

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alirocumab (Praluent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Nebenwirkungen	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HeFH	Heterozygote FH
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	LDL-Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
Q2W	Alle zwei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 D-10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Alirocumab
Handelsname:	Praluent®
ATC-Code:	C10AX14
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42007
Pharmazentralnummer (PZN)	16930238 (75 mg, 2 Fertigpens) 16930244 (75 mg, 6 Fertigpens) 16930190 (150 mg, 2 Fertigpens) 16930215 (150 mg, 6 Fertigpens) 16936471 (300 mg, 1 Fertigpen) 16936488 (300 mg, 3 Fertigpens)
ICD-10-GM-Code	E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4, E78.5, E78.9
Alpha-ID	I14215, I64535, I64592, I64602, I2444, I31662, I64599, I64598, I2443, I14214, I119936, I83290, I2438, I24556, I24559, I24557, I66278, I2440, I64600, I64609, I2439, I14216, I2446, I2449, I118844, I72953, I2453, I2457, I2456, I2455, I118843, I2458, I83293, I83259, I2450, I83292, I2454, I14223, I2460, I2459, I72998, I16609, I16608, I16610, I16606, I83260, I18816, I93341, I93343, I94846, I2462

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH):</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.</p>	15.11.2023	E
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p><u>Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</u></p> <p>Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.</p>	11.03.2019
<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.</p>	23.09.2015

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E1	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	Maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
E2	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

HeFH: Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zur Bestimmung der ZVT im vorliegenden AWG von Alirocumab wurde kein Beratungsgespräch mit dem G-BA in Anspruch genommen. Für die Unterteilung des AWG in die vorstehend definierten Teilpopulationen **E1** und **E2** und die Festlegung der jeweiligen ZVT wurden das pädiatrische Modul 3A von Evolocumab im AWG HeFH, 10 bis 17 Jahre, und die zugehörige ZVT-Synopse des G-BA zugrunde gelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen von Alirocumab ist mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Es konnte keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert werden, die Alirocumab mit den aktuellen Therapieoptionen der ZVT, einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, vergleicht. Auch ein indirekter Vergleich war nicht möglich.

Im AWG sind für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, bislang die weiteren verfügbaren Therapieoptionen äußerst limitiert. Gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellt die Lipidapherese als „ultima ratio“ zur Senkung der LDL-C-Werte die einzige nachweislich wirksame Therapieoption für diese pädiatrischen Patienten dar. In der Regel erfolgt diese mit einer extrakorporalen Therapie pro Woche und wird nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Dies bedeutet einen großen logistischen Aufwand, eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Kinder und hohe Ausfallzeiten der Kinder in der Schule.

Die multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase III-Zulassungsstudie EFC14643 wird daher nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen, sondern ausschließlich ergänzend dargestellt. In der Studie EFC14643 konnte anhand von insgesamt 153 pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden, dass eine wirksame Kontrolle des LDL-C Werts mit Alirocumab erreicht werden kann. In der Q2W Kohorte wurde der LDL-C-Zielwert von < 130 mg/dl bei einem geschätzten Anteil von 73,3 % der Patienten im Alirocumab-Arm verglichen mit 8,0 % der Patienten im Placebo-Arm erreicht. Eine ähnliche Senkung konnte in der Q4W Kohorte erreicht werden. Dort wurde der LDL-C-Zielwert von < 130 mg/dl bei einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geschätzten Anteil von 76,3 % der Patienten im Alirocumab-Arm verglichen mit 22,2 % der Patienten im Placebo-Arm erreicht. Die Senkung des LDL-C Werts auf die LDL-C Zielwerte stellt das wesentliche Therapieziel in dieser Patientenpopulation dar, da mit einer effektiven Kontrolle des LDL-C-Werts das Risiko für sehr viel später auftretende Folgeerkrankungen reduziert werden kann. Da die HeFH bei pädiatrischen Patienten üblicherweise asymptomatisch verläuft, kann das Erreichen des Therapieziels auch nicht anhand von Verbesserungen von Morbidität und Lebensqualität erfasst werden. Die Studie EFC14643 zeigte außerdem ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Alirocumab.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E1	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	Nein
E2	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Insgesamt ist eine Herleitung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber den Therapieoptionen der ZVT auf Basis der verfügbaren Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen von Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer lipidmodifizierenden Therapie (LMT), zusätzlich zu diätetischer Therapie, bei pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit HeFH gegenüber den Therapieoptionen der ZVT, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden, und LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender lipidsenkender Therapie für pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8 bis 17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden, wird nicht abgeleitet und nicht beansprucht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Die LDL-C-Zielwerte werden in den Leitlinien der DGK und ESC/EAS basierend auf dem kardiovaskulären Risiko der Patienten definiert:

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

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine meist autosomal co-dominant vererbte Erkrankung des Cholesterinstoffwechsels, die durch deutlich erhöhte LDL-C Werte im Blut bereits im Kindesalter und einer frühen Manifestation von kardiovaskulären Folgeerkrankungen charakterisiert ist.

Pathogenetisch wird zwischen den beiden Formen der heterozygoten FH (HeFH) und der homozygoten FH (HoFH) unterschieden: Bei der HeFH tritt die Mutation nur in einem Allel des betroffenen Gens auf, bei der HoFH liegt sie hingegen in beiden Allelen vor.

Bei den pädiatrischen Patienten im vorliegenden AWG einer HeFH sind die LDL-C-Werte bereits bei Geburt etwa um das Doppelte bis Dreifache erhöht. Eine Folge von dauerhaft hohen LDL-C-Werten ist die frühzeitige Entstehung von atherosklerotischen Prozessen, die sich bereits ab der dritten Lebensdekade durch kardiale Ereignisse bei Patienten mit HeFH äußern. So ist das Risiko für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten mit HeFH

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bis zu 20-fach erhöht. Pädiatrische Patienten mit einer unbehandelten HeFH weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine vorzeitige koronare Herzerkrankung bereits ab einem Alter von 20 Jahren auf sowie eine verkürzte Lebenserwartung, wenn die HeFH unbehandelt bleibt.

Das primäre Therapieziel bei pädiatrischen HeFH-Patienten ist daher die Vermeidung bzw. die Verminderung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen durch die frühzeitige und langfristige Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut. Die Senkung des LDL-C-Wertes ist auch seitens der Fachgesellschaften und klinischen Experten als zentrales Therapieziel zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse anerkannt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erhöhter LDL-C-Werte können 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 können.

Eine bereits im frühen Kindesalter einsetzende Behandlung von Patienten mit HeFH reduziert nachweislich den LDL-C-Wert und führt zu einer Verzögerung atherosklerotischer Prozesse, einer signifikanten Verbesserung bezüglich des Auftretens koronarer Ereignisse sowie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Limitationen der bestehenden Therapieoptionen

Obwohl für Kinder verschiedene Statinpräparate zugelassen sind, zeigen internationale Studien, dass die empfohlenen Zielwerte für Kinder mit FH selbst bei rechtzeitiger Diagnose der Erkrankung nicht allein durch die aktuell verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen erreicht werden. Eine Analyse von Daten des International Pediatric FH Registers belegt, dass der LDL-C-Wert bei Kindern mit HeFH durch die Behandlung mit Statinen um 28 bis 57 % gesenkt werden konnte. In der Altersgruppe > 10 Jahre hatten jedoch 23 % der behandelten Kinder immer noch einen LDL-C-Wert von über 130 mg/dl. Bei 66 % der Kinder, die kein Statin erhielten, lag der LDL-C-Wert über 130 mg/dl und damit über dem in den Leitlinien empfohlenen Grenzwert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Alirocumab gehört zur Klasse der PCSK9-Inhibitoren, die einen innovativen Wirkmechanismus nutzen. Alirocumab bewirkt eine sehr ausgeprägte LDL-C-Senkung. In Kombination mit Statinen und anderen LMT verstärkt sich der LDL-C-senkende Effekt von Alirocumab da es den PCSK9-induzierenden Effekten von Statinen entgegenwirkt. Alirocumab 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, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen und das Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse zu reduzieren (Teilpopulation E1).

Für therapierefraktäre pädiatrische Patienten (Teilpopulation E2), die auf die LDL-Apherese als letzte Therapieoption angewiesen sind, stellt Alirocumab ebenfalls eine wirksame Therapieoption dar, um weitere kardiovaskuläre Folgeerkrankungen der Dyslipidämie – und somit Krankheitslast und Kosten – zu vermeiden. Alirocumab besitzt aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung das Potential, die LDL-C-Werte bei therapierefraktären Patienten dauerhaft und stabil zu senken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E1	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	952 bis 1.167
E2	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	8

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E1	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	Teilpopulation E1: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Kein Zusatznutzen	952 bis 1.167
E2	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	Teilpopulation E2: Pädiatrische Patienten im Alter von 8-17 Jahren mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Kein Zusatznutzen	8
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E1	Alirocumab (Praluent®)	
	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	2.505,34 € - 5.010,68 €
	Alirocumab (Praluent®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien Minimum: Alirocumab + Atorvastatin/ Simvastatin ^b Maximum: Alirocumab + Atorvastatin + Colestyramin ^c	
	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	2.549,10 € - 5.995,92 €
E2	Alirocumab (Praluent®)	
	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	2.505,34 € - 5.010,68 €
	Alirocumab (Praluent®) in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien	
	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	2.549,10 € - 5.995,92 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: 10 mg Atorvastatin bzw. 10 mg Simvastatin		
c: 80 mg Atorvastatin + 16 mg Colestyramin		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E1	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	Statintherapie ^b	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft wurden	43,76 € - 103,84 €
		ggf. LMT ^c		110,18 € - 881,40 €
E2	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	LDL-Apherese	Pädiatrische Patienten mit HeFH im Alter von 8-17 Jahren, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden	23.044,32 € - 67.358,20 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 10 mg Atorvastatin (Minimum) - 80 mg Atorvastatin (Maximum)
c: 2 g Colestyramin (Minimum) - 16 mg Colestyramin (Maximum)

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung je nach Körpergewicht des Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Alirocumab wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung oder Verabreichung des Arzneimittels

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

Kinder und Jugendliche im Alter von 8 Jahren und älter

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

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

Erwachsene

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

Gegenanzeigen

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

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

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

Allergische Reaktionen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

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

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-12: Nebenwirkungen

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

* Einschließlich überwiegend Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhö, Niesen.

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Allgemeine allergische Reaktionen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Studie mit Dosierung alle vier Wochen

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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