen Verteilungsschlüssel für 80 Krankheiten ab. Schweregrade von Krankheiten werden gruppiert sowie mittels einer Hierarchisierung innerhalb der Krankheiten abgebildet und schließlich als hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) klassifiziert. Mittels einer Handsuche in Anlage 1 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 [60] wurden die für das Anwendungsgebiet von Alirocumab relevanten HMG identifiziert und mittels der Risikogruppenanteile-Grundlagenbescheid\_II\_2015 die Anzahl der Patienten in Deutschland für das Jahr 2014 geschätzt (vgl. Tabelle 3-7 [61]).

Als dritte Quelle kann die stationäre Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht für das Jahr 2012 aus dem deutschen Herzbericht 2014 herangezogen werden [62]. Der deutsche Herzbericht erscheint jährlich und analysiert u.a. die Morbidität und Mortalität ausgewählter Herzerkrankungen. Die Analysen erfolgen auf Grundlage der Daten des statistischen Bundesamtes.

Die isolierte Betrachtung dieser Daten erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Zielpopulation von Alirocumab. Der Anteil der Patienten mit einer Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie bzw. mit einer lipidsenkenden Therapie ist nicht bekannt.

Tabelle 3-7: Übersicht der Quellen zur Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen

Studie/Quelle	Methode	Alter		
Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Langzeitstudie	Persönlicher Kontakt und körperliche Untersuchung (wenn möglich Einbezug der Patienten des BGS98 sowie neue Probanden)	40 – 79	<b>Lebenszeitprävalenz in % [95 % KI]</b> KHK (n= 5782): 9,3 [8,4; 10,3] Myokardinfarkt (n= 5389): 4,7 [4,0;5,5] Angina Pectoris/andere (n= 5784): 8,0 [7,2;9,0]	[58]
			Schlaganfall (n= 5842): 2,9 [2,3;3,6]	[59]
Morbi-RSA	Berücksichtigung relevanter HMG und Risikogruppenanteile-Grundlagenbescheid_II_2015	GKV-Population	HMG081: 244.024 Patienten	[60]
			HMG083: 1.246.204 Patienten HMG084: 2.677.538 Patienten HMG096: 167.965 Patienten	[61]
Herzbericht 2014	Stationäre Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht (Berechnung auf Grundlage von Daten des statistischen Bundesamtes von 2012)		Angina pectoris (I20.0): 248.457 Patienten Akuter Myokardinfarkt (I21; I22, I23): 223.825 Patienten Sonstige akute ischämische Herzkrankheit (I24.0): 1.890 Patienten Chronisch-ischämische Erkrankung des Herzens [wie stummer Myokardinfarkt (I25)]: 191.482 Patienten	[62]
HMG081 (Akuter Myocardinfarkt /instabile Angina Pectoris und andere akute ischämische Herzkrankheiten), HMG083 (Angina Pectoris / Z. n. altem Myokardinfarkt); HMG084 (Koronare Herzkrankheit / andere chronisch-ischämische Erkrankungen des Herzens); HMG096 (Zerebrale Ischämie oder nicht näher bezeichneter Schlaganfall)				

### **LDL-C-Zielwerterreichung**

Die Grenze der LDL-C-Zielwerte ist abhängig vom individuellen, kardiovaskulären Risiko des Patienten mit Hypercholesterinämie (siehe Tabelle 3-3). Schätzungen zur Anzahl der mit einem lipidsenkenden Arzneimittel behandelten Patienten sowie zu Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis liegen vor, können aber wegen der verschiedenen Datenquellen nicht miteinander verknüpft werden. Somit ist es schwierig, auf Grundlage der derzeit verfügbaren deutschen Daten abzuschätzen, welcher Anteil der behandelten Patienten mit welchem Risikoprofil seine Zielwerte mit welcher Statintherapie nicht erreicht.

Die internationalen Querschnittsstudien DYSIS (Dyslipidaemia International Study) sowie EUROASPIRE I, II und III liefern Schätzungen zu gerade dieser Fragestellung. In einer Auswertung auf Basis von nationalen Daten der DYSIS wurde untersucht, ob sich die lipidsenkende Therapie und die Erreichung von Lipid-Ziel- bzw. Normalwerten in verschiedenen Regionen Deutschlands unterscheiden [63]. Da diese Fragestellung für die Abschätzung der Zielpopulation nicht relevant ist, wurden die regional leicht unterschiedlichen Ergebnisse als Spanne dargestellt (vgl. Tabelle 3-8). Eingeschlossen



wurden Patienten, deren Lipidwerte in den letzten sechs Monaten erhoben wurden und die seit mindestens 3 Monaten mit einem Statin behandelt wurden. Von diesen Patienten weisen 74,1 bis 81,0 % eine KHK und/oder Risikoäquivalent auf. 47,2 bis 51,7 % der Patienten erreichen ihren individuellen LDL-C-Zielwert.

Tabelle 3-8: Übersicht der Quellen zur Prävalenz der LDL-C-Zielwerterreichung in Deutschland

Studie	Methode	Stichprobe	Prävalenz	
DYSIS <sup>4</sup> Internationale Querschnittsstudie 2008	Befragung von Patienten bei Routinetermin (748 Zentren) Einschlusskriterien: ≥ 45 Jahre, Lipidwert innerhalb der letzten 6 Monate erhoben, mind. 3 Monate auf Statintherapie	4260 (in Dt.)	Anteil der Patienten mit KHK und/oder Risikoäquivalent (%): 74,1 bis 81,0 Patienten mit LDL-C-Zielwerterreichung <sup>1</sup> (%): 47,2 bis 51,7	[63]
EUROASPIRE <sup>4</sup> Internationale Querschnittsstudie	Befragung mit validierten Messinstrumenten, Patienten retrospektiv durch ICD-Codes identifiziert (Krankenhaus) Einschlusskriterien: ≤ 70 Jahre mit Ereignis <sup>2</sup> mind. 6 Monate vor Befragung	In Dt.:	Patienten mit lipidsenkender Therapie (davon mit GC < 175 mg/dl)	[64]
I (1995-1996),		524	35 % (13/134; 9,7 %)	
II (1999-2000),		684	67,4 % (54/262; 20,6 %)	
III (2006-2007)		645	87 % (213/383; 55,6 %)	
LUTZ Nationale, prospektive, multizentrische Register-Studie 2006-2007	6551 Zentren, jeweils 6 Patienten Einschlusskriterien: Diagnose einer Hypercholesterinämie, KHK und/oder Diabetes, Statintherapie  <u>Fragestellung:</u> Erreichen die Patienten durch die Anpassung ihrer lipidsenkenden Therapie LDL-C-Zielwerte bezüglich der Einschätzung des behandelnden Arztes?  Datenerhebung an zwei Terminen im Abstand von 4 Monaten	45.873 (42.079 GKV) (14222 mit KHK)	Anteil der Patienten mit entsprechender lipidsenkenden Therapie (1. Termin → 2. Termin) <i>Statin-Mono-Behandlung</i> 79,4-81,4 % → 53,3-57,9 % <i>Ezetimib+Statin-Behandlung</i> 16,8-17,2 % → 37,4-41,2 % <i>Ezetimib Mono-Behandlung</i> 3,0-3,1 % → 3,5-4,0 % Anteil der Patienten, die (1. Termin → 2. Termin) <i>LDL-C-Ziel erreicht haben</i> <sup>3</sup> : 34,5-42,4% → 60,6-65,7 % <i>LDL-C-Ziel nicht erreicht haben:</i> 53,8-61,8 % → 25,7-30,2 % <i>LDL-C &lt; 100 mg/dl haben:</i> 23,8-30,6 % → 43,3-49,8 %	[65]
<sup>1</sup> Entsprechend der NCEP ATP III (Zielwert: LDL-C ≤ 100 mg/dl bei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis oder Risikoäquivalent [2]) <sup>2</sup> akuter Myokardinfarkt, akute myokardiale Ischämie, elektive oder notfallmäßige perkutane koronare Intervention (PCI), elektive oder notfallmäßige aorto-koronare Bypass-Operation (ACB). <sup>3</sup> bezüglich der Einschätzung des behandelnden Arztes (nicht bezüglich der Empfehlungen aus Leitlinien) <sup>4</sup> Es sind ausschließlich die Untersuchungen, die in Deutschland durchgeführt wurden, dargestellt				

Im Rahmen der internationalen Querschnittsstudien EUROASPIRE I, II und III, die von 1995 bis 2007 durchgeführt wurden, wurden auf Basis von Krankenhausdaten Patienten mit

Ereignis (akuter Myokardinfarkt, akute myokardiale Ischämie, elektive oder notfallmäßige perkutane koronare Intervention (PCI), elektive oder notfallmäßige aorto-koronare Bypass-Operation (ACB)) retrospektiv identifiziert und mittels validierter Messinstrumente befragt [64]. Als Ergebnisse wurden unter anderem der Anteil der Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie und die Erreichung eines Gesamtcholesterinwertes  $< 175$  mg/dl dargestellt. Die aktuellsten Ergebnisse aus dem EUROASPIRE III zeigen eine Behandlungsrate von 87 % mit einer Zielwerterreichung von 56 %.

Für Deutschland relevante Daten liefert zuletzt die nationale, prospektive, multizentrische Register-Studie LUTZ (Lipidmanagement und Therapieziel-Erreichung bei Patienten mit KHK und/oder Diabetes mellitus) [65]. Die Studie wurde von 2006 bis 2007 durchgeführt und schließt Patienten mit einer diagnostizierten Hypercholesterinämie, KHK und/oder Diabetes ein. Weiterhin mussten die Patienten mindestens mit einem Statin behandelt worden sein. Im Gegensatz zu den Studien DYSIS und EUROASPIRE wurden die Patienten zu zwei Zeitpunkten untersucht (zu Beginn der Studie und nach vier Monaten). Es zeigte sich, dass die LDL-C-Zielwerterreichung (nach Maßgabe des behandelnden Arztes) von 34,5 bis 42,4 % (Beginn der Studie) auf 60,6 bis 65,7 % (nach vier Monaten) erhöht werden konnte. Dies kann mit dem Wechsel auf eine Kombinationstherapie von Ezetimib und Statin assoziiert werden.

### **Limitationen der angegebenen Quellen**

Für eine valide Abschätzung der Prävalenz für das Anwendungsgebiet von Alirocumab müssen alle drei Voraussetzungen (Kriterien a, b und c, vgl. Abschnitt 3.2.3) bei den Patienten erfüllt sein. Es liegen Schätzungen für das Kriterium a (Patienten mit einer Hypercholesterinämie), das Kriterium b (Patienten mit lipidsenkender Therapie) sowie für das Kriterium c (Patienten, die ihre individuellen LDL-C-Zielwerte nicht erreichen) vor, allerdings können die vorliegenden Daten nicht miteinander verknüpft werden, da sie verschiedenen, voneinander unabhängigen Quellen entstammen. So fehlen beispielsweise bei den Untersuchungen zur Prävalenz der Hypercholesterinämie der Anteil der Patienten mit sehr hohem bzw. hohem kardiovaskulären Risiko, um die LDL-C-Zielwerterreichung abschätzen zu können. In keiner der Quellen, die eine Aussage zur Häufigkeit von Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie erlauben, sind Angaben zur Dosis des Statins oder Häufigkeit einer Kombinationstherapie von Statin und anderer lipidsenkender Arzneimittel zu finden.

Mit der DYSIS, EUROASPIRE und LUTZ-Studie liegen dagegen Untersuchungen vor, die eine LDL-C-Zielwerterreichung bei behandelten Patienten mit Hypercholesterinämie und kardiovaskulärem Risiko untersuchen. Jedoch wurde hier keine einheitliche Definition der LDL-C-Zielwerterreichung gewählt. Weiterhin ist nicht abzuleiten, ob die Patienten mit einer maximal verträglichen Statintherapie behandelt wurden.

Daneben sind in keiner der Quellen, die für die Kriterien a, b und c herangezogen wurden, spezifische Angaben zu Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie enthalten.

Zusammenfassend ist auf Basis der öffentlich verfügbaren Quellen für Deutschland keine valide Abschätzung der Zielpopulation für die Therapie mit Alirocumab im Teilanwendungsgebiet A möglich. Aus diesem Grund wurde zur Schätzung der Zielpopulation eine Analyse auf Basis der Patientendatenbank IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (IMS DA) vom pU in Auftrag gegeben [66]. Die Methodik und Ergebnisse der Analyse sind in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 dargestellt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Primäre Hypercholesterinämien sind durch chronisch stark erhöhte Serumkonzentrationen an Gesamtcholesterin und im besonderen LDL-Cholesterin (LDL-C) gekennzeichnet und stehen mit dem frühzeitigen Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in einem kausalen Zusammenhang [12, 13]. Da es sich um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, ist eine Änderung der Prävalenz aufgrund von Umwelteinflüssen unwahrscheinlich.

Es ist jedoch wahrscheinlich, dass sich mit der Einführung der PCSK9-Antikörper die Rate der (fatalen) kardiovaskulären Komplikationen (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall) in Folge eines erhöhten LDL-C-Wertes in den nächsten fünf Jahren weiter reduzieren wird.

Dies kann durch eine Auswertung des deutschen Herzberichts von 2014 verifiziert werden [67]. Hier weisen die Verlaufsdaten der KHK- und Myokardinfarkt-Sterblichkeit über mehr als 20 Jahre auf einen deutlichen Rückgang der Sterblichkeit seit Anfang der 90er Jahre hin. Dieses Phänomen kann möglicherweise mit der Einführung der ersten Statintherapie in Verbindung gebracht werden.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Gesamtbevölkerung) (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95 % KI]
Alirocumab	316.383 (316.000)	269.262 [268.271;270.256]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

#### Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Alirocumab im vorliegenden Teilanwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätische Optionen nicht ausgeschöpft sind. Für die relevante Zielpopulation müssen folgende Zielkriterien erfüllt sein:

- a) Der Patient hat eine primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie.
- b) Der Patient wird mindestens mit der maximal verträglichen Statintherapie behandelt.

- c) Der Patient erreicht seine LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit seines kardiovaskulären Risikos nicht

Die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Angaben zur Prävalenz sind nicht geeignet, um die Zielpopulation von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet A zu bestimmen. Daher wurde zur Schätzung der Zielpopulation eine Analyse auf Basis der Patientendatenbank IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (IMS DA) in Auftrag gegeben [66]. Die Datenbank ermöglicht einen Zugriff auf ein ausgewähltes Panel von niedergelassenen Praxen mit anonymisierten Patientenverläufen die teilweise bis 1992 zurückreichen. In unterschiedlichen Nutzenbewertungen zu Diabetes-Präparaten (Insulin degludec, Linagliptin und Dapagliflozin) wurde die Zielpopulation bereits erfolgreich mittels des IMS DA hergeleitet und vom IQWiG anerkannt.

Auf Basis der IMS DA-Datenbank konnten etwa 269.000 GKV-Patienten für die Zielpopulation von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet A geschätzt werden. Im Folgenden werden die Datenbank, die Methodik der Analyse und die Ergebnisse beschrieben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Datensätze von Patienten relevant, die eine Hypercholesterinämie aufweisen. Aus diesem Grund wurden primär die Fachgruppen ausgewählt, die üblicherweise solche Patienten behandeln. Die relevante Praxisauswahl in der IMS DA-Datenbank umfasst daher vorwiegend Praxen von Allgemeinärzten, Praktikern, Internisten und diabetologischen Schwerpunktpraxen. Kardiologen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, da sie überwiegend auf Überweisung tätig werden und dann auch nur vorübergehend in der Behandlung der Hypercholesterinämie eingreifen.

In die aktuelle Auswertung sind Praxen mit regelmäßigen Datenlieferungen im Zeitraum 01.05.2014 bis 30.04.2015 eingeflossen. Dieses Kriterium erfüllten 1.205 Praxen mit 1.505 tätigen Ärzten. In die Analyse wurden nur Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen eingeschlossen, die über eine gesicherte Diagnose (ICD-10: E78 - Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien) definiert worden sind.

***Umsetzung des Zielkriteriums a): Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie***

Im ersten Schritt der Auswertung wurden erwachsene, gesetzlich versicherte Patienten mit Hypercholesterinämie gemäß Anwendungsgebiet von Alirocumab (ICD-Codes: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8, E78.9)<sup>10</sup> eingeschlossen. Patienten mit anderen Fettstoffwechselstörungen (ICD-Codes: E78.1, E78.3, E78.6)<sup>11</sup> wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

---

<sup>10</sup> E78.0: reine Hypercholesterinämie, E78.2: Gemischte Hyperlipidämie, E78.4: Sonstige Hyperlipidämien, E78.5: Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet, E78.8: Sonstige Störungen des Lipoproteinstoffwechsels, E78.9: Störung des Lipoproteinstoffwechsels, nicht näher bezeichnet

<sup>11</sup> E78.1: reine Hypertriglyzeridämie, E78.3: Hyperchylomikronämie, E78.6: Lipoproteinmangel

Weiterhin wurde die Zielpopulation in Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären und hohem kardiovaskulären Risiko unterteilt. Dies ist für die spätere Beurteilung der Zielwerterreichung maßgeblich (vgl. Tabelle 3-3). Die entsprechenden Definitionen wurden in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien von Alirocumab gewählt. Somit mussten Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko eine gesicherte KHK-Diagnose<sup>12</sup> oder ein kardiovaskuläres Risikoäquivalent<sup>13</sup> aufweisen. Alle übrigen Patienten mit einer Diagnose für Hypercholesterinämie wurden ebenfalls berücksichtigt, da bei diesen Patienten solche mit hohem kardiovaskulären Risiko nicht ausgeschlossen werden können (Primärprävention).

**Umsetzung des Zielkriteriums b): Maximal verträgliche Statintherapie**

Aus der Gruppe der Patienten mit Hypercholesterinämie, die ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wurden diejenigen Patienten selektiert, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie mit oder ohne gleichzeitige Gabe andere Lipidsenker behandelt werden. Die maximal verträgliche Statintherapie wurde entsprechend der Zulassungsstudien von Alirocumab wie folgt definiert:

- Rosuvastatin 20mg oder 40 mg pro Tag (+/- andere Lipidsenker)
- Atorvastatin 40 mg oder 80 mg pro Tag (+/- andere Lipidsenker)
- Simvastatin 80 mg/Tag (+/- andere Lipidsenker)

Dabei ist zu beachten, dass die Dosierungen von Rosuvastatin und Atorvastatin einer Statin-Hochdosistherapie entsprechen. Es ist nicht auszuschließen, dass bereits niedrigere Dosierungen einer individuell angepassten, maximal verträglichen Statintherapie entsprechen. Dieser Aspekt kann zu einer möglichen Unterschätzung der Zielpopulation beitragen.

Weiterhin wurde angenommen, dass alle Patienten mit Hypercholesterinämie, jedoch ohne kardiovaskuläres Ereignis oder ohne Risikoäquivalent, die mindestens mit einer maximal verträglichen Statintherapie behandelt werden, ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (vgl. hierzu die Leitlinienempfehlung in Tabelle 3-3).

---

<sup>12</sup> **Definition gesicherte KHK-Diagnose :** Akuter (ICD-Code: I21; I22, I23) oder stummer Myokardinfarkt (ICD-Code: I25.2), instabile Angina pectoris (ICD-Code: I20.0), koronare Revaskularisation (Klartext: Bypass, Dilatation, Stent), andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit [ICD-Code: I20 (ohne I20.0), I24, I25 (ohne I25.2)]

<sup>13</sup> **Definition Risikoäquivalent:** Periphere arterielle Verschlusskrankheit (ICD-Code: I73.9), ischämischer Schlaganfall (ICD-Codes: I63, I64, G45), Niereninsuffizienz (ICD-Codes: N18, N19, I49/Dialyse), Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (ICD-Codes: E10, E11) mit mindestens zwei weitere Risikofaktoren (wie Bluthochdruck (ICD-Code: I10), Knöchel-Arm-Index  $\leq 0.90$  (ermittelt über ICD-Codes: E10.5, E11.5), Mikro- oder Makrolbuminurie (ICD-Codes: E10.2, E11.2), [pre-]proliferative diabetische Retinopathie (ICD-Codes: E10.3, E11.3) oder Laserbehandlung einer diabetischen Retinopathie (Klartext), familiäre Häufung koronarer Herzkrankheit (Klartext)

**Umsetzung des Zielkriteriums c): Erreichen der LDL-C-Ziele**

Wie bereits anhand der Leitlinienempfehlung in Tabelle 3-3 erläutert, sollten Patienten mit Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Zielwert von  $< 70$  mg/dl und Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Zielwert  $< 100$  mg/dl erreichen. Alirocumab in Kombination mit der maximal verträglichen Statintherapie ist demzufolge nur bei Patienten indiziert, welche die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Somit wurden bei Kriterium c nur Patienten mit sehr hohem bzw. hohem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen, deren letzter dokumentierter LDL-C-Wert  $> 70$  mg/dl bzw.  $> 100$  mg/dl ist.

**Methodik der Hochrechnung**

Derzeit wird in Deutschland von insgesamt 53.703 niedergelassenen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten ausgegangen [68]. In die Analyse sind 1.505 Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten und diabetologische Schwerpunktpraxen eingeflossen, diese Praxen erreichen somit eine Abdeckung von 2,8 % im Panel. Zusätzlich wird ein Wechsel der Patienten innerhalb der genannten Fachgruppen (Ärzte-Hopping) angenommen; Angaben zur Prävalenz dieses Phänomens variieren jedoch in einem hohen Ausmaß von 6,3 bis 56 % [69]. Auf Basis einer IMS-internen Evaluation externer longitudinaler Verordnungsdaten konnte ermittelt werden, dass 18,6 % der Patienten bei Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten die Praxis innerhalb eines Jahres ein- oder mehrmals wechseln. Basierend auf einer Grundgesamtheit von 53.703 Ärzten in Deutschland und 1.505 Ärzten im Panel ergibt sich unter Berücksichtigung des Ärzte-Hoppings innerhalb der ausgewählten Fachgruppe ein Hochrechnungsfaktor von 29 [Herleitung:  $53.703 / 1.505 = 35,7$ ; unter der Annahme, dass 18,6 % der Patienten doppelt gezählt werden, ergibt sich ein Hochrechnungsfaktor von 29,1 ( $18,6 \% \text{ von } 35,7 = 6,6; 35,7 - 6,6 = 29,1$ )].

Da die LDL-C-Werte nur für einen Teil der Patienten in der Datenbank verfügbar sind (von 199.721 Studienpatienten haben 113.528 einen dokumentierten LDL-C-Wert, dies entspricht 56,8 %), wird für die Quantifizierung der Patientengruppen, die auf LDL-C-Werten basieren, der angepasste Hochrechnungsfaktor 51 verwendet (Herleitung:  $1/0,568 = 1,760$ ;  $29 \times 1,760 = 51,05$ ).

**Ergebnisse der Analyse**

Entsprechend der oben angegebenen Zielkriterien wurde die Zielpopulation für Alirocumab in Teilanwendungsgebiet A schrittweise hergeleitet. Tabelle 3-10 zeigt die einzelnen relevanten Populationen:



Tabelle 3-10: Herleitung der Zielpopulation für Anwendungsgebiet A

Kriterium	Beschreibung	Stichprobe	Hochrechnung (GKV Patienten)
	Panel-Patienten im Analysezeitraum (01.05.2014 bis 30.04.2015)	2.192.533	63.583.457
	Patienten mit gesicherter Hypercholesterinämie-Diagnose (ICD-10 Codes)	199.721	5.791.909
a)	erwachsene Patienten (Alter > 18 Jahre) mit gesicherter Hypercholesterinämie (ICD-10 Codes) gemäß Anwendungsgebiet	195.185	5.660.365
	mit <b>sehr hohem kardiovaskulären Risiko</b> (gesicherte KHK-Diagnose und/oder Risikoäquivalent)	88.056	2.553.624
	– ausschließlich mit kardiovaskulärem Ereignis	74.362	2.156.498
	– ausschließlich Risikoäquivalent	13.694	397.126
	mit <b>hohem kardiovaskulären Risiko</b> (ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent)	107.129	3.106.741
a) + b)	erwachsene Patienten mit Hypercholesterinämie – mit <b>sehr hohem kardiovaskulären Risiko</b> (gesicherte KHK-Diagnose und/oder Risikoäquivalent) und – maximaler Statin-Dosis +/- weitere Lipidsenker	7.473	216.721
	erwachsene Patienten mit Hypercholesterinämie – mit <b>hohem kardiovaskulären Risiko</b> (ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent) und – maximaler Statin-Dosis +/- weitere Lipidsenker	3.621	105.009
a) + b) + c)	erwachsene Patienten mit Hypercholesterinämie – mit <b>sehr hohem kardiovaskulären Risiko</b> (gesicherte KHK-Diagnose und/oder Risikoäquivalent) und – maximaler Statin-Dosis +/- weitere Lipidsenker und – LDL-C-Werten > 70 mg/dl	3.796	193.577
	erwachsene Patienten mit Hypercholesterinämie – mit <b>hohem kardiovaskulären Risiko</b> (ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent) und – maximaler Statin-Dosis +/- weitere Lipidsenker und – LDL-C-Werten > 100 mg/dl	1.484	75.685
<b>Gesamt</b> <b>[95 % KI]</b>			<b>269.262</b> <b>[268.271;270.256]</b>
<sup>a</sup> Hochrechnungsfaktor: 29 für Gesamtpopulation sowie Kriterium a) und a) + b); 51 für Kriterium a) + b) + c) (Erläuterung der Hochrechnungsfaktoren siehe Text)			

Somit erfüllen etwa 269.000 Patienten die Kriterien des Anwendungsgebiets A von Alirocumab. Es handelt sich dabei um eine Schätzung, die alle relevanten Kriterien a), b) und c) beinhaltet. Allerdings basiert diese Hochrechnung nur auf denjenigen Patienten, die mit einer maximalen Statintherapie und nicht mit der maximal verträglichen Statintherapie behandelt wurden.

### **Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Gemäß Tabelle 3-9 ist neben der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Aussage zu Patienten allgemein in der Zielpopulation zu treffen. Diese wird auf Basis der zuvor durchgeführten Berechnungen auf die Einwohnerzahl von Deutschland hochgerechnet. Die Einwohnerzahl in Deutschland in Höhe von 81.844.000 Einwohner ist um den Faktor 1,175 höher als die Anzahl GKV-Versicherte (69.637.000) [70]. Die Multiplikation dieses Faktors mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt 316.383 Patienten.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV [95 % KI]
Alirocumab	<b>Zielpopulation im Anwendungsgebiet</b> Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen.	Beträchtlich	269.262 [268.271;270.256]
Alirocumab	<b>Tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation<sup>1</sup></b> Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit gesicherter KHK oder einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese (Sekundärprävention), die trotz einer maximalen Statintherapie mit oder ohne weiteren lipidsenkenden Arzneimittel die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.	Beträchtlich	116.025 [115.366;116.688]
<sup>1</sup> Versorgungsrelevanter Anteil der Zielpopulation im Anwendungsgebiet			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die in Modul 4A dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mLMT bei Patienten im Teilanwendungsgebiet A weisen auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet hin. Allerdings wird unter Berücksichtigung versorgungsrelevanter und wirtschaftlicher Gesichtspunkte die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation [95 % KI] auf 116.025 [115.366; 116.688] geschätzt, die sich unmittelbar aus der zuvor hergeleiteten GKV-Zielpopulation von etwa 269.000 Patienten ergeben:

#### ***Herleitung der tatsächlichen, versorgungsrelevanten Zielpopulation***

Gemäß Teilanwendungsgebiet A – erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine in Frage kommen – beträgt die GKV-Zielpopulation etwa 269.000 Patienten. Diese Schätzung

beinhaltet sowohl Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (mit gesicherter KHK-Diagnose oder kardiovaskulärem Risikoäquivalent<sup>14</sup>) sowie Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent). Der größte therapeutische Bedarf besteht für die Patientenpopulation mit sehr hohem Risiko und gesicherter KHK-Diagnose (Sekundärprävention). Patienten mit Risikoäquivalent oder hohem kardiovaskulären Risiko, die bereits mit der maximalen Statintherapie<sup>15</sup> behandelt werden, werden – bei Nichterreichung der Zielwerte – in der Regel zunächst maximal mit einer Kombination mit einem (oder mehreren) der derzeit verfügbaren anderen oralen Lipidsenkern behandelt. Für diese Patienten wird der monoklonale Antikörper Alirocumab primär nicht in Betracht gezogen. Daher werden diese Patientengruppen für die versorgungsrelevante Zielpopulation nicht berücksichtigt und von der zuvor ermittelten Population von etwa 269.000 ausgeschlossen (vgl. Tabelle 3-12). Insgesamt erreichen 176.715 Patienten in der Sekundärprävention ihre LDL-C-Zielwerte von < 70 mg/dl unter der bisherigen Therapie nicht, davon erhalten bereits 10.455 Patienten eine Kombinationstherapie aus maximaler Statintherapie und Lipidsenker. Die übrigen Patienten erreichen unter einer maximalen Statintherapie ohne weitere Lipidsenker die LDL-Zielwerte nicht. Bei diesen Patienten mit leicht erhöhten LDL-C-Werten ( $> 70 \leq 100$  mg/dl) wird voraussichtlich unter Berücksichtigung medizinischer Gesichtspunkte zuerst ein weiterer oraler Lipidsenker eingesetzt werden. Erst ab einem LDL-C-Wert  $> 100$  mg/dl wird Alirocumab zum Einsatz kommen.

Zusammenfassend ist Alirocumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer gesicherter KHK bzw. mindestens einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese (Sekundärprävention) angezeigt, die mit einer maximalen Statintherapie mit oder ohne weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Die Größe dieser versorgungsrelevanten Zielpopulation beträgt insgesamt 116.025 [95 % KI: 115.366; 116.688] (vgl. Tabelle 3-12).

---

<sup>14</sup> **Definition KHK-Diagnose :** Akuter (ICD-Code: I21; I22, I23) oder stummer Myokardinfarkt (ICD-Code: I25.2), instabile Angina pectoris (ICD-Code: I20.0), koronare Revaskularisation (Klartext: Bypass, Dilatation, Stent), andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit [(ICD-Code: I20 (ohne I20.0), I24, I25 (ohne I25.2)]

**Definition Risikoäquivalent:** Periphere arterielle Verschlusskrankheit (ICD-Code: I73.9), ischämischer Schlaganfall (ICD-Codes: I63, I64, G45), Niereninsuffizienz (ICD-Codes: N18, N19, I49/Dialyse), Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (ICD-Codes: E10, E11) mit mindestens zwei weitere Risikofaktoren (wie Bluthochdruck (ICD-Code: I10), Knöchel-Arm-Index  $\leq 0.90$  (ermittelt über ICD-Codes: E10.5, E11.5), Mikro- oder Makrolbuminurie (ICD-Codes: E10.2, E11.2), [pre-]proliferative diabetische Retinopathie (ICD-Codes: E10.3, E11.3) oder Laserbehandlung einer diabetischen Retinopathie (Klartext), familiäre Häufung koronarer Herzkrankheit (Klartext)

<sup>15</sup> Atorvastatin (40mg oder 80mg) oder Rosuvastatin (20 oder 40mg) oder Simvastatin 80mg

Tabelle 3-12: Herleitung der tatsächlichen, versorgungsrelevanten Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet A

Beschreibung / Einschluss	Hochrechnung (GKV-Patienten)	Ausschluss
<b>Theoretische Zielpopulation</b> (vgl. Tabelle 3-10) erwachsene Patienten mit Hypercholesterinämie <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit sehr hohem (<i>hohem</i>) kardiovaskulären Risiko und</li> <li>- maximale Statin-Dosis mit oder ohne weitere Lipidsenker und</li> <li>- LDL-C-Werten &gt; 70 (&gt; 100) mg/dl</li> </ul>	<b>269.262 (269.000)</b>	
erwachsene Patienten mit mindestens einem kardiovaskulärem Ereignis	176.715	<ul style="list-style-type: none"> <li>- erwachsene Patienten mit Risikoäquivalent</li> <li>- erwachsene Patienten mit hohem Risiko (ohne kardiovaskuläres Ereignis und ohne Risikoäquivalent)</li> </ul>
davon mit <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximaler Statin-Dosis <b>ohne</b> weitere Lipidsenker und</li> <li>- LDL-C-Werten &gt; 100 mg/dl</li> </ul>	105.570	Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDL-C-Werten ≤ 100 mg/dl</li> </ul>
davon mit <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximaler Statindosis <b>mit</b> weiteren Lipidsenker</li> <li>- LDL-C-Werte &gt; 70 mg/dl</li> </ul>	10.455	
<b>Gesamt [95 % KI]</b> <b>Versorgungsrelevante Zielpopulation</b>	<b>116.025</b> [115.366; 116.688]	

### *Limitationen der IMS® DA-Analyse*

Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den ermittelten Patientenzahlen, in der jeweiligen LDL-C Kategorie, um Überschätzungen handelt. Dafür sprechen folgende Umstände:

- Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, d.h. es kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie lange die Patienten schon medikamentös behandelt werden. Das Kriterium c) – „Der Patient erreicht seine LDL-C-Zielwerte in Abhängigkeit seines kardiovaskulären Risikos nicht“ – schließt also sowohl Patienten ein, die erst sehr kurz mit Statinen behandelt wurden als auch solche, die schon maximal ein Jahr unter medikamentöser Therapie stehen.
- In der IMS-DA-Datenbank werden lediglich die vom Arzt getätigten Verordnungen erfasst (*prescribed daily dose*). Die Datenbank gibt keine Auskunft über die tatsächlich eingenommene Menge des Arzneimittels durch den Patienten (*consumed daily dose*). Dazu wären sowohl Angaben zur Compliance und Persistenz erforderlich.

- Dokumentierte LDL-C-Werte liegen nur für eine Teilpopulation (56,8 %) vor.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen dürfte die Größe der tatsächlichen versorgungsrelevanten Zielpopulation deutlich geringer sein.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer strukturierten Literaturrecherche stammen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed gesucht. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen verwendet: dyslipidemia, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, atherosclerosis. Des Weiteren wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie und Diagnostik aus deutschen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen entnommen.

Zur Herleitung der Zielpopulation von Alirocumab wurde eine gezielte Untersuchung mittels der IMS DA Datenbank beauftragt und durchgeführt.

Zur ergänzenden Darstellung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurden die Sanofi vorliegenden Publikationen verwendet. Um Deutschland-spezifische, öffentlich zugängliche Quellen zu identifizieren, wurden die Seiten des RKI, GBE-Bund, BVA sowie der Herzbericht 2014 nach relevanten epidemiologischen Studien / Angaben durchsucht. Dabei wurden die Begriffe „Hypercholesterinämie“, „kardiovaskulär“ sowie die verschiedenen

kardiovaskulären Folgeerkrankungen (Akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, andere diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall) in unterschiedlichen Schreibweisen für die Suche verwendet. Untersuchungen, die sich nicht auf die Erhebung der Prävalenz in Deutschland von mindestens einem Kriterium [a), b) und c)] der Zielpopulation bezogen, wurden ausgeschlossen.

Um Verordnungsdaten der lipidsenkenden Arzneimittel zu erhalten, wurden der Arzneimittelverordnungsreport 2014 und der BARMER GEK Verordnungsreport hinzugezogen.

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
3. Goldstein JL, Brown MS (2009): The LDL receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 29(4):431-8.
4. Huang S, Henry L, Ho YK, Pownall HJ, Rudenko G (2010): Mechanism of LDL binding and release probed by structure-based mutagenesis of the LDL receptor. *Journal of lipid research*; 51(2):297-308.
5. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK (2012): The PCSK9 decade. *Journal of lipid research*; 53(12):2515-24.
6. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE (2009): Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*; 203(1):1-7.
7. Poirier S, Mayer G (2013): The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug design, development and therapy*; 7:1135-48.
8. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M (2014): PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circulation research*; 114(6):1022-36.
9. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. (2004): Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 24(8):1454-9.

10. Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, Kim YK, Yoon D, Park SW (2008): Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *Journal of lipid research*; 49(2):399-409.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>].
12. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE (2004): Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology*; 160(5):407-20.
13. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003): Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*; 111(12):1795-803.
14. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. (2013): Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet (London, England)*; 381(9874):1293-301.
15. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. (2011): Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*; 5(3):133-40.
16. Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*; 111(31-32):523-9.
17. Wilund KR, Yi M, Campagna F, Arca M, Zuliani G, Fellin R, et al. (2002): Molecular mechanisms of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Human molecular genetics*; 11(24):3019-30.
18. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S (2014): The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*; 63(19):1935-47.
19. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.
20. Varghese MJ (2014): Familial hypercholesterolemia: A review. *Annals of pediatric cardiology*; 7(2):107-17.
21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*; 34(45):3478-90a.
22. Robinson JG (2013): Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*; 19(2):139-49.
23. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews Cardiology*; 11(5):276-89.



24. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.
25. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 60(25):2631-9.
26. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. (2008): Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PloS one*; 3(8):e2986.
27. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, et al. (2015): Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *European heart journal*; 36(9):539-50.
28. Williams KJ, Tabas I (1995): The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 15(5):551-61.
29. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA (2012): Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovascular research*; 95(2):165-72.
30. Galkina E, Ley K (2009): Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (\*). *Annual review of immunology*; 27:165-97.
31. Libby P (2001): Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*; 104(3):365-72.
32. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH (2009): PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of lipid research*; 50 Suppl:S172-7.
33. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*; 33(13):1635-701.
34. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group (1991): Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ (Clinical research ed)*; 303(6807):893-6.
35. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. (1993): Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology*; 72(2):171-6.
36. Civeira F (2004): Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*; 173(1):55-68.
37. WHO Human Genetics Program (1999): Familial Hypercholesterolaemia: Report of a second WHO Consultation (1998). [Zugriff: 17.08.2015]. URL: <http://www.who.int/genomics/publications/reports/en/>.
38. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. (2008): Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial

- hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. [Zugriff: 17.08.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence>.
39. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G (2011): Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids in health and disease*; 10:38.
  40. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ (2008): Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Journal of lipid research*; 49(2):394-8.
  41. European Medicines Agency (2013): European Medicines Agency confirms recommendation to suspend Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn. [Zugriff: 22.02.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/01/WC500137453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/01/WC500137453.pdf).
  42. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*; 372(25):2387-97.
  43. ratiopharm GmbH (1996): Colestyramin-ratiopharm; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  44. Genzyme Europe B.V. (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  45. AbZ-Pharma GmbH (1986): Fenofibrat AbZ 100 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2013 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  46. AbZ-Pharma GmbH (1991): Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  47. Pfizer Pharma GmbH (1984): Gevilon®; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  48. GesundheitBerichterstattung des Bundes (2006): Gesundheit in Deutschland - 2.6.3 Hypercholesterinämie. [Zugriff: 08.09.2015]. URL: [https://www.gbe-bund.de/pdf/Kap2.6.3\\_Hypercholesterinaemie.pdf](https://www.gbe-bund.de/pdf/Kap2.6.3_Hypercholesterinaemie.pdf).
  49. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, et al. (2013): Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland; Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) *Bundesgesundheitsblatt*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013:661–7.
  50. Ellert U, Wirz J, Ziese T (2006): Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle). [Zugriff: 07.09.2015]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel04.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel04.pdf?_blob=publicationFile).
  51. Kohler M, Ziese T (2004): Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen. [Zugriff: 07.09.2015]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel03.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel03.pdf?_blob=publicationFile).
  52. Robert Koch Institut (RKI) (2011): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". [Zugriff: 07.09.2015]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?_blob=publicationFile).

53. Robert Koch Institut (RKI) (2012): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". [Zugriff: 07.09.2015]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?__blob=publicationFile).
54. Robert Koch Institut (RKI) (2014): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". [Zugriff: 07.09.2015]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA12.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA12.pdf?__blob=publicationFile).
55. Schwabe U, Paffrath D (2014): Lipidsenkende Mittel. In: Arzneimittelverordnungsreport 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 733-42.
56. Glaeske G, Schickanz C (2012): BARMER GEK Arzneimittelreport 2012 - Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2010 bis 2011. [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <http://presse.barmergek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120626-Arzneimittelreport-2012/Arzneimittelreport-2012-lang.property=Data.pdf>.
57. PMV Forschungsgruppe (2015): Statin assoziierte Myopathie: Pilotstudie zur Methodik der Operationalisierung einer Falldefinition und Fallzahlabeschätzung der Zielpopulation.
58. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013:650–5.
59. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; 56(656-660)
60. Bundesversicherungsamt (2013): Anlage 1 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2013; ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) für das Ausgleichsjahr 2014. [Zugriff: 29.09.2015]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
61. Bundesversicherungsamt (2015): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015. [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
62. DGK, DGTHG, DGPK (2014): Stationäre Erkrankungshäufigkeit nach Geschlecht - 2012. In: Deutscher Herzbericht - Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland.
63. Besthorn K, Junger C, Smolka W, Gitt AK (2011): [Regional differences in the treatment of dyslipidemia in Germany]. (Regionale Unterschiede in der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen innerhalb Deutschlands?). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 136(11):512-8.
64. Prugger C, Heidrich J, Wellmann J, Dittrich R, Brand SM, Telgmann R, et al. (2012): Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Munster region. Deutsches Arzteblatt international; 109(17):303-10.
65. Besthorn K, Jannowitz C, Karmann B, Pittrow D, Kirch W (2009): Characteristics, management and attainment of lipid target levels in diabetic and cardiac patients

- enrolled in Disease Management Program versus those in routine care: LUTZ registry. BMC public health; 9:280.
66. IMS Health GmbH & Co OHG (2015): Versorgungsrelevante Population von Risikopatienten mit primärer (nicht familiärer und heterozygoter familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Therapie mit Alirocumab in Frage kommen (Ergebnisbericht).
  67. DGK, DGTHG, DGPK (2014): Entwicklung der KHK-Sterbeziffer und Entwicklung der Herzinfarktsterblichkeit. In: Deutscher Herzbericht - Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland.
  68. Bundesärztekammer (2014): Ärztestatistik 2014. [Zugriff: 07.08.2015]. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/aerztestatistik/aerztestatistik-2014/>.
  69. Sansone RA, Sansone LA (2012): Doctor shopping: a phenomenon of many themes. Innovations in clinical neuroscience; 9(11-12):42-6.
  70. Bundeszentrale für politische Bildung, Statistisches Bundesamt (2013): Datenreport 2013 - Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. Stand: 19.11.2013 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2013.pdf?__blob=publicationFile).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertipen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x alle 2 Wochen 1 Fertipen (zyklisch)	26	1
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)<sup>16</sup></b>				
Pravastatin (Pravastatin HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Simvastatin (SimvaHexal®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Statine in Kombination mit Ezetimib <sup>17</sup>				
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
<b>ggf. lipidmodifizierende Therapie</b>				
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	täglich 4-6 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1

<sup>16</sup> Aus der Wirkstoffgruppe der Statine werden die Leitsubstanzen Pravastatin und Simvastatin gewählt, da diese Wirkstoffe gemäß der Rahmenvorgaben von GKV und KBV von den Ärzten bevorzugt verordnet werden sollen [1].

<sup>17</sup> Die Produkte Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) sowie Ezetimib/Simvastatin (Goltor®) werden in der vorliegenden Kostenbetrachtung nicht berücksichtigt, da es sich jeweils um einen durch den Inhaber der Zulassung von Atozet® und Inegy® (Merck Sharp & Dohme Limited) gestatteten Mitvertrieb durch die Berlin-Chemie AG handelt und die Produkte aktuell preisgleich sind.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Cholesterinresorptionshemmer</b>				
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
<b>Fibrate</b>				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie</b>				
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (Pravastatin HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Simvastatin (SimvaHexal®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	täglich 4-6 Filmtabletten (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
<b>Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)</b>				
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Fibrate				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

\* In Abschnitt 3.3 wird ausschließlich die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation dargestellt.

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

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierlich bzw. zyklisch anzuwendende Dauertherapien mit jeweils individuell festzulegenden Dosierungen [2-10].

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab (Praluent®)**

Gemäß der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) 1x alle 2 Wochen. Die Verabreichung erfolgt subkutan mittels eines Fertigpens à 75 oder 150 mg [2].

### **Statine**

Zur Senkung des Cholesterinspiegels bei primärer Hypercholesterinämie stellt die Substanzklasse der Statine [3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase- (HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren] eine mögliche medikamentöse Therapieoption dar<sup>18</sup>. Gemäß Anwendungsgebiet A ist Alirocumab nur dann indiziert, falls mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden. Somit muss eine maximal verträgliche Statintherapie sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen [2].

Gemäß der zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vereinbarten Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V sind die Leitsubstanzen der Statine Pravastatin und Simvastatin [1]. Leitsubstanzen sind diejenigen Arzneimittel einer

<sup>18</sup> In Deutschland sind die Statine Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin zur Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zugelassen.



Wirkstoffgruppe, die Ärzte vor den übrigen Substanzen einer Gruppe bevorzugt verordnen sollen. Kriterien für die Auswahl sind u.a. der Evidenzgrad sowie praktische Erfahrungen mit dem Wirkstoff. Demzufolge wurden die Dosierungshinweise dieser beiden Wirkstoffe für die Kostendarstellung zugrunde gelegt.

#### ***Pravastatin (Pravastatin HEXAL®)***

Den Angaben in der Fachinformation folgend beträgt die empfohlene Dosis 1x täglich 10 bis 40 mg. Die therapeutische Wirkung setzt innerhalb einer Woche ein und die volle Wirkung entfaltet sich innerhalb von 4 Wochen [3].

#### ***Simvastatin (SimvaHEXAL®)***

Der übliche Behandlungsmodus von Simvastatin (SimvaHEXAL®) beträgt laut Fachinformation 10 bis 80 mg als eine Einzeldosis am Abend. Die Behandlung erfolgt demnach als 1x tägliche Gabe [4].

#### ***Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®)***

Bei der fixen Kombination aus Ezetimib und Atorvastatin (Atozet®) beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 1x täglich 10/10 mg – 10/80 mg. Die Dosis von Atozet® sollte individuell auf Basis der bekannten Wirksamkeit der verschiedenen Stärken von Atozet® sowie dem Ansprechen auf die bisherige lipidsenkende Therapie ausgewählt werden [5]. Das aktuell im Vergleich zu Atozet® preisgleiche Kombinationsprodukt Ezetimib/Atorvastatin (Tioblis®) wird in der vorliegenden Kostenberechnung nicht betrachtet, da es sich hier lediglich um einen vom Zulassungsinhaber MSD gestatteten Mitvertrieb durch die Berlin-Chemie AG handelt.

#### ***Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)***

Eine weitere fixe Kombination besteht aus Ezetimib und Simvastatin (Inegy®). Die Dosierung erfolgt 1 x täglich mit 10/10 mg – 10/80 mg als Einzeldosis am Abend [6]. Auf die Darstellung des aktuell preisgleichen Produktes Ezetimib/Simvastatin (Goltor®) wird aus den gleichen Gründen wie bei Tioblis® verzichtet.

### **Lipidmodifizierende Therapie**

Die gegebenenfalls zusätzlich durchgeführte lipidmodifizierende Therapie kann mit Hilfe von Gallensäuren-Komplexbildnern (Colesevelam, Colestyramin), dem Cholesterinresorptions-hemmer Ezetimib oder Fibraten erfolgen.

#### ***Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)***

Bei der Therapie mit dem Gallensäuren-Komplexbildner Colesevelam (Cholestagel®) sind im Rahmen der Kombinationstherapie mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, 4 bis 6 Tabletten à 625 mg pro Tag zulässig, wobei 2x täglich 3 Tabletten oder 1x täglich 6 Tabletten eingenommen werden können [7].

Bei der Therapie mit Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) ist bei der Kombinationstherapie die 1 bis 6x tägliche Gabe eines Dosisbeutels à 4 g zulässig [8].

### ***Cholesterinresorptionshemmer***

Die Fachinformation des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib (Ezetrol®) sieht eine 1x tägliche Gabe von 10 mg vor [9]. Ezetimib in Kombination mit einem Statin ist bei Patienten zulässig, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht (vgl. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittelrichtlinie [11]).

### ***Fibrate***

Da Bezafibrat und Gemfibrozil nur bei Patienten zum Einsatz kommen dürfen, bei denen ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird und folglich nicht für die Zielpopulation in Frage kommen, wird in der vorliegenden Kostendarstellung nur das der chemischen Gruppe der Fibrate zugeordnete Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) betrachtet. Es ist bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin zugelassen, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. Die empfohlene Tagesdosis bei Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) beträgt 1x täglich eine Hartkapsel, retardiert (entspricht 250 mg Fenofibrat) [10].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für die maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie werden Statine (Pravastatin und Simvastatin als Leitsubstanzen), Statine in Kombination mit Ezetimib (Atozet®, Inegy®) Gallensäuren-Komplexbildner (Colesevelam und Colestyramin), Cholesterinresorptionshemmer sowie Fibrate verwendet. Bezüglich der Behandlungsdauer ergeben sich keine regelhaften Unterschiede zu den bereits dargestellten Wirkstoffen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x alle 2 Wochen 1 Fertigpen (zyklisch)	26
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>			
Pravastatin (Pravastatin HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Simvastatin (SimvaHexal®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Statine in Kombination mit Ezetimib			
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
<b>ggf. lipidmodifizierende Therapie</b>			
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	täglich 4-6 Filmtabletten	365
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer			
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Fibrate			
Fenofibrat (Fenofibrat- ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie			
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>			
Pravastatin (Pravastatin HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Simvastatin (SimvaHexal®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	täglich 4-6 Filmtabletten	365
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)			
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Fibrate			
Fenofibrat (Fenofibrat- ratiopharm® 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1x täglich 1 Hartkapsel, retardiert (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

\* In Abschnitt 3.3 wird ausschließlich die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation dargestellt.

Die Anzahl der Behandlungstage beträgt rechnerisch bei Alirocumab (Praluent®) pro Patient und pro Jahr 26. Bei allen anderen Therapieoptionen ergeben sich demgegenüber 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Alirocumab (Praluent®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	26	1x 75 mg – 1x 150 mg (alle 14 Tage)	1.950 mg – 3.900 mg (26 Fertigpens)
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (Pravastatin HEXAL®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg – 1x 40 mg (täglich)	3.650 mg – 14.600 mg (365 Tabletten)
Simvastatin (SimvaHexal®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg – 1x 80 mg (täglich)	3.650 mg – 29.200 mg (365 Tabletten)
<b>Statine in Kombination mit Ezetimib</b>				
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg/ 10 mg - 1x 10 mg/ 80 mg (täglich)	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Filmtabletten)
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg/ 10 mg - 1x 10 mg/ 80 mg (täglich)	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Filmtabletten)
<b>ggf. lipidmodifizierende Therapie</b>				
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>				
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	4x 625 mg – 6x 625 mg (täglich)	912.500 mg - 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 4 g – 6x 4g (täglich)	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Cholesterinresorptionshemmer</b>				
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> ) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
<b>Fibrate</b>				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm <sup>®</sup> 250 mg) <i>Retardkapseln</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 250 mg (täglich)	91.250 mg (365 Retardkapseln)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie				
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (Pravastatin HEXAL <sup>®</sup> ) <i>Tabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg – 1x 40 mg (täglich)	3.650 mg – 14.600 mg (365 Tabletten)
Simvastatin (SimvaHexal <sup>®</sup> ) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg – 1x 80 mg (täglich)	3.650 mg – 29.200 mg (365 Tabletten)
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>				
Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> ) <i>Filmtabletten</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	4x 625 mg – 6x 625 mg (täglich)	912.500 mg - 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
Colestyramin (Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 4 g – 6x 4g (täglich)	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)				
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> ) Tabletten	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg (täglich)	3.650 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> ) Filmtabletten	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg/ 10 mg - 1x 10 mg/ 80 mg (täglich)	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Filmtabletten)
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> ) Tabletten	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 10 mg/ 10 mg - 1x 10 mg/ 80 mg (täglich)	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Filmtabletten)
Fibrate				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm <sup>®</sup> 250 mg) Retardkapseln	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	365	1x 250 mg (täglich)	91.250 mg (365 Retardkapseln)

\* In Abschnitt 3.3 wird ausschließlich die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [2-10].

#### Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>)

Für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) sieht die Fachinformation eine Gabe von 1x 75 mg oder 1x 150 mg alle 14 Tage vor [2]. Somit ergeben sich insgesamt 26 Zyklen pro Jahr. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.950 mg (= 75 mg x 26 Behandlungstage) bis 3.900 mg (= 150 mg x 26 Behandlungstage). Dies entspricht insgesamt 26 Fertigungs pro Jahr.



## Statine

### *Pravastatin (Pravastatin HEXAL®)*

Bei Pravastatin (Pravastatin HEXAL®) beträgt die Dosierung 1x täglich 10 bis 40 mg [3]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) bis 14.600 mg (= 40 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Jahr.

### *Simvastatin (SimvaHEXAL®)*

Die übliche Anfangsdosis laut Fachinformation beläuft sich bei Simvastatin (SimvaHEXAL®) auf 10 bis 20 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-C stark gesenkt werden soll, können mit einer Dosis von 20 bis 40 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend beginnen. Die maximale Dosierung laut Fachinformation beträgt 80 mg als Einzeldosis am Abend. Sie ist nur für Patienten „mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen“ zulässig, „die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung ihre potenziellen Risiken überwiegt“ [4]. Demnach ergibt sich eine Spanne zwischen 1x täglich 10 mg bis 1x täglich 80 mg. Daraus resultieren 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) bis 29.200 mg (= 80 mg x 365 Tage) und 365 Filmtabletten pro Jahr.

### *Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) und Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)*

Die empfohlene Dosierung bei der fixen Kombination aus Ezetimib und Atorvastatin (Atozet®) lautet gemäß Fachinformation 1x täglich 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg Ezetimib und Atorvastatin [5]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg/3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage/ 10 mg x 365 Tage) bis 3.650 mg/29.200 mg (= 10 mg x 365 Tage/ 80 mg x 365 Tage) und 365 Filmtabletten pro Jahr. Identische Verbräuche ergeben sich im Rahmen einer Therapie mit dem Kombinationsprodukt aus Ezetimib und Simvastatin (Inegy®) [6].

## Lipidmodifizierende Therapie

### *Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)*

Bei der Therapie mit Colesevelam (Cholestagel®) sind in Kombination mit einem Statin oder Ezetimib 4 bis 6 Filmtabletten à 625 mg am Tag zulässig [7]. Daraus resultiert ein entsprechender durchschnittlicher Verbrauch pro Jahr in Höhe von 912.500 mg (= 4x 625 mg x 365 Tage) bis 1.368.750 mg (= 6x 625 mg x 365 Tage). Dies ergibt insgesamt 1.460 bis 2.190 Filmtabletten pro Jahr.

Im Rahmen der Therapie mit Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) sind laut Fachinformation bei einer Kombinationstherapie 1 bis 4 Dosisbeutel zulässig, erforderlichenfalls kann auf 6 Dosisbeutel erhöht werden. [8]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.460 g (= 1x 4 g x 365 Tage) bis 8.760 g (= 6x 4 g x 365 Tage) und 365 bis 2.190 Dosisbeutel pro Jahr.

***Cholesterinresorptionshemmer***

Die Fachinformation von Ezetimib (Ezetrol<sup>®</sup>) sieht die 1x tägliche Gabe von 10 mg Ezetimib vor [9]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und 365 Tabletten pro Jahr.

***Fibrate***

Die empfohlene Tagesdosis von Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm<sup>®</sup> 250 mg) beträgt 1 Hartkapsel, retardiert à 250 mg [10]. Pro Jahr werden im Durchschnitt folglich 91.250 mg (= 250 mg x 365 Tage) und 365 Hartkapseln verbraucht.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für die in Tabelle 3-15 aufgeführten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich gleiche Jahresdurchschnittsverbräuche.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alirocumab (Praluent®)	PZN: 11320334; 75 mg Injektionslösung im Fertigpen (n=6)   N3 2.184,15 €	2.060,92 €
	PZN: 11320305; 150 mg Injektionslösung im Fertigpen (n=6)   N3 2.184,15 €	2.060,92 €
Statine		
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL®)	PZN: 00586017; 10 mg Tabletten (n=100)   N3 15,03 €	13,26 €
	PZN: 00626490; 40 mg Tabletten (n=100)   N3 24,95 €	23,18 €
Simvastatin (z.B. SimvaHexal®)	PZN: 02846557; 10 mg Tabletten (n=100)   N3 14,04 €	12,27 €
	PZN: 00624410; 80 mg Tabletten (n=100)   N3 37,73 €	35,96 €
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)		
Colesevelam (Cholestagel®)	PZN: 03390728; 625 mg Filmtabletten (n=180)   N3 205,31 €	192,78 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	PZN: 01274018; Dosisbeutel mit je 4,68 g Pulver zur Herstellung einer Suspension (n=100)   N2 66,41 €	60,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cholesterinresorptionshemmer (Mono- oder in Kombination mit Statinen)		
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	PZN: 03210086; 10 mg Tabletten (n=100)   N3 197,10 €	174,71 €
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	PZN: 10538261; 10 mg/10 mg Filmtabletten (n=100)   N3 237,30 €	223,00 €
	PZN:10538516; 10 mg/80 mg Filmtabletten (n=100)   N3 237,30 €	223,00 €
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	PZN: 00760975; 10 mg/10 mg Tabletten (n=100)   N3 224,65 €	178,03 €
	PZN: 00761130; 10 mg/80 mg Tabletten (n=100)   N3 224,65 €	211,05 €
Fibrate		
Fenofibrat (Fenofibrat- ratiopharm <sup>®</sup> 250 mg)	PZN: 03846281; 250 mg Hartkapseln, retardiert (n=100)   N3 31,77 €	30,00 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

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

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand: 15.10.2015 entnommen. Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

### **Kosten der Alirocumab-Handelsformen**

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für die Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) beträgt für 6 Fertigungsformen sowohl in der 75 mg-Wirkstärke als auch in der 175 mg-Wirkstärke 1.735,20 Euro.

Die sich daraus ergebenden Apothekenverkaufspreise für die Einzelpackungen sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Der AVP von Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) beträgt in beiden Wirkstärken 2.184,15 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (121,46 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 2.060,92 Euro (= 2.184,15 Euro – 121,46 Euro – 1,77 Euro).

### **Kosten der Pravastatin-Handelsformen**

Zur Berechnung der Kosten von Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL<sup>®</sup>) wird der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen [12]. Dieser beträgt 15,03 Euro in der 10 mg-Wirkstärke und 24,95 Euro in der 40 mg-Wirkstärke. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGBV resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 13,26 Euro (= 15,03 Euro – 1,77 Euro) und 23,18 Euro (= 24,95 Euro – 1,77 Euro).

### **Kosten der Simvastatin-Handelsformen**

Wie bei Pravastatin wird auch bei Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL<sup>®</sup>) der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 für die Berechnung betrachtet [12]. Dieser beträgt in der 10 mg-Handelsform 14,04 Euro und in der 80 mg-Handelsform 37,73 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 12,27 Euro (= 14,04 Euro – 1,77 Euro) und 35,96 Euro (= 37,73 Euro – 1,77 Euro).

### **Kosten der Colesevelam-Handelsform**

Bei Colesevelam (Cholestagel<sup>®</sup>) beträgt der AVP 205,31 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (10,76 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V resultieren Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 192,78 Euro (= 205,31 Euro – 10,76 Euro – 1,77 Euro).

**Kosten der Colestyramin-Handelsform**

Bei Colestyramin (z.B. Quantalan<sup>®</sup> zuckerfrei) beläuft sich der Festbetrag auf 66,41 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (4,38 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 60,26 Euro (= 66,41 Euro – 4,38 Euro – 1,77 Euro).

**Kosten der Ezetimib-Handelsform**

Der AVP von Ezetimib (Ezetrol<sup>®</sup>) beträgt 197,10 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (10,30 Euro), nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium in Höhe von 10,32 Euro) und nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 174,71 Euro (= 197,10 Euro – 10,30 Euro – 10,32 Euro – 1,77 Euro).

**Kosten der Ezetimib/Atorvastatin-Handelsformen**

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

**Kosten der Ezetimib/Simvastatin Handelsformen**

Bei der weiteren fixen Kombination aus Ezetimib und Simvastatin (Inegy<sup>®</sup>) beträgt der AVP sowohl bei der 10 mg/10 mg- Handelsform als auch bei 10 mg/80 mg- Handelsform 224,65 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (11,83 Euro) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie nach Abzug des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (33,02 Euro) ergeben sich bei der 10 mg/10 mg- Handelsform tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 178,03 Euro (= 224,65 Euro – 11,83 Euro – 33,02 Euro – 1,77 Euro). Bei der 10 mg/80 mg- Handelsform fällt kein Preismoratorium an, sodass die tatsächlichen GKV-Kosten mit 211,05 Euro (= 224,65 Euro – 11,83 Euro – 1,77 Euro) etwas höher ausfallen.

**Kosten der Fenofibrat-Handelsform**

Der Festbetrag von Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm<sup>®</sup> 250 mg) beläuft sich auf 31,77 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 30,00 Euro (= 31,77 Euro – 1,77 Euro).

Für diese Darstellung werden nur im Vertrieb befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb sind oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die größte bzw. günstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs gemäß Fachinformation nötig ist, herangezogen. Festbeträge – sofern vorhanden – werden anstelle des AVP zur Kostenberechnung gewählt.

### **Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch laut Tabelle 3-15 dividiert mit der Anzahl der Pens, Tabletten oder Dosisbeutel in der jeweiligen Packung.



Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Alirocumab (Praluent <sup>®</sup> )	2.184,15 €	2.060,92 €	4,3 $\bar{3}$	8.930,65 €
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL <sup>®</sup> )	15,03 € - 24,95 €	13,26 € - 23,18 €	3,65	48,40 € - 84,61 €
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL <sup>®</sup> )	14,04 € - 37,73 €	12,27 € - 35,96 €	3,65	44,79 € - 131,25 €
<b>Statine in Kombination mit Ezetimib</b>				
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	237,30 €	223,00 €	3,65	813,95 €
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	224,65 €	178,03 € - 211,05 €	3,65	649,81 € - 770,33 €
<b>ggf. lipidmodifizierende Therapie</b>				
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>				
Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> )	205,31 €	192,78 €	8,1 $\bar{1}$ - 12,1 $\bar{6}$	1.563,66 € - 2.345,49 €
Colestyramin (z.B. Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei)	66,41 €	60,26 €	3,65 – 21,90	219,95 € - 1.319,69 €
<b>Cholesterinresorptionshemmer</b>				
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	197,10 €	174,71 €	3,65	637,69 €
<b>Fibrate</b>				
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat-ratiopharm <sup>®</sup> 250 mg)	31,77€	30,00 €	3,65	109,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie				
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL®)	15,03 € - 24,95 €	13,26 € - 23,18 €	3,65	48,40 € - 84,61 €
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL®)	14,04 € - 37,73 €	12,27 € - 35,96 €	3,65	44,79 € - 131,25 €
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>				
Colesevelam (Cholestagel®)	205,31 €	192,78 €	8,1 $\bar{1}$ - 12,1 $\bar{6}$	1.563,66 € - 2.345,49 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	66,41 €	60,26 €	3,65 – 21,90	219,95 € - 1.319,69 €
<b>Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)</b>				
Ezetimib (Ezetrol®)	197,10 €	174,71 €	3,65	637,69 €
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®)	237,30 €	223,00 €	3,65	813,95 €
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)	224,65 €	178,03 € - 211,05 €	3,65	649,81 € - 770,33 €
<b>Fibrate</b>				
Fenofibrat (z.B. Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	31,77€	30,00 €	3,65	109,50 €

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Alirocumab (Praluent®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<b>Statine in Kombination mit Ezetimib</b>				
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<b>ggf. lipidmodifizierende Therapie</b>				
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>				
Colesevelam (Cholestagel®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<b>Cholesterinresorptionshemmer</b>				
Ezetimib (Ezetrol®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<b>Fibrate</b>				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie				
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)				
Ezetimib (Ezetrol®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fibrate				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

\* In Abschnitt 3.3 wird ausschließlich die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation dargestellt.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Fachinformationen geprüft [2-10]. Laut G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Nachfolgend wird der Ansatz zusätzlicher GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie einzeln dargestellt.

#### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Alirocumab (Praluent®)**

Die Auswertung der Fachinformation ergibt, dass für das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstehen [2].

#### **Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie**

Gemäß der jeweiligen Fachinformation entstehen bei Pravastatin (Pravastatin HEXAL®), Simvastatin (SimvaHexal®), Colesevelam (Cholestagel®), Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei), Ezetimib (Ezetrol®), Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®), Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) sowie Fenofibat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Modulvorlage des G-BA. Den Fachinformationen folgend bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der maximal tolerierbaren medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie [2-10]. Hintergrund ist, dass die aufgezählten Wirkstoffe auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Anwendung finden bzw. finden können und sich zusätzliche Leistungen herauskürzen. Leistungen wie beispielsweise Leberfunktionstests, Messungen der Kreatinkinase-Spiegel oder ärztliche Honorarleistungen, die regelhaft im Anwendungsgebiet anfallen, werden nicht berücksichtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab (Praluent®) und die zweckmäßige Vergleichstherapie fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Modulvorlage des G-BA an.

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Alirocumab (Praluent®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
<b>Statine in Kombination mit Ezetimib</b>				
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
<b>ggf. lipidmodifizierende Therapie</b>				
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>				
Colesevelam (Cholestagel®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
<b>Cholesterinresorptionshemmer</b>				
Ezetimib (Ezetrol®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
<b>Fibrate</b>				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie				
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>				
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)				
Colesevelam (Cholestagel®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Colestyramin (z.B. Quantalan® zuckerfrei)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)				
Ezetimib (Ezetrol®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Fibrate				
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €

\* In Abschnitt 3.3 wird ausschließlich die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation dargestellt.

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Alirocumab (Praluent <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	8.930,65 €	<b>1.036.178.666</b> [1.030.293.368 bis 1.042.099.687] <sup>19</sup>
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>			
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	48,40 € - 84,61 €	5.615.610 bis 9.816.875 [5.583.714 bis 9.872.972]
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	44,79 € - 131,25 €	5.196.760 bis 15.228.281 [5.167.243 bis 15.315.300]
<b>Statine in Kombination mit Ezetimib</b>			
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	813,95 €	94.438.549 [93.902.156 bis 94.978.198]
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	649,81 € - 770,33 €	75.394.205 bis 89.377.538 [74.965.980 bis 89.888.267]
<b>ggf. lipidmodifizierende Therapie</b>			
<b>Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)</b>			
Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1.563,66 € - 2.345,49 €	181.423.652 bis 272.135.477 [180.393.200 bis 273.690.537]
Colestyramin (z.B. Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	219,95 € - 1.319,69 €	25.519.699 bis 153.117.032 [25.374.752 bis 153.991.987]
<b>Cholesterinresorptionshemmer</b>			
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	637,69 €	73.987.982 [73.567.745 bis 74.410.771]

<sup>19</sup> In der Klammer sind die minimalen und maximalen Kosten auf Basis der Konfidenzintervallgrenzen dargestellt.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Fibrate			
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm <sup>®</sup> 250 mg)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	109,50 €	12.704.738 [12.632.577 bis 12.777.336]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Maximal tolerierbare medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie			
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)</b>			
Pravastatin (z.B. Pravastatin HEXAL <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	48,40 € - 84,61 €	5.615.610 bis 9.816.875 [5.583.714 bis 9.872.972]
Simvastatin (z.B. SimvaHEXAL <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	44,79 € - 131,25 €	5.196.760 bis 15.228.281 [5.167.243 bis 15.315.300]
Gallensäuren-Komplexbildner (Anionenaustauscherharze)			
Colesevelam (Cholestage <sup>l</sup> <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	1.563,66 € - 2.345,49 €	181.423.652 bis 272.135.477 [180.393.200 bis 273.690.537]
Colestyramin (z.B. Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	219,95 € - 1.319,69 €	25.519.699 bis 153.117.032 [25.374.752 bis 153.991.987]
Cholesterinresorptionshemmer (Monotherapie oder in Kombination mit Statinen)			
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	637,69 €	73.987.982 [73.567.745 bis 74.410.771]
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	813,95 €	94.438.549 [93.902.156 bis 94.978.198]
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	649,81 € - 770,33 €	75.394.205 bis 89.377.538 [74.965.980 bis 89.888.267]
Fibrate			
Fenofibrat (Fenofibrat-ratiopharm <sup>®</sup> 250 mg)	Versorgungsrelevante Zielpopulation *	109,50 €	12.704.738 [12.632.577 bis 12.777.336]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Spanne maximal tolerierbare medikamentöse und diätische Therapie: 10 mg Simvastatin (Minimum) – 3,75 g Colesevelam + Ezetimib/Atorvastatin (Maximum)		44,79 € - 3.159,44 €	5.196.760 bis 366.574.026 [5.167.243 bis 368.668.735]
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

\* In Abschnitt 3.3 wird ausschließlich die tatsächliche, versorgungsrelevante Zielpopulation dargestellt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für Alirocumab wurde eine GKV-Zielpopulation von 116.025 [95% KI: 115.366; 116.688] für das vorliegende Anwendungsgebiet geschätzt.

Die einzige Kontraindikation, die in der Fachinformation für die Behandlung mit Alirocumab genannt wird, ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels [2]. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der Patienten mit einer Überempfindlichkeit in den Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse widerspiegelt. In den Zulassungsstudien zu Alirocumab waren die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, gering (< 10 % in allen Studien und Behandlungsarmen; vgl. Modul 4A). Insgesamt haben von 3.340 Alirocumab-behandelten Studienteilnehmern 207 Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen [13]. Dies entspricht einer durchschnittlichen Rate von etwa 6 %. Geht man von einer vergleichbar hohen Abbruchrate in der klinischen Praxis aus, dann würde sich die GKV-Zielpopulation um 6 % aufgrund von unerwünschten Ereignissen reduzieren.

Bei der Abbruchrate von 6 % sind andere Gründe für einen Abbruch der Studie (Umzug, Applikationsart) nicht berücksichtigt. Die durchschnittliche, generelle Abbruchrate über alle Zulassungsstudien ist mit etwa 19 % deutlich höher [13]. Hier sind unter anderem die Patienten eingeschlossen, die sich aufgrund der Applikationsart des Antikörpers (Injektion) beeinträchtigt fühlen und daher die Studie abgebrochen haben. Es ist wahrscheinlich, dass diese Patienten in der klinischen Praxis wiederzufinden sind.

Alirocumab ist gemäß Anwendungsgebiet A für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie zugelassen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätische Optionen nicht ausgeschöpft sind. Sofern man dieses Anwendungsgebiet zu Grunde legt, ergeben sich als Therapiealternativen von Alirocumab ausschließlich die lipidsenkenden Arzneimittel Gallensäurekomplexbildner (Colesevelam, Colestyramin), der Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib oder Fibrate. Ein Statin kann nicht als Therapiealternative gelten, da die maximal verträgliche Statintherapie Voraussetzung einer Therapie mit Alirocumab darstellt.

Der größte therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung besteht jedoch für Patienten mit Hypercholesterinämie und mindestens einem kardiovaskulären Ereignis (ohne Risikoäquivalent), also Patienten in der Sekundärprävention, die trotz einer maximalen lipidsenkenden Therapie weiterhin stark erhöhte LDL-C-Werte aufweisen (tatsächliche versorgungsrelevante Zielpopulation, vgl. Abschnitt 3.2.5). Aus der Versorgungsrealität und unter medizinischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten ist abzuleiten, dass nur für diese Zielpopulation Alirocumab nach Versagen der oral verfügbaren Therapiealternativen zum Einsatz kommt. Somit bleibt als einzige Therapiealternative für Patienten in der Sekundärprävention, die ihre LDL-C-Zielwerte mit den verfügbaren Therapieoptionen nicht erreichen, Evolocumab. Evolocumab ist ein monoklonaler anti-PCSK9 Antikörper, der seit September 2015 auf dem deutschen Markt verfügbar ist und eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie Alirocumab aufzeigt. Da sich der Zeitpunkt der Markteinführung um weniger als 2 Monate unterscheidet, kann zukünftig von etwa gleichen Marktanteilen ausgegangen werden.

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

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

Bei Berücksichtigung der Therapiealternativen werden in etwa 50 % der versorgungsrelevanten Zielpopulation mit Alirocumab behandelt werden. Davon werden in etwa 19 % der Patienten die Therapie mit Alirocumab abrechnen. So reduziert sich die geschätzte Größe der versorgungsrelevanten GKV-Zielpopulation von anfänglich geschätzten 116.025 Patienten auf 46.990 Patienten. Daraus ergeben sich geänderte Jahrestherapiekosten in Höhe von 419.651.244 Euro.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten.

#### **Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten**

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

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch für Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) wurde aus den Angaben der Fachinformation [Stand: September 2015] ermittelt. Für die weiteren lipidsenkenden Therapien dienten ebenfalls die entsprechenden Fachinformationen als Grundlage.

Die Preise für die dargestellten Handelsformen von Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) beruhen auf dem festgesetzten Herstellerabgabepreis bzw. Listenpreis zur Markteinführung. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) recherchiert.



Die Preisinformationen für die weiteren Therapieoptionen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe [Stand: 15.10.2015] festgestellt.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde in erster Linie auf die jeweiligen Fachinformationen abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. GKV-Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014): Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2015 vom 26. September 2014. [Zugriff: 12.08.2015]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/vertragsaerzte/Rahmenvorgaben\\_Arzneimittel\\_nach\\_84\\_Abs\\_7\\_SGB\\_V\\_fuer\\_das\\_Jahr\\_2015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/vertragsaerzte/Rahmenvorgaben_Arzneimittel_nach_84_Abs_7_SGB_V_fuer_das_Jahr_2015.pdf).
2. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
3. Hexal AG (2004): Pravastatin HEXAL®; Fachinformation. Stand: November 2013. [Zugriff: November 2014]. URL: <http://www.hexal.de>.
4. Hexal AG (2002): SimvaHEXAL® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2014. [Zugriff: September 2014]. URL: <http://www.hexal.de>.
5. Merck Sharp & Dohme GmbH (2014): Atozet® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Merck Sharp & Dohme GmbH (2004): Inegy®; Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Genzyme Europe B.V. (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bristol-Meyers Squibb (1996): Quantalan® zuckerfrei; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Merck Sharp & Dohme GmbH (2002): Ezetrol® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. ratiopharm GmbH (1995): Fenofibrat-ratiopharm® 250 mg Retardkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2014 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel - Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 12.08.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-378/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2015-05-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-378/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2015-05-08.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V. [Zugriff: 03.09.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1639/2013-01-17\\_AM-RL-IX\\_HMG-CoA-Reduktasehemmer-S2G1\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1639/2013-01-17_AM-RL-IX_HMG-CoA-Reduktasehemmer-S2G1_BAnz.pdf).
13. Sanofi Group (2014): 2.7.4 Summary of Clinical Safety (Hypercholesterolemia) Alirocumab (SAR236553/REGN727).

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

Die folgenden Angaben zur den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurde der Fachinformation von Alirocumab entnommen [1]:

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### ***Dosierung***

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

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

Die Dosierung von Praluent kann basierend auf den Patientencharakteristika, wie LDL-C-Ausgangswerte, Therapieziel und Ansprechen auf die Therapie, individuell angepasst werden. Die Lipidspiegel können vier Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration, wenn LDL-C in der Regel den Steady State erreicht hat, untersucht und die Dosis entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Patienten sollten die niedrigste für die gewünschte LDL-C-Senkung erforderliche Dosis erhalten.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sich der Patient die Injektion so bald wie möglich verabreichen und danach die Behandlung zwei Wochen nach dem Tag, an dem die Dosis vergessen wurde, fortsetzen.

##### ***Besondere Patientengruppen***

###### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praluent bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

###### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor.

### *Körpergewicht*

Es ist keine Dosisanpassung je nach Körpergewicht des Patienten erforderlich.

### **Art der Anwendung**

Praluent wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert. Es wird empfohlen, die Einstichstelle bei jeder Injektion zu wechseln. Praluent sollte nicht in Bereiche mit einer aktiven Hauterkrankung oder Verletzung, wie zum Beispiel Sonnenbrand, Hautausschläge, Entzündungen oder Hautinfektionen, injiziert werden. Praluent darf nicht zusammen mit anderen injizierbaren Arzneimitteln an derselben Injektionsstelle angewendet werden. Nach entsprechender Einweisung in die richtige subkutane Injektionstechnik durch das medizinische Fachpersonal kann Praluent vom Patienten selbst oder von einer Pflegeperson injiziert werden.

### *Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels*

Praluent sollte zum Zeitpunkt der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben. Nach Erreichen der Raumtemperatur soll Praluent so bald wie möglich angewendet werden. Jeder Fertigen oder jede Fertigspritze<sup>20</sup> ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Histidin, Saccharose, Polysorbat 20) des Arzneimittels.

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

#### ***Allergische Reaktionen***

Allgemeine allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus, sowie seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen, wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden in klinischen Studien berichtet. Wenn klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Praluent abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

---

<sup>20</sup> Die Fertigspritzen werden in Deutschland und Österreich nicht in den Verkehr gebracht.

***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 m<sup>2</sup>) beteiligt. Praluent sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Wirkung von Alirocumab auf andere Arzneimittel***

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

***Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab***

Von Statinen und anderen lipidmodifizierenden Therapien ist bekannt, dass sie die Expression von PCSK9, dem Zielprotein von Alirocumab, erhöhen. Dies führt zu einer erhöhten zielvermittelten Clearance und zu einer verringerten systemischen Exposition von Alirocumab. Verglichen mit einer Alirocumab-Monotherapie, ist die Exposition gegenüber Alirocumab bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen, Ezetimib und Fenofibrat jeweils um 40 %, 15 % und 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). 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). Die Anwendung von Praluent während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit Alirocumab.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Alirocumab in die Muttermilch übergeht. Humanes Immunglobulin G (IgG) geht in die Muttermilch über, insbesondere in das Colostrum; während dieser Phase wird die Anwendung von Praluent bei stillenden Frauen nicht empfohlen. Für die weitere

Stillzeit ist die Aufnahme voraussichtlich gering. Da die Auswirkungen von Praluent auf das gestillte Kind unbekannt sind, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Praluent zu unterbrechen ist.

### ***Fertilität***

Tierexperimentelle Studien ergaben keine negative Auswirkung auf Surrogatmarker der Fertilität. Es liegen keine Daten zu einer schädlichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen vor.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege und Pruritus. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch bei mit Praluent behandelten Patienten führten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

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

#### ***Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen***

Die 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 folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Studien bei mit Alirocumab behandelten Patienten berichtet:

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei mit Alirocumab in kontrollierten Studien behandelten Patienten

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

\*Einschließlich überwiegend Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhoe, Niesen.  
\*\*Einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen/Druckschmerz.

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

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

#### *Allgemeine allergische Reaktionen*

Allgemeine allergische Reaktionen wurden häufiger in der Alirocumab-Gruppe (8,1 % der Patienten) als in der Kontrollgruppe (7,0 % der Patienten) berichtet, hauptsächlich infolge einer unterschiedlichen Inzidenz für Pruritus. Die beobachteten Fälle von Pruritus waren in der Regel leicht und vorübergehend. Darüber hinaus wurden in kontrollierten klinischen Studien seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis berichtet.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Obwohl bei Patienten im Alter von über 75 Jahren keine Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, liegen für diese Altersgruppe nur eingeschränkte Daten vor. In kontrollierten Studien waren 1.158 (34,7 %) der mit Praluent behandelten Patienten  $\geq 65$  Jahre alt und 241 (7,2 %) der mit Praluent behandelten Patienten über  $\geq 75$  Jahre. Mit zunehmendem Alter wurden keine signifikanten Unterschiede bei Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

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

In kontrollierten Studien hatten 796 von 3.340 Patienten (23,8 %) der mit Praluent behandelten Patienten zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l), einschließlich 288 Patienten (8,6 %) mit zwei aufeinanderfolgenden Werten < 15 mg/dl (< 0,39 mmol/l). Dies kam hauptsächlich vor, wenn Patienten, unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert oder dem Ansprechen auf die Behandlung, 150 mg Praluent alle 2 Wochen als Anfangs- und Erhaltungsdosis erhielten. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen LDL-C-Werten festgestellt.

***Immunogenität/Anti-Drug-Antikörper (ADA)***

In Phase-III-Studien zeigten 4,8 % der mit Alirocumab behandelten Patienten eine therapiebedingte ADA-Reaktion, im Vergleich zu 0,6 % in der Kontrollgruppe (Placebo oder Ezetimib). Die Mehrzahl der Patienten zeigte vorübergehende ADA-Reaktionen mit niedrigen Titern und ohne neutralisierende Aktivität. Patienten mit positivem ADA-Status zeigten im Vergleich zu ADA-negativen Patienten keinen Unterschied hinsichtlich Alirocumab-Exposition, Wirksamkeit oder Sicherheit, mit Ausnahme eines höheren Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle. Nur 1,2 % der Patienten wiesen neutralisierende Antikörper (NAb) auf, alle von ihnen in der Alirocumab-Gruppe. Die meisten dieser Patienten hatten nur eine positive NAb-Probe. Nur 10 Patienten (0,3 %) hatten zwei oder mehr NAb-positive Proben. Die Daten lassen nicht auf eine Korrelation zwischen der Anwesenheit neutralisierender Antikörper sowie Wirksamkeit hinsichtlich LDL-C-Senkung oder Sicherheit schließen. Daten zur Immunogenität sind weitgehend abhängig von der Sensitivität und Spezifität des Tests zum Nachweis der ADA.

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

***Überdosierung***

In kontrollierten klinischen Studien wurden bei einer häufigeren Anwendung als dem empfohlenen zweiwöchentlichen Dosierungsschema keine Sicherheitsbedenken identifiziert. Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung von Praluent. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und entsprechende unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.



### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Anhang II B unterliegt das Arzneimittel der Verschreibungspflicht [2].

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Der EPAR von Alirocumab enthält keinen Anhang IV [2]. Es existieren somit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für Alirocumab ergeben sich aus dem CHMP Assessment Report [3]:

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Immunogenität	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Allergische Reaktionen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Katarakt (in Bezug auf LDL-C-Werte $\leq 25$ mg/dl)	Keine	Keine
Neurokognitive Störungen	Keine	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei Kinder und Jugendlichen	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Keine
Anwendung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Langzeit-Anwendung > 5 Jahre	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Klinische Auswirkungen sehr geringer LDL-C-Werte über einen längeren Zeitraum	Entsprechende Hinweise in der Fachinformation	Nicht zutreffend
Einfluss von Alirocumab auf die gonadalen Steroidhormone und Gonadotropine (bei Männern und Frauen)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Es wurden die Fachinformation, der EPAR sowie die relevanten Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015.
2. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Praluent: EPAR - Product Information.
3. European Medicines Agency (2015): CHMP Assessment Report Praluent.