Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 3 A

Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

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

Stand: 15.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 14
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 ... 29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 53
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 64
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 68
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 69
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 71
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 86
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 86
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 106
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 115
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 120
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 136
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 140
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 143
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 145
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 157
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 157
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 161
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 162
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 162
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 170
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 170
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 171

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 64
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 69
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 88
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 101
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 107
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 115
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 121
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 129
Tabelle 3-9: 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) 130
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 136

Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabellen

Seite

Tabelle 3-A: LDL-C-Zielwerte (mg/dl) 29
Tabelle 3-B: Dosierung und LDL-C-Senkung verfügbarer Statine 31
Tabelle 3-C: Adjustierte Hazard Ratios (HR) für die Faktoren eines nicht-tödlichen Folgeereignisses (Herzinfarkt bzw. ischämischer Schlaganfall) mittels einfacher Cox-Regression 39
Tabelle 3-D: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten 42
Tabelle 3-E: Modelhafte Darstellung vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland 51
Tabelle 3-F: Studien zur Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland 54
Tabelle 3-G: Studien zur Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie in Deutschland 61
Tabelle 3-H: Prävalenz und Inzidenz von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in der Hochrisikokategorie entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten von 2011 bis 2013 (erwachsene Bevölkerung ab 20 Jahren) 62
Tabelle 3-I: Altersverteilung in Deutschland gemäß Zensus 2011 65
Tabelle 3-J: Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Präparate pro Wirkstoff 95
Tabelle 3-K: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für LDL-Apherese 120
Tabelle 3-L: Entwicklung der Versorgungsanteile für Evolocumab (Repatha®) – 2015 bis 2017 141
Tabelle 3-M: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten 143
Tabelle 3-N: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-Risk-Management-Plan) 163

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Relation zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und Alter 25
Abbildung 2: Einfluss frühzeitiger Statintherapie auf LDL-C-Werte bei Personen mit und ohne HeFH oder HoFH 33
Abbildung 3: LDL-C-Apherese-Vermeidung bei Sekundärpräventionspatienten auf maximal tolerierbarer medikamentöser und diätetischer lipidsenkender Therapie (LAPLACE-2) (Amgen Inc 2014b) Quelle: (Michailov et al. 2015c) 36
Abbildung 4: LDL-C-Apherese-Vermeidung bei Sekundärpräventionspatienten auf maximal tolerierbarer medikamentöser und diätetischer lipidsenkender Therapie (DESCARTES) (Amgen Inc 2014a) Quelle: (Michailov et al. 2015c) 36
Abbildung 5: Therapiesituation bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in Deutschland, abhängig vom LDL-C-Niveau (in mg/dl) 38
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Abhängigkeit von Begleitdiagnosen 40
Abbildung 7: Sekundärpräventionspatienten mit primärer Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und LDL-C ≥ 100 mg/dl 41
Abbildung 8: Persistenzverlauf mit lipidsenkenden Therapien über 36 Monate (erlaubte Therapiepause von 90 Tagen) 44
Abbildung 9: Fluss-Schema der H.E.L.P.-Apherese 45
Abbildung 10: Therapieoption: LDL-C-Lipidapherese 46
Abbildung 11: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab (Repatha®) 49
Abbildung 12: Anstieg der 4-Jahres-Prävalenz an Hochrisikopatienten (TC ≥ 240 mg/dl) mit Hypercholesterinämie mit zunehmendem Alter Quelle: Abbildung erstellt anhand der Daten aus Scheidt-Nave et al. 2013, Tabelle 2 57
Abbildung 13: Dyslipidämie- Prävalenz und Versorgung bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten innerhalb verschiedener Altersgruppen 58
Abbildung 14: Herleitung der GKV-Zielpopulation für Hochrisikopatienten der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse (Anwendungsgebiet A) 67

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ADA	American Diabetes Association
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen-Verband
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMD	Automatic-Mini-Doser
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
Apo (A1) (B) (E)	Apo(lipo)protein (A1) (B) (E)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP III	Adult Treatment Panel III (Study)
AUC	Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (engl. area under the curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
BKK	Betriebskrankenkassen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BP	Blood Pressure
C	Cholesterin
CHD	Coronary Heart Disease
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Commitee for Medicinal Products for Human Use)
CoRiMa	German Coronary Risk Management (Study)
CTTC	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators
CV	Cardiovascular
D	Deutschland
DALI	Direkte Adsorption von Lipidproteinen
DAV	Deutscher Apothekenverband
DDD	Defined Daily Dose

DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DESCARTES	Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed wiTh placEbo Study
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (Study)
DGFF	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. Deoxyribonucleic Acid)
EAS	European Atherosclerosis Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage (engl. European Union reference date list)
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
EUROASPIRE	European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (Study)
FB	Festbetrag
FCHL	Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie
FDA	Food and Drug Administration
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (Study)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gesamtcholesterin
GEDA 2010	Gesundheit in Deutschland aktuell 2010 (Studie)
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (Study)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRIPS	Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
HeFH	Heterozygot familiäre Hypercholesterinämie
H.E.L.P.	Herparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HIV	Humanes Immundefizienzvirus (engl. Human Immunodeficiency Virus)
HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl
HMGCoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HoFH	Homozygot familiäre Hypercholesterinämie
HPS	Heart Protection Study
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme **(**International Classification of Diseases)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IKK	Innungskrankenkassen
IMPROVE-IT	IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin (P04103) (Study)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Modul 3.2A KB
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkasse
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KVK	Kardiovaskuläre Krankheit
LAPLACE-2	LDL-C Assessment w/ PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2 (Study)
LDL	Low Density Lipoprotein

LDL-C	LDL-Cholesterin
LDL-R	LDL-Rezeptor
LKK	Landwirtschaftliche Krankenkasse
Lp	Lipoprotein
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MONICA	Multinational Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Study)
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care
NCEP	National Cholesterol Education Program
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NEJM	New England Journal of Medicine
NORD	National Organization of Rare Diseases
OLE	open-label extension
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OSLER	Studie Modul 3.2.A KB
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster (Study)
PROFICIO	Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations (Study)
PROVE IT-TIMI	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (Study)
PSC	Prospective Studies Collaboration
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RL	Richtlinie
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SGB	Sozialgesetzbuch

SmPC	Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels (engl. Summary of Product Characteristics)
ST	Stück
T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
TC	Gesamtcholesterin (Total Cholesterin)
TG	Triglyzeride
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UK	Vereinigtes Königreich (engl. United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl. United States of America)
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VLDL-C	VLDL-Cholesterin
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
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.

Entsprechend des von der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) am 21.07.2015 zugelassenen Anwendungsgebiets ist Evolocumab (Repatha®) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär (HeFH) und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie, in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, bei Patienten die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen (Amgen Europe B.V. 2015) (Modulteil A).

Für dieses Patientenkollektiv wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt bestimmt:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

- andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen:

- LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie

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).

Am 26. März 2015 fand unter der Vorgangsnummer 2015-B-011 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT statt (G-BA 2015). Im Rahmen dieser Beratungsanforderung 2015-B-011 legte der G-BA die ZVT für die „Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie:

- In Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis das LDL-C-Ziel nicht erreichen, oder

- alleine oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintolerant oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.“, wie folgt fest (G-BA 2015):

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

- andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetischer Therapie zur Lipidsenkung.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als ultima ratio bei therapierefraktären Verläufen:

- LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser Therapie

Die im Zuge der Beratung durchgeführte Evidenzrecherche des G-BA im Rahmen der ZVT-Bestimmung ergab, dass außer zu den Statinen zum Zeitpunkt der Festlegung der ZVT keine Studiendaten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse vorlagen. Folglich wurde Therapien wie bspw. Ezetimib, Anionenaustauscher oder auch die LDL-Apherese ohne nachgewiesene Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und/oder Mortalität der Status ZVT vom G-BA zugesprochen. Dieses Verhalten des G-BA stützt die Haltung der AMGEN GmbH, dass die Reduktion hoher low density lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentrationen direkt mit der Reduktion des kardiovaskulären Risikos korreliert und das LDL-C-Reduktionspotenzial somit als patientenrelevant zu erachten ist.

Modulteil A dieses Dossiers fokussiert sich auf Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholsterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statinen infrage kommen. Entsprechend des finalen europäischen Anwendungsgebiets zu Evolocumab (Repatha®) liegt eine Indikation bei Patienten vor, die mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen. Demzufolge sind Statine maximal tolerierbar zu dosieren, bevor Evolocumab (Repatha®) zulassungskonform zur Anwendung kommen kann. Somit sind Statine nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegte ZVT für dieses Patientenkollektiv „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“.

Der Niederschrift zur G-BA Beratung ist zu entnehmen, dass als „zweckmäßige Vergleichstherapie […] bevorzugt Therapien herangezogen werden [sollten], deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“ Hierbei werden für Ezetimib der Therapiehinweis (G-BA 2010) sowie der Beschluss des G-BA vom 20. Mai

2010 zur Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie durch das IQWiG als Quellen für den patientenrelevanten Nutzen von Ezetimib herangezogen. Zu den Anionenaustauschern bzw. Fibraten wurde bisher kein Beschluss durch den G-BA hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens erlassen.

Aus diesem Grund entscheidet sich die AMGEN GmbH für Ezetimib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten für die Statine infrage kommen, die LDL-C-Ziele aber trotz maximal tolerierbarer Statin-Dosis nicht erreicht werden.

Folglich wird der Festlegung der ZVT durch den G-BA im vorliegenden Dossierteil A gefolgt.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Außer der zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2015-B-011 (Protokoll) samt den im Beratungsantrag verwendeten Quellen und Informationen wurden keine weiteren Quellen herangezogen.

Die Indikation von Evolocumab ist der Fachinformation zu Evolocumab (Repatha®) entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Amgen Europe B.V. 2015. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File.*

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib*: *Vom 17. Dezember 2009*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf, abgerufen am: 29.01.2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-011. Data on file*.

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.

Evolocumab (Repatha®) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär (HeFH) und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie, in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen (Modulteil A).

Überblick zur Erkrankung primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Cholesterin ist ein lebenswichtiges Sterin und ein zentraler Bestandteil der Zellmembran im menschlichen Organismus. Aufgrund seines lipophilen Charakters wird das Cholesterin zum Transport im Blut an sogenannte Lipoproteine gebunden, zu denen unter anderem das low density lipoprotein (LDL)-Cholesterin (C) und das Lipoprotein(a) (Lp(a)) zählen.

Bei der primären Hypercholesterinämie handelt es sich um eine Lipidstoffwechselstörung, die durch erhöhte Cholesterin- und Lipoproteinplasmaspiegel, insbesondere des LDL-C, gekennzeichnet ist. Dabei kann zwischen der nicht-familiär und der familiär bedingten Form unterschieden werden.

Nicht-familiäre Hypercholesterinämie

Die nicht-familiäre Hypercholesterinämie ist die bekannteste Form (ca. 70 %) der primären Hypercholesterinämie in der ärztlichen Praxis und die häufigste Ursache für erhöhte LDL-C-Konzentrationen (AkdÄ 2012; Richter 2003). Bei dieser Form der Hypercholesterinämie bewegen sich die Triglyzerid (TG)-Spiegel überwiegend im Normbereich, während die

Gesamtcholesterinwerte (engl. Total Cholesterol, TC) mit 250 - 300 mg/dl häufig erhöht sind (AkdÄ 2012; Citkowitz und Isley 2012a). Die Hypercholesterinämie manifestiert sich in der Regel erst in der dritten bis vierten Lebensdekade und ist - bei meist negativer Familienanamnese für koronare Herzerkrankung (KHK) (Richter 2003) - mit einem erhöhten Risiko einer frühzeitigen KHK assoziiert (Citkowitz und Isley 2012a; NCEP 2002).

Familiäre Hypercholesterinämie

Bei der primären familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich fast ausschließlich um eine monogene, hereditär verursachte Lipidstoffwechselstörung, die durch ein autosomal dominantes Vererbungsmuster gekennzeichnet ist und zu stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen führen kann (Austin et al. 2004a; Goldberg et al. 2011; Goldstein et al. 1973; Graham et al. 2007; Hopkins et al. 2011; Rader et al. 2003).

Die erhöhten LDL-C-Werte sind bereits von Geburt an präsent und führen in der Regel zu einer frühzeitigen Manifestierung der Atherosklerose (vor dem 55. Lebensjahr) und in Folge dessen zu kardiovaskulären Erkrankungen (Brown und Goldstein 1986; NCCPC 2008; Nordestgaard et al. 2013). Unter Atherosklerose ist eine Gefäßerkrankung zu verstehen, die mit Inflammation, Plaqueformation und -progression einhergeht, die zu arterieller Stenosierung und Ischämie sowie letztlich zu vaskulärer endothelialer Zellverletzung und somit zur Dysfunktion der Gefäße führen kann (AkdÄ 2012; Rader und Daugherty 2008; Ross 1999). Unter den Patienten mit primärer Hypercholesterinämie weisen FH-Patienten in der Primärprävention das höchste Risiko für atherosklerotische Gefäßveränderungen und somit kardiovaskuläre Ereignisse auf (AkdÄ 2012).

Meistens liegen der FH eine oder mehrere Mutationen am LDL-Rezeptor (LDL-R)-Gen zugrunde (Brown und Goldstein 1986; Goldstein und Brown 1984). Mehr als 1.300 verschiedene Mutationen im LDL-R-Gen sind bis dato bekannt (Usifo et al. 2012), von denen einige einen partiellen (receptor-defective), andere einen kompletten (receptor-negative) Funktionsverlust des LDL-R verursachen (Hopkins et al. 2011; Rader et al. 2003; Vuorio et al. 2014). Angaben zur Häufigkeit eines LDL-R-Gendefekts als Auslöser für die FH variieren in der Literatur mit Werten zwischen 60-80 % (Castro-Orós et al. 2010; Youngblom und Knowles 2014) und 85-90 % (Hopkins et al. 2011). Weitere ursächliche Genmutationen werden für Apo(lipo)protein B (ApoB) und Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) beschrieben (Abifadel et al. 2003; Akram et al. 2010; Austin et al. 2004a; Graham et al. 2007; Hopkins et al. 2011; Rader und Daugherty 2008; Youngblom und Knowles 2014).

Die FH wird unterteilt in eine heterozygote (HeFH) und eine homozygote (HoFH) Form, wobei lediglich die HeFH Bestandteil dieses Modulteils A ist.

Gemischte Dyslipidämie

Die gemischte Dyslipidämie zeichnet sich durch eine kombinierte Erhöhung verschiedener Lipoproteine aus und wird in der Regel als atherogene Dyslipidämie beschrieben (Geiß und Parhofer 2007). Bei der gemischten Dyslipidämie sind erhöhte LDL-C-Serumspiegel bei ebenfalls erhöhten TG- und ApoB- und oft gleichzeitig erniedrigten HDL-C-Konzentrationen charakteristisch. Dem LDL-C kommt aufgrund seiner hohen Atherogenität die bessere

Aussagekraft in der Risikobeurteilung zu (Wilson et al. 1998). Die gemischte Dyslipidämie ist bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten, insbesondere bei denjenigen mit Begleitdiagnosen wie Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) oder metabolischem Syndrom (MS), besonders häufig (Chapman et al. 2011). Zu den genetisch bedingten, aber sehr selten vorkommenden Formen der gemischten Dyslipidämie gehören u.a. die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FCHL) und die familiäre Dysbetalipoproteinämie (Hyperlipoproteinämie Typ III) (Porkka et al. 1997; Veerkamp et al. 2002).

Die gemischte Dyslipidämie ist ein Risikofaktor für die Akzeleration von makro- und mikrovaskulären Komplikationen im Rahmen von T2DM (Misra et al. 2003; Wanner und Krane 2011). Das hohe kardiovaskuläre Risiko des dyslipidämischen Profils (hohe TG- und LDL-C-Werte sowie niedriges HDL-C) wurde unter anderem im Consensus Positionspapier der European Atherosclerosis Society (EAS) hervorgehoben und mit Evidenz belegt (Chapman et al. 2011). Miller et al. berichteten im Rahmen der PROVE IT-TIMI 22 Studie (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), dass Patienten mit kombinierter Erhöhung von LDL-C und TG ein noch höheres Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis aufweisen (Miller et al. 2008), als dies vergleichsweise bei solitärer Erhöhung des LDL-C der Fall ist. In weiteren prospektiven Studien und Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit T2DM und bestehender gemischter Dyslipidämie unter den kardiovaskulären Hochrisikopatienten das größte residuale Risiko besitzen (CTTC 2005; Deedwania et al. 2006; Grundy et al. 1999; Shepherd et al. 2006).

Auswirkungen der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie

Atherosklerotische Gefäßveränderungen manifestieren sich nach Langzeitexposition gegenüber erhöhtem LDL-C in erster Linie in großen und mittleren Blutgefäßen und können zu kardialer, zerebraler und / oder peripherer Minderperfusion und Ischämie führen (Ross 1999). Die Atherosklerose ist kausal eng mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, wie z. B. KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), assoziiert (Francis und Pierce 2011; Grundy et al. 2004; Hansson 2005; Libby et al. 2002; NCEP 2002; Rader und Daugherty 2008).

Das größte atherosklerotische Potenzial wird dabei einem erhöhten Spiegel an oxidativ modifiziertem LDL-C zugeschrieben (Libby et al. 2002; NCEP 2002; Ross 1999). Die Bedeutung von LDL-C in der Atherogenese zeigt sich insbesondere bei monogenen Erbkrankheiten, bei denen LDL-C in Abwesenheit von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren deutlich erhöht ist. Eine beispielhafte Erkrankung hierfür ist die FH (Brown und Goldstein 1986; NCEP 2002). Weiterhin sind die durch Atherosklerose bedingte Plaquebildung und das daraus resultierende hohe kardiovaskuläre Risiko quantitativ und linear mit der LDL-C-Konzentration verknüpft (Briel et al. 2009; Cannon et al. 2006; CTTC 2005, 2010; Genser und Marz 2006; Gould et al. 2007, Kearney et al. 2008, 2008; Lv et al. 2014; Mora et al. 2010; PSC 2007; Ribeiro et al. 2013).

LDL-C dringt in die Intima der Blutgefäße ein und aggregiert dort durch oxidative oder enzymatische Aktivitäten im extrazellulären Raum und wird von Makrophagen phagozytiert. Eine Übersättigung der Makrophagen mit LDL-C führt zur Bildung von Schaumzellen, welche die Basis für die initialen Läsionen, die sog. „fatty streaks“, bilden. Einwandernde glatte Muskelzellen sekretieren extrazelluläre Matrix, die für eine erhöhte Aggregation atherogener Lipoproteine sorgt. Monozyten und T-Zellen leiten daraufhin eine chronische Entzündung ein. Mit dem Absterben der Schaumzellen bildet sich ein Plaque aus zellulärem Debris und kristallinem Cholesterin (engl. lipid core), der daraufhin einen nekrotischen Kern bildet. Dieser ist schließlich gefährdet, aufzubrechen und eine Thrombose zu verursachen. Falls der Plaque nicht aufbricht, wird schließlich die Läsion zu einer klinisch obstruktiven Erkrankung (Rader und Daugherty 2008). Die Größe des lipid cores, des zentralen nekrotischen Lipidherds, dessen Größe mit dem LDL-C-Spiegel korreliert, ist positiv mit dem Rupturrisiko assoziiert. Diese Zusammenhänge bedingen, dass LDL-C als Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Erkrankungen, aber auch Hauptangriffspunkt für therapeutische Eingriffe zu klassifizieren ist.

Die Bedeutung der LDL-C-Konzentration für die Atherogenese und in der Konsequenz für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in großen epidemiologischen Studien und Beobachtungsstudien bestätigt, die eine lineare Beziehung zwischen der Höhe des LDL-C-Wertes und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse sowie Mortalität zeigen konnten (Anderson et al. 1987; CTTC 2005, 2010; Law et al. 2003; Neaton et al. 1992; Sharrett et al. 2001). Eine jüngst publizierte große klinische RCT (engl. randomized controlled trial) an Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom unterstreicht die Bedeutung einer intensiven LDL-C-Senkung, insbesondere in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Cannon et al. 2015). Die Studiendaten zeigen, dass unabhängig von der Art der Lipidsenkung, d. h. der Reduktion des LDL-C, eine LDL-C-Senkung mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos einhergeht. Dieser Sachverhalt ist ein starker Indikator dafür, dass die evidente Risikoreduktion nicht von einer möglichen Pleiotropie einzelner Substanzklassen, sondern direkt von der LDL-C-Senkung abhängt.

Auswertungen der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) zur Folge starben im Jahr 2012 weltweit 17,5 Millionen Menschen an einer kardiovaskulären Erkrankung. Auf die ischämische Herzkrankheit entfielen davon 7,4 Millionen, während 6,7 Millionen Menschen einen Schlaganfall erlitten (WHO 2014). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nicht nur weltweit, sondern auch in Europa und insbesondere in Deutschland die Todesursache Nummer 1. Im Jahr 2013 wurden laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes ca. 40 % aller Todesfälle in Deutschland auf eine atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Ursache zurückgeführt (Statistisches Bundesamt 2014b). Insgesamt verstarben 2013 in Deutschland 354.493 Menschen an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Pro Tag erliegen in Deutschland etwa 300 Menschen einem Herzinfarkt oder Schlaganfall (eigene Berechnung).

Über die bereits erwähnten tödlichen Ereignisse hinausgehend gibt es eine hohe Anzahl an nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen, die zu einer dauerhaften Invalidität und

Pflegebedürftigkeit der Patienten führen können. Allein im Jahr 2013 wurden insgesamt 220.096 Herzinfarkte und 337.746 Schlaganfälle verzeichnet (GBE 2015). In vielen Fällen sind solche kardiovaskulären Ereignisse mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität, einer kompletten Umstellung des täglichen Lebens und nicht selten sogar mit der vollständigen Aufgabe des Berufslebens verbunden. AOK-Auswertungen aus dem Jahr 2008 zur Folge kommen aufgrund von Herzinfarkt und Schlaganfall pro 100.000 berufstätige Pflichtmitglieder insgesamt 2.654.076 Arbeitsunfähigkeitstage zustande. Bei durchschnittlich 252 Arbeitstagen pro Jahr gehen damit 10.532 Arbeitsjahre pro 100.000 Arbeitsjahre verloren (Statistisches Bundesamt 2014b). Weitere Folgeerkrankungen der Atherosklerose sind hier noch nicht berücksichtigt.

Die klinische Diagnose Hypercholesterinämie wird durch hohe LDL-C-Werte gestützt und qualifiziert unter bestimmten Voraussetzungen für eine lipidsenkende Therapie (G-BA 2015c). Wie bereits ausgeführt ist bei HeFH-Patienten die lebenslange Exposition gegenüber hohen LDL-C-Spiegeln primär für die frühzeitigere Manifestation der Atherosklerose und damit für das frühzeitige Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verantwortlich. Dies bedeutet, dass solche Patienten somit zur Kategorie der Sekundärpräventionspatienten gehören, die per se als Hochrisikopatienten einzustufen sind.

Die Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung und die damit einhergehende Reduktion des kardiovaskulären Risikos werden detailliert in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Verlauf und Komplikationen der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie

Nicht-familiäre Hypercholesterinämie

Ursächlich für die primäre nicht-familiäre Hypercholesterinämie sind keine monogenen Defekte, sondern eine komplexe Interaktion zwischen mehreren genetischen Faktoren. Hinzu kommen möglicherweise exogene, z. T. auch ernährungsbedingte Einflüsse (Citkowitz und Isley 2012a; NCEP 2002). Isolierte genetische Veränderungen sind bei diesem Krankheitsbild in der Regel selten und führen lediglich zu einer moderaten Erhöhung der LDL-C-Konzentration. Sind darüber hinaus sogenannte Manifestationsfaktoren vorhanden, kann dies zu LDL-C-Werten von $\geq$ 190 mg/dl führen (NCEP 2002; Richter 2003). Zu den exogenen Faktoren zählen fett- und kalorienreiche Ernährung, Übergewicht, Bewegungsmangel, Begleitdiagnosen wie DM (Typ 1 und Typ 2), Niereninsuffizienz, Hypothyreose oder auch bestimmte Komponenten einer bestehenden Begleitmedikation (Citkowitz und Isley 2012b; Richter 2003). Die hohen LDL-C-Spiegel gehen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher, welches das Risiko eines Gesunden mit nicht erhöhtem LDL-C Spiegel um ein Vielfaches übersteigt (Reiner et al. 2011).

Familiäre Hypercholesterinämie

Die HeFH wird überwiegend durch genetische Veränderungen im LDL-R verursacht (Castro-Orós et al. 2010; Hopkins et al. 2011; Youngblom und Knowles 2014) und hauptsächlich durch eine LDL-R-Mutation bei einem Elternteil vererbt. Die Übertragung verläuft vertikal, von einer Generation zur nächsten, sodass bei Kindern mit dem Gendefekt bei einem

Elternteil eine 50 %-Wahrscheinlichkeit besteht, die HeFH zu erben (Goldstein et al. 1973; Hopkins et al. 2011; NCCPC 2008; Rader et al. 2003). Die HeFH ist neben der FCHL die am häufigsten diagnostizierte Stoffwechselstörung bei Kindern und Jugendlichen (Daniels et al. 2011).

Bei Patienten mit HeFH exprimieren die Hepatozyten nur eine stark reduzierte Anzahl funktionsfähiger LDL-R. Dies bedingt, dass die LDL-C-Aufnahme aus dem Blut in die Hepatozyten deutlich ab- und die LDL-C-Konzentration im Blut entsprechend zunimmt (Goldstein und Brown 1987). Klinisch manifestiert sich die HeFH somit in erster Linie in der extrem erhöhten LDL-C-Konzentration im Blut (Goldberg et al. 2011; Hopkins et al. 2011).

Symptomatische Merkmale der HeFH sind extravaskuläre Fettablagerungen wie Sehnenxanthome (bei > 60 % der Betroffenen schon in der dritten Lebensdekade ausgeprägt (Citkowitz 2014)), Xanthelasmen und Arcus lipoides corneae (weißliche Ablagerungen in der Hornhaut des Auges) (Hamilton-Craig 2008; Heiberg und Berg 1976). Als Folge treten kardiale Ereignisse in der Regel bereits in der vierten oder fünften Lebensdekade auf (Goldstein und Brown 1987), wobei etwa 20 % aller kardialen Ereignisse bei Patienten im Alter < 45 Jahre dem Krankheitsbild HeFH zugeschrieben werden (Hopkins et al. 2011). Da HeFH-Patienten ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK aufweisen, sind sie als Hochrisikopatienten einzustufen (Goldberg et al. 2011; Hopkins et al. 2011; Youngblom und Knowles 2014).

Die Prognose bei HeFH hängt nicht nur der Höhe der LDL-C-Konzentration ab, sondern auch vom möglichen Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere der Ausprägung einer arteriellen Hypertonie, Rauchen oder DM (Hill et al. 1991; Rader et al. 2003). Zudem spielt der Zeitpunkt der Diagnose bzw. der Beginn einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie eine entscheidende Rolle. Die Prognose ist umso schlechter, je später eine Diagnose gestellt wird bzw. der Behandlungsbeginn erfolgt. Es wird vermutet, dass weltweit < 1 % aller Patienten mit HeFH überhaupt diagnostiziert und entsprechend therapiert werden (Nordestgaard et al. 2013). Zudem erfolgen Diagnose und Behandlungsinitiierung bei vielen Patienten oftmals erst nach dem ersten kardiovaskulären Ereignis (Hopkins et al. 2011). In der Sekundärprävention ist eine Unterscheidung zwischen familiär und nicht-familiär bedingter Hypercholesterinämie unwesentlich, da die Patienten generell einem stark erhöhten Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis ausgesetzt sind.

Gemischte Dyslipidämie

Die Pathophysiologie der gemischten Dyslipidämie – in Abwesenheit von genetisch bedingten Einflüssen – ist komplex und noch nicht hinreichend geklärt. Die gemischte Dyslipidämie spielt bei fortschreitendem T2DM eine wichtige Rolle, insbesondere im Rahmen der Progression mikrovaskulärer Erkrankungen, wie z. B. Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie (Wanner und Krane 2011), sowie der Entwicklung einer Fettleber (Blüher und Stumvoll 2006). Eine gemischte Dyslipidämie kann sich bereits Jahre vor der klinischen Diagnose des T2DM entwickeln. Die Insulinresistenz sowie die

beeinträchtigte Lipolyse scheinen hierbei die maßgeblichen Faktoren für die Entwicklung dieser Lipidstoffwechselstörung zu sein (Blüher und Stumvoll 2006; Wu und Parhofer 2014). Hierbei kommt es über eine verminderte Clearance sowie eine erhöhte Produktion TG-reicher Lipoproteine und VLDL-Partikeln zu einem Anstieg der TG-Plasmakonzentration (Adiels et al. 2008).

Obwohl die Behandlung der Hypertriglyzeridämie bei der gemischten diabetischen Dyslipidämie eine wichtige Rolle spielt, gilt die Reduktion des LDL-C-Plasmaspiegels als primäres Behandlungsziel, da LDL-C die höchste Atherogenität aufweist. Dies konnte auch durch mehrere randomisierte, kontrollierte Studien nachgewiesen werden: in der Heart Protection Study (HPS), in der 5.963 Patienten mit T2DM untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der LDL-C-Plasmaspiegel das relative Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse signifikant senkt (Heart Protection Study Collaborative Group et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse konnten im Rahmen der Collaborative Atorvastatin Diabetes Study mit 2.838 Patienten gezeigt werden (Colhoun et al. 2004).

In Abhängigkeit des kardiovaskulären Risikos gilt bei der Behandlung einer gemischten, diabetischen Dyslipidämie ein LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl bei hohem sowie < 70 mg/dl bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Statine gelten als Mittel der ersten Therapiewahl (ADA 2013; Ryden et al. 2014).

Diagnose der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie

Nicht-familiäre Hypercholesterinämie

Bei LDL-C-Plasmakonzentrationen ≥ 190 mg/dl im Routinelabor empfiehlt sich eine differentialdiagnostische Untersuchung zum Ausschluss einer genetisch bedingten Ursache (Klose et al. 2014). Nach Bestimmung der Risikokategorie des Patienten kann dann der Zielwert für die lipidsenkende Behandlung festgelegt werden (Koenig et al. 2012). Zur klaren Abgrenzung gegenüber einer FH sind weiter eine negative Familienanamnese für frühzeitige KHK, das Fehlen von Sehnenxanthomen sowie der Ausschluss sekundärer Ursachen als hinreichend valide Kriterien anzusehen (Citkowitz und Isley 2012b; NCEP 2002; Richter 2003). Weiterführend kann auch das Fehlen der mit der FH assoziierten Mutationen im LDL-R-, ApoB- oder PCSK9-Gen in der DNA-Analyse sein (Castro-Orós et al. 2014; Talmud et al. 2013).

Familiäre Hypercholesterinämie

Die Diagnose der HeFH basiert vornehmlich auf der Konzentration von Lipidstoffwechselparametern, insbesondere des LDL-C, molekulargenetischer Analyse, dem Alter des Patienten und der Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse. Sekundäre Ursachen der Lipidstoffwechselstörung, z. B. Leber-, Nieren- oder endokrine Erkrankungen, sind auszuschließen (Nordestgaard et al. 2013). Die Wahrscheinlichkeit einer HeFH beträgt bei Personen mit folgenden LDL-C-Werten ohne bestehende lipidsenkende Therapie etwa 80 % (im nüchternen Zustand):

- ≥ 250 mg/dl (Alter ≥ 30 Jahre),

- ≥ 220 mg/dl (Alter 20 bis 29 Jahre),
- ≥ 190 mg/dl (Alter < 20 Jahre) (Goldberg et al. 2011; Hopkins et al. 2011).

Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HeFH stehen verschiedene validierte Instrumente zur Verfügung, zu denen das MedPed / WHO Scoring System (WHO 1999), das Dutch Lipid Clinic Network Scoring System (Defesche et al. 2004) und das Scoring System gemäß Simon Broome Register (Marks et al. 2003) gehören:

Kriterien gemäß MedPed / WHO:

- Familienanamnese
  - **1** Punkt: Verwandter 1. Grades mit bekannter frühzeitiger (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre) koronarer und vaskulärer Erkrankung
  - **1** Punkt: Verwandter 1. Grades mit bekanntem LDL-C > 95. Perzentile

    und / oder
  - **2** Punkte: Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen und / oder Arcus cornealis
  - **2** Punkte: Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C > 95. Perzentile
- Klinische Anamnese
  - **2** Punkte: Patient mit frühzeitiger (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre) KHK
  - **1** Punkt: Patient mit frühzeitiger (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre) zerebraler oder peripherer vaskulärer Erkrankung
- Körperliche Untersuchung
  - **6** Punkte Sehnenxanthome
  - **4** Punkte Arcus cornealis im Alter < 45 Jahre
- LDL-C
  - **8** Punkte: > 8,5 mmol/l (> 330 mg/dl)
  - **5** Punkte: 6,5 – 8,4 mmol/l (250 – 329 mg/dl)
  - **3** Punkte: 5,0 – 6,4 mmol/l (190 – 249 mg/dl)
  - **1** Punkt: 4,0 – 4,9 mmol/l (155 – 189 mg/dl)
- DNA Analyse
  - **8** Punkte: Funktionale Mutation im LDL-R-Gen

Die Diagnose einer HeFH gilt als gesichert bei > 8 Punkten, als wahrscheinlich bei 6 – 8 Punkten und als möglich bei 3 – 5 Punkten (modifiziert nach WHO 1999).

Kriterien gemäß Dutch Lipid Clinic Network:

- **8** Punkte: Mutation im LDL-Rezeptorgen (DNA-Analyse) oder LDL-C ≥ 8,5 mmol/l (> 330 mg/dl)
- **6** Punkte: Sehnenxanthome
- **5** Punkte: LDL-C zwischen 6,5 und 8,4 mmol/l (250 – 329 mg/dl)
- **4** Punkte: Arcus cornealis im Alter < 45 Jahre
- **3** Punkte: LDL-C zwischen 5,0 und 6,4 mmol/l (190 – 249 mg/dl)
- **2** Punkte: Sehnenxanthome und / oder Arcus cornealis bei Verwandten 1. Grades oder LDL-C > 95. Perzentile bei Kindern < 18 Jahre oder frühzeitige KHK (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre)
- **1** Punkt: bekannte frühzeitige koronare Erkrankung (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre) oder LDL-C > 95. Perzentile bei Verwandten 1. Grades oder frühzeitige zerebrale oder periphere Gefäßerkrankung (Männer < 55 Jahre, Frauen < 60 Jahre) oder LDL-C zwischen 4,0 und 4,9 mmol/l (155 – 189 mg/dl).

In Abhängigkeit von der Gesamtpunktzahl wird zwischen einer gesicherten (≥ 8 Punkte), einer wahrscheinlichen (6 - 7 Punkte) und einer möglichen FH (3 - 5 Punkte) unterschieden (modifiziert nach Defesche et al. 2004).

Kriterien gemäß Simon Broome Register:

a) TC-Werte von > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) (Erwachsene) oder > 6,7 mmol/l (260 mg/dl) (Kinder < 16 Jahre) UND

   LDL-C > 4,9 mmol/l (190 mg/dl) (Erwachsene) oder > 4,0 mmol/l (155 mg/dl) (Kinder < 16 Jahre)

b) Sehnenxanthome beim Patienten oder bei Verwandten 1. oder 2. Grades

c) Mutation im LDL-Rezeptor, familiärer ApoB-100-Defekt oder eine PCSK9-Mutation (DNA-Analyse)

d) Myokardinfarkt in der Familienanamnese bei Verwandten 2. Grades im Alter < 50 Jahren oder bei Verwandten 1. Grades im Alter < 60 Jahren

e) Erhöhtes Cholesterin in der Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades oder Werte > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) bei Verwandten 2. Grades.

Eine gesicherte FH liegt vor bei (a + b) oder c, eine mögliche FH liegt vor bei (a + d) oder (a + e) (modifiziert nach Marks et al. 2003).

Die drei Instrumente weisen zwei wesentliche Unterschiede in der gesicherten Diagnose einer FH auf:

- Im Simon Broome Register ist die molekulargenetische Diagnose ausreichend, während nach MedPed / WHO und Dutch Lipid Clinic Network zusätzlich mindestens ein weiteres Kriterium vorliegen muss (Austin et al. 2004b).
- Im Simon Broome Register ist das Vorhandensein von Sehnenxanthomen bei fehlender molekulargenetischer Diagnose erforderlich (Marks et al. 2003).

Daraus kann abgeleitet werden, dass die genannten Diagnose-Instrumente bei unterschiedlicher Gewichtung der Risikofaktoren ähnlich konservativ sind, wenn es um eine sichere Diagnose der HeFH geht.

Gemischte Dyslipidämie

Bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie und zusätzlich vorliegendem Diabetes ist die Insulinausschüttung und / oder das Ansprechen der Zielzellen auf Insulin gestört (Insulinresistenz), was durch Messung des Blutzuckerspiegels und den sog. oralen Glukosetoleranztest diagnostiziert werden kann (DDG 2014). In Verbindung mit dieser Störung des Blutzuckerstoffwechsels kommt es zu einer verringerten Aufnahme freier Fettsäuren aus dem Blut in die Muskelzellen und zu einem Abbau gespeicherter TG in den (teilweise) insulinresistenten Fettzellen, welche dann als freie Fettsäuren wieder ins Blut abgegeben werden. Diese freien Fettsäuren führen in der Leber zu einem erhöhten Pool an Präkursoren, die sich in einer Steigerung der Synthese von TG und VLDL-C (Ali et al. 2008; Manjunath et al. 2013) auswirken. Zusätzlich zu den erhöhten TG und VLDL-C Werten weisen Diabetespatienten oftmals sehr geringe HDL-C-Werte auf (ADA 2003; Ali et al. 2008; Davidson 2008). Das Vorliegen einer zusätzlichen, über LDL-C, TG und HDL-C hinausgehenden Lipidstoffwechselstörung sollten mittels einer Messung der Lipid- und Lipoproteinwerte diagnostiziert werden. Diese bedingen eine zusätzliche Erhöhung des Risikos, ein kardiovaskuläres ischämisches Ereignis zu erleiden und bedürfen daher einer adäquaten lipidsenkenden Therapie (DDG 2014)).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie

Nicht-familiäre Hypercholesterinämie

Die Prävalenz der Hypercholesterinämie erreicht bei Männern im Alter zwischen 44 und 54 Jahren und bei Frauen im Alter zwischen 65 und 74 ihren Höhepunkt, wobei Frauen ab dem 55. Lebensjahr deutlich häufiger betroffen sind als Männer in jeder Altersstufe (Citkowitz und Isley 2012a). In der Lebenszeitprävalenz steigt die Häufigkeit proportional zum Alter (RKI 2004).

Männer haben in jedem Alter (eventuelle Ausnahme > 80 Jahre) ein gegenüber Frauen erhöhtes Ausgangsrisiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Der Zeitpunkt, bei dem das Interventionsalter zu einem Risikofaktor mit entsprechender Anpassung der LDL-C-Zielwerte wird, sollte bei Männern früher (≥ 45 Jahre) angesetzt werden als bei Frauen (≥ 55 Jahre) (NCEP 2002). Frauen weisen nach der Menopause generell ein 2,5 - 4,5-fach niedrigeres KHK-Risiko als Männer auf (AkdÄ 2012).

Familiäre Hypercholesterinämie

Die HeFH ist über alle Altersgruppen hinweg zwischen beiden Geschlechtern ungefähr gleich verteilt (Neil et al. 2000). Dagegen werden für einzelne Altersstufen geschlechtsspezifische Unterschiede berichtet. So findet sich die höchste Prävalenz bei Männern im Alter von 50 bis 59 Jahren und bei Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren, wobei Frauen im Alter ab 60 Jahren generell häufiger betroffen sind (Neil et al. 2000; Nordestgaard et al. 2013).

Die für die HeFH charakteristische Erhöhung der LDL-C-Konzentration bedingt bei Männern im Alter von 50 Jahren ein > 50%-Risiko (bei Frauen im Alter von 60 Jahren > 30%), eine KHK zu entwickeln (NCCPC 2008; Nordestgaard et al. 2013). Mohrschladt et al. beobachteten in einer prospektiven Studie über einen Zeitraum von acht Jahren bei Männern ein mit 3 % doppelt so hohes absolutes kardiovaskuläres Risiko pro Jahr wie bei Frauen mit 1.6 % (Mohrschladt et al. 2004).

Abbildung 1 verdeutlicht den alters- und geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen der LDL-C-Konzentration und der Entwicklung einer KHK bei Patienten mit FH im Vergleich zu Personen ohne FH (Horton et al. 2009).

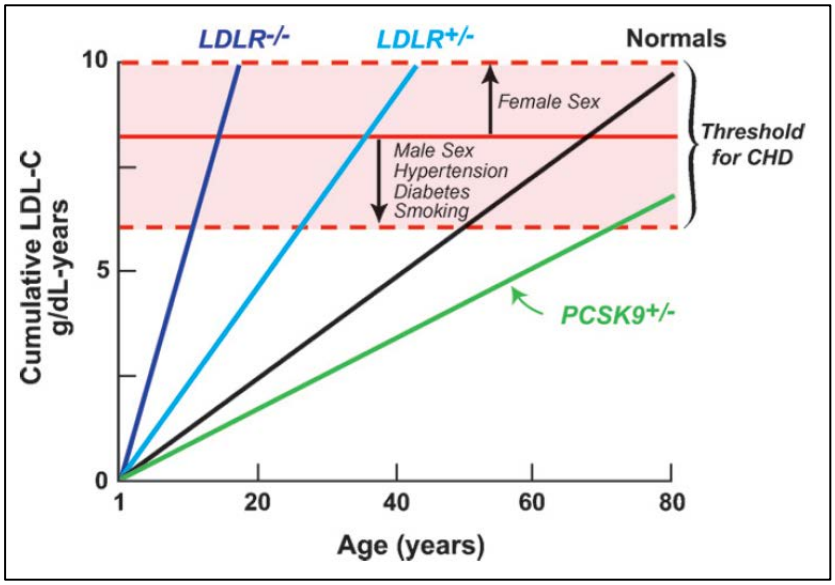

Abbildung 1: Relation zwischen kumulativer LDL-C-Exposition und Alter
CHD: coronary heart disease (KHK), LDL-R-/- bezeichnet HoFH, LDL-R+/- bezeichnet HeFH, PCSK9+/- bezeichnet PCSK9 heterozygot
Quelle: (Horton et al. 2009)

Gemischte Dyslipidämie

Bei der Verteilung der diabetischen Dyslipidämie wurden altersabhängige Unterschiede hinsichtlich beider Geschlechter beobachtet. So weisen Männer in der Altersgruppe 41 - 50 Jahre und Frauen im Alter von 46 - 55 Jahren ein erhöhtes Risiko auf, an diabetischer Dyslipidämie zu erkranken. Darüber hinaus weisen Frauen generell ein höheres Risiko auf, zusätzlich zu Diabetes auch eine gemischte Dyslipidämie zu entwickeln. Neben Alter und Geschlecht spielt aber auch die Dauer der Diabeteserkrankung eine Rolle - je länger die

Erkrankung andauert, desto höher ist das Risiko für eine diabetische Dyslipidämie (Khan 2007; Shabana und Sasisekhar 2013).

Herleitung der Zielpopulation von Evolocumab (Repatha®)

Kardiovaskuläres Risiko in Verbindung mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Erhöhtes LDL-C ist einer der Hauptrisikofaktoren für das Entstehen einer kardiovaskulären Erkrankung (NCEP 2002; NICE 2014; Perk et al. 2012; Reiner et al. 2011). Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der LDL-C-Konzentration und dem relativen Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Dabei geht eine LDL-C-Senkung um 40 mg/dl nachweislich mit einer kardiovaskulären Risikoreduktion von 24 % für Morbidität und 20 % für Mortalität einher (CTTC 2010).

Das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko wird definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person innerhalb einer bestimmten Zeitperiode ein atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis erleidet (Perk et al. 2012; Reiner et al. 2011). Ein mittleres Risiko wird festgelegt bei einer Wahrscheinlichkeit von 10 - 20 %, ein hohes Risiko bei > 20 %, innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (AkdÄ 2012; Grundy et al. 2004; Wood et al. 1998). In epidemiologischen Studien, wie der Framingham-Kohortenstudie in den USA (D'Agostino et al. 2008; Wilson et al. 1998) oder dem europäischen **S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation (SCORE) Project (Conroy et al. 2003), wurde eine Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren identifiziert, die sich grundsätzlich in nicht-modifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren unterteilen lassen.

Zu den nicht-modifizierbaren KHK-Risikofaktoren gehören:

- Alter und Geschlecht (Männer ≥ 45 Jahre, Frauen ≥ 55 Jahre)
- positive Familienanamnese frühzeitiger KHK (Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod eines männlichen Verwandten 1. Grades < 55 Jahre oder einer weiblichen Verwandten 1. Grades < 65 Jahre) (NCEP 2002; Perk et al. 2012).

Modifizierbare KHK-Risikofaktoren sind (zusätzlich zu erhöhten LDL-C-Werten):

- arterielle Hypertonie (BP ≥ 140/90 mmHg oder bei bestehender antihypertensiver medikamentöser Therapie)
- Rauchverhalten
- Thrombogener / hämostatischer Zustand
- Diabetes mellitus (Typ 1 und 2)
- Übergewicht (abdominale Adipositas mit Bauchumfang > 102 cm bei Männern und > 88 cm bei Frauen)
- Bewegungsmangel
- Fehlernährung (inkl. Alkoholmissbrauch)

- Serum HDL-C < 40 mg/dl (NCEP 2002; Perk et al. 2012).

Die europäischen Leitlinien zählen zusätzlich die chronische Niereninsuffizienz zu den KHK-Risikofaktoren (Perk et al. 2012).

Bei unbehandelten Patienten mit HeFH sind die LDL-C-Konzentrationen in der Regel mit Werten von 200-400 mg/dl um das zwei- bis dreifache gegenüber Normalwerten für Gesunde erhöht (NCEP 2002; Reiner et al. 2011; Robinson 2013). Allerdings wird diese zusätzliche, erblich bedingte Erhöhung der LDL-C-Werte nicht als ergänzender Risikofaktor herangezogen, da hinsichtlich der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos keine Unterscheidung zwischen HeFH- und anderen kardiovaskulären Hochrisikopatienten getroffen wird. Lediglich zur Bestätigung einer HeFH-Diagnose liegen spezifische Instrumente für diese Patientenpopulation vor (z. B. MedPed / WHO Scoring System, Dutch Lipid Clinic Network oder Simon Broome Register). In Deutschland spielt die HeFH bei Ärzten aktuell eine untergeordnete Rolle. Zum einen gibt es keine spezifischen Therapieempfehlungen seitens der medizinischen Fachgesellschaften, zum anderen ist die Diagnoserate sehr gering, da die Einstellung der Ärzte und Patienten gegenüber genetischen Testungen verhalten ist und das Bewusstsein für die Erkrankung FH fast gänzlich fehlt.

Abschätzung des kardiovaskulären Risikos mittels Scores zur Risikostratifizierung

Mit der kardiovaskulären Risikostratifizierung sollte bei Männern im Alter ab 40 Jahren und bei Frauen ab 50 Jahren oder post-menopausal begonnen werden (Reiner et al. 2011). Dafür wurde eine Reihe von Algorithmen / Scores entwickelt, z. B. der Framingham-Score auf Basis repräsentativer Daten aus US-amerikanischen Kohortenstudien (D'Agostino et al. 2008; Wilson et al. 1998), das SCORE-Projekt auf Basis repräsentativer Daten aus europäischen Kohortenstudien (Conroy et al. 2003) sowie der PROCAM-Algorithmus, der auf Basis deutscher Daten aus der Region um Münster fußt (Prospective Cardiovascular Münster (Study)) (Assmann et al. 2002; Assmann et al. 2007).

Der Framingham-Score schätzt das 10-Jahres-KHK-Risiko für Patienten ohne bisheriges kardiovaskuläres Ereignis (Primärprävention) anhand der Kategorien Alter, LDL-C- oder TC-Konzentration, HDL-C-Wert, Blutdruck, Diabetes und Rauchen (D'Agostino et al. 2008; Wilson et al. 1998). In der Kategorie LDL-C oder TC wird dem LDL-C aufgrund seiner hohen Atherogenität eine bessere Aussagekraft in der Risikobeurteilung beigemessen. Eine gleiche Punktzahl korreliert folglich für LDL-C mit einem höheren geschätzten 10-Jahresrisiko als für TC (Wilson et al. 1998). Auch geschlechtsspezifische Unterschiede sind zu beobachten. Demnach steigt bei Männern das 10-Jahresrisiko ab 3 % bei gleicher Punktzahl gegenüber Frauen prozentual stärker an und liegt bei der maximalen Punktzahl von ≥ 14 bei ≥ 56 %, während für Frauen bei einer maximalen Punktzahl von ≥ 17 das 10-Jahresrisiko auf ≥ 32 % geschätzt wird (Wilson et al. 1998).

Die deutschen Leitlinien empfehlen die Verwendung von Instrumenten, die auf epidemiologischen Daten des Herkunftslandes des Patienten beruhen. Für Deutschland werden der PROCAM-Algorithmus und der SCORE-Deutschland, letzterer abgeleitet vom europäischen SCORE-Projekt, empfohlen (AkdÄ 2012). Wie der Framingham-Score sind

auch PROCAM und SCORE-Deutschland ausschließlich für Patienten in der Primärprävention, d. h. ohne manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung, vorgesehen (AkdÄ 2012; Keil et al. 2005) und schätzen das 10-Jahresrisiko für tödliche und nicht-tödliche (PROCAM ausschließlich nicht-tödliche) kardiovaskuläre sowie zerebrale ischämische Ereignisse. Dabei werden folgende Faktoren zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos zugrunde gelegt: Alter, LDL-C-Wert, Rauchverhalten, HDL-C-Wert, systolischer Blutdruck, Herzinfarkt in der Familienanamnese, DM und TG-Wert (Assmann et al. 2002), beziehungsweise Alter, Rauchverhalten, systolischer Blutdruck und TC (Keil et al. 2005). Nach dem PROCAM-Score liegt das 10-Jahresrisiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis bei Patienten mit einem Wert von ≤ 20 auf der Punkteskala bei < 1 % und steigt bei Patienten mit ≥ 60 Punkten auf ≥ 30 %, basierend auf den erwähnten Faktoren. Ausgehend von einem hohen 10-Jahresrisiko (> 20 %), bedeutet dies für den PROCAM-Score einen Wert von ≥ 53 Punkten auf der Punkteskala (Assmann et al. 2002).

In der DETECT-Studie, die die Prävalenz und Behandlung von Dyslipidämie untersuchte, wurden das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse anhand des Framingham-Scores und des PROCAM-Algorithmus berechnet und die Ergebnisse verglichen. Prävalenz der Dyslipidämie, Diagnoserate durch die Ärzte, Behandlung, Zielwerterreichung und therapeutischer Bedarf in beiden Analysen waren vergleichbar; es konnte kein bedeutender Unterschied in der Auswertung anhand dieser beiden Risikokalkulatoren festgestellt werden (Böhler et al. 2007). Dasselbe Ergebnis wurde auch bei der Bewertung der klinischen Daten zu Evolocumab (Repatha®) festgestellt, bei der Hochrisikopatienten sowohl auf Basis des Framingham- als auch des PROCAM-Scores für die Analysen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte herangezogen wurden. Die Ergebnisse beider Analysen waren vergleichbar (siehe auch Modul 4.3 A).

Charakterisierung der Zielpopulation von Evolocumab (Repatha®)

Basierend auf den oben genannten Informationen zur Erhebung des kardiovaskulären Risikos und der Therapiesituation in Deutschland umfasst die Zielpopulation für Evolocumab (Repatha®) erwachsene Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie.

Entsprechend der aktuell gültigen Arzneimittelrichtlinie des G-BA kommen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in der Primärprävention für eine medikamentöse lipidsenkende Therapie in Frage, wenn ein globales kardiovaskuläres Risiko von > 20 % besteht, innerhalb der nächsten 10 Jahre ein Ereignis zu erleiden (G-BA 2015c). Patienten mit bereits erlittenem kardiovaskulärem Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)) oder solche mit einer manifestierten kardiovaskulären Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK oder Bauchaortenaneurysma), gelten per se als Hochrisikopatienten, da ihr Risiko für ein weiteres Ereignis stark erhöht ist (AkdÄ 2012; Grundy et al. 2004; Wood et al. 1998). In der Sekundärprävention ist eine Unterscheidung zwischen familiär und nicht-familiär bedingter Hypercholesterinämie zu vernachlässigen, da die Patienten generell einem stark erhöhten Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis ausgesetzt sind.

Für das Patientenkollektiv, auf das Modulteil A fokussiert, ist Evolocumab (Repatha®) nur in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien zugelassen, falls die LDL-C-Ziele nicht mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis erreicht werden können.

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.

Behandlungsziel

Eine lipidsenkende Therapie, die als Ziel die Senkung der LDL-C-Konzentration verfolgt, ist ein wesentlicher Bestandteil sowohl der Primär- als auch der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten, die für eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie entsprechend der gültigen Arzneimittelrichtlinie in Frage kommen (G-BA 2015c). Die Reduktion des LDL-C stellt dabei eine notwendige Bedingung zur Senkung des kardiovaskulären Risikos dar. Die Therapie-Empfehlungen basieren auf dem individuellen absoluten kardiovaskulären Risiko des Patienten (AkdÄ 2012).

Unter Berücksichtigung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren werden für LDL-C folgende Zielwerte angegeben, wobei sich die Empfehlungen der europäischen Leitlinien (Koenig et al. 2012; Reiner et al. 2011) von denen der deutschen AkdÄ-Leitlinie unterscheiden (AkdÄ 2012) (Tabelle 3-A):

Tabelle 3-A: LDL-C-Zielwerte (mg/dl)

	10-Jahresrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse			
	niedriges Risiko	mäßig erhöhtes Risiko	hohes Risiko	sehr hohes Risiko
LDL-C (Europa)[1]	Keine Angabe	< 115	< 100	< 70 oder Abnahme ≥ 50%[3]
LDL-C (Deutschland)[2]	Keine Angabe	Keine Angabe	< 100	< 80[4]
Quelle: 1:(Koenig et al. 2012; Reiner et al. 2011); 2: Nur Angaben für die Sekundärprävention von der (AkdÄ 2012); 3: wenn der Zielwert < 70 mg/dl nicht erreicht werden kann; 4: bei akutem Koronarsyndrom				

Demgemäß sollte das Behandlungsziel für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten, auf die sich Modulteil A des Dossiers zu Evolocumab (Repatha®) bezieht, die Erreichung des LDL-C-Zielwertes von < 100 mg/dl sein, um das Risiko für ein (bzw. ein weiteres) kardiovaskuläres Ereignis zu senken (AkdÄ 2012). Für eine konservativere Betrachtung sollte der von der

ESC / EAS-Leitlinie empfohlene Zielwert von < 70 mg/dl berücksichtigt werden (Reiner et al. 2011).

Sekundärprävention

Für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (HeFH und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben und demzufolge einem stark erhöhten Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis ausgesetzt sind, besteht eine grundsätzliche Indikation zur lipidsenkenden medikamentösen Therapie (AkdÄ 2012, G-BA 2015b, 2015c; NCEP 2002). Im Rahmen großer epidemiologischer sowie interventioneller Studien wurde berichtet, dass das Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis nach einem Primärereignis sehr hoch ist (Libby 2005; Wattanakit et al. 2005). Punekar et al. zeigen in einer aktuellen Publikation, dass 43 % der Patienten in der Sekundärprävention ein weiteres Ereignis und 19,8 % mehr als drei weitere Ereignisse innerhalb von zwei Jahren nach dem primären Ereignis erleiden (Punekar et al. 2015). Diese Ergebnisse können durch aktuelle Untersuchungen von anonymisierten real-life Daten aus dem IMS® Disease Analyzer zusätzlich belegt werden. Danach weisen Hypercholesterinämie-Patienten mit einem bereits erlittenen Myokardinfarkt ein um 68 % (HR: 1,68; 95 % KI: 1,23; 2,29; p-Wert = 0,001) höheres Risiko auf, einen (weiteren) Myokardinfarkt zu erleiden als Patienten in der Primärprävention (Amgen GmbH 2015a). Der klinische Nutzen von niedrigeren LDL-C-Spiegeln scheint beträchtlich zu sein, da Patienten, die einen LDL-C-Wert < 50 mg/dl erreichen, einem signifikant geringeren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind - sogar im Vergleich zu den Patienten, die einen LDL-C-Wert zwischen 75 und < 100 mg/dl erzielen (Boekholdt et al. 2014). Im Vordergrund steht daher die deutliche Senkung der LDL-C-Plasmaspiegel mit dem Ziel der Vermeidung von erneuten Ereignissen. Neben intensiver Lebensstilmodifikation gilt ein Statin als Therapeutikum der ersten Wahl. Als maximale Tagesdosis werden je 80 mg/Tag für Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin, 40 mg/Tag für Pravastatin und 20 mg/Tag für Rosuvastatin genannt. Für Fluvastatin werden keine Angaben gemacht (AWMF et al. 2014). Die maximale Dosierung von 80 mg/Tag Simvastatin wird aufgrund des erhöhten Rhabdomyolyserisikos nicht empfohlen (siehe Tabelle 3-B, (Rose 2015)), sodass die Dosierung von 40 mg/Tag Simvastatin oder äquivalente Statin-Dosierungen zu wählen sind (FDA 2011a). Kann die LDL-C-Konzentration mit Hilfe der maximalen Statin-Tagesdosis nicht auf die empfohlenen Zielwerte gesenkt werden, ist die Hinzunahme einer weiteren lipidsenkenden-Therapie (z. B. Ezetimib) in Kombination mit dem Statin angezeigt.

Primärprävention

In der Primärprävention mit niedrigem bis moderatem kardiovaskulärem Risiko, d. h. bei Patienten ohne klinisch manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung, gilt eine Anpassung des Lebensstils, wie z. B. Einstellung des Rauchens, Ernährungsumstellung und regelmäßige körperliche Aktivität, als erste therapeutische Maßnahme (AkdÄ 2012; AWMF et al. 2014; NCEP 2002). Eine damit einhergehende Reduzierung der LDL-C-Konzentration ist dabei als primäres Therapieziel anzusehen (AkdÄ 2012; NCEP 2002).

Entsprechend der gültigen deutschen Arzneimittelrichtlinie ist laut den Leitlinien der Einsatz einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie in der Primärprävention bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem 10-Jahresrisiko von > 20 % ab einem LDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl unmittelbar indiziert (AkdÄ 2012; G-BA 2015c; Koenig et al. 2012; Reiner et al. 2011). Zur medikamentösen LDL-C-Reduktion sind Statine in einer Dosierung, mit der eine LDL-C-Senkung um etwa 30-40 % erreicht wird (Standarddosierung), als Mittel der ersten Wahl anzusehen (AkdÄ 2012; Grundy et al. 2004; Rose 2015) (Tabelle 3-B). Die LDL-C-Zielwerterreichung ist, aufgrund der hohen LDL-C-Ausgangswerte bei Patienten mit einem kardiovaskulären 10-Jahres Risiko > 20 %, mit der Standarddosierung allerdings selten möglich.

Tabelle 3-B: Dosierung und LDL-C-Senkung verfügbarer Statine

%-LDL-C-Reduktion (ca.)	Atorva-statin (mg/Tag)	Fluvastatin (mg/Tag)	Lovastatin (mg/Tag)	Prava-statin (mg/Tag)	Rosuva-statin (mg/Tag)	Simva-statin (mg/Tag)
> 10 - 20	-	20	10	10	-	5
> 20 - 30	-	40	20	20	-	10
> 30 - 40	10	80	40	40	5	20
> 40 - 45	20	-	80	(80)[1]	5-10	40
> 45 - 50	40	-	-	-	10-20	(80)[2]
> 50 – 55	80	-	-	-	20	-
> 55 - 60	-	-	-	-	40	-

1: Präparate mit 80 mg Pravastatin sind in Deutschland nicht zugelassen
2: Für Simvastatin ist die 80 mg Dosierung wegen erhöhtem Rhabdomyolyserisiko nicht länger empfohlen.
Quelle: modifiziert nach (Rose 2015)

Eine zusätzliche starke Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Hypercholesterinämie-Patienten in der Primär- und insbesondere in der Sekundärprävention geht mit dem zusätzlichen Vorhandensein von Begleitdiagnosen wie z. B. T2DM oder chronischer Niereninsuffizienz einher. Aktuelle Untersuchungen von anonymisierten real-life Patientendaten in der Sekundärprävention ergaben, dass bei zwei Begleitdiagnosen zusätzlich zur Hypercholesterinämie das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor 1,83 im Vergleich zu

nur einer Begleitdiagnose erhöht ist. Bei > 4 Begleitdiagnosen nimmt das Risiko für ein kardiovaskuläres (Folge-) Ereignis sogar um das 3,51-Fache zu (Amgen GmbH 2015b).

Familiäre Hypercholesterinämie

Für die per se zur Hochrisikopopulation zählenden Patienten mit HeFH kann eine frühzeitige Diagnose mit Beginn einer adäquaten (Statin-)Behandlung bereits in der Primärprävention eine nahezu normale Lebenserwartung bedeuten (NCCPC 2008; Neil et al. 2008; Reiner et al. 2011). Nordestgaard et al. berichten von einem 13-fach erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit HeFH ohne Statintherapie (Nordestgaard et al. 2013). Schätzungen zufolge werden in den meisten Ländern weltweit weniger als 1 % aller HeFH Patienten überhaupt diagnostiziert (Nordestgaard et al. 2013), was darauf schließen lässt, dass wenige Patienten mit HeFH adäquat therapiert werden.

Nach den Ergebnissen einer großen Kohortenstudie aus England liegt das relative Risiko für Patienten mit HeFH, ein tödliches Koronarereignis zu erleiden, in der Altersstufe zwischen 20 und 39 Jahren bei Frauen 125-fach und bei Männern 48-fach über dem der Allgemeinbevölkerung in England und Wales (Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group 1999). Bei Patienten mit HeFH treten eine fortgeschrittene Koronarsklerose und eine frühzeitige KHK auch in Abwesenheit anderer Risikofaktoren auf (Brown und Goldstein 1986). Nordestgaard et al. empfehlen für dieses Hochrisikopatientenkollektiv die Initiierung eines potenten Statins in der Maximaldosis, da von 20 Patienten nicht einmal einer den gewünschten LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl erreicht (Nordestgaard et al. 2013). Bei den meisten Patienten ist eine LDL-C-Reduktion um mindestens 50 % notwendig, allerdings wird bei vielen Patienten die Dosis zum Erreichen des Zielwertes zu niedrig gewählt. Des Weiteren erhöhen viele behandelnde Ärzte trotz ausbleibendem Behandlungserfolg die Statin-Dosis nicht (Michailov et al. 2015b).

Abbildung 2 verdeutlicht, dass durch eine frühzeitig begonnene Statintherapie bei Patienten mit HeFH die kumulative LDL-C-Exposition in einen Bereich gesenkt werden kann, der dem der Normalbevölkerung entspricht (ca. 55 Jahre) (Nordestgaard et al. 2013). Der in der Grafik gezeigte Wert von 160 mmol/l wird dabei als Grenzwert bezüglich LDL-C-Menge angesehen, ab dem sich eine KHK entwickelt. Bei fehlender Therapie wird dieser Wert bereits in einem Alter von 35 bzw. 48 Jahren erreicht. Dies verdeutlicht die Relevanz einer frühzeitigen und intensiven lipidsenkenden Therapie insbesondere in dieser Patientenpopulation.

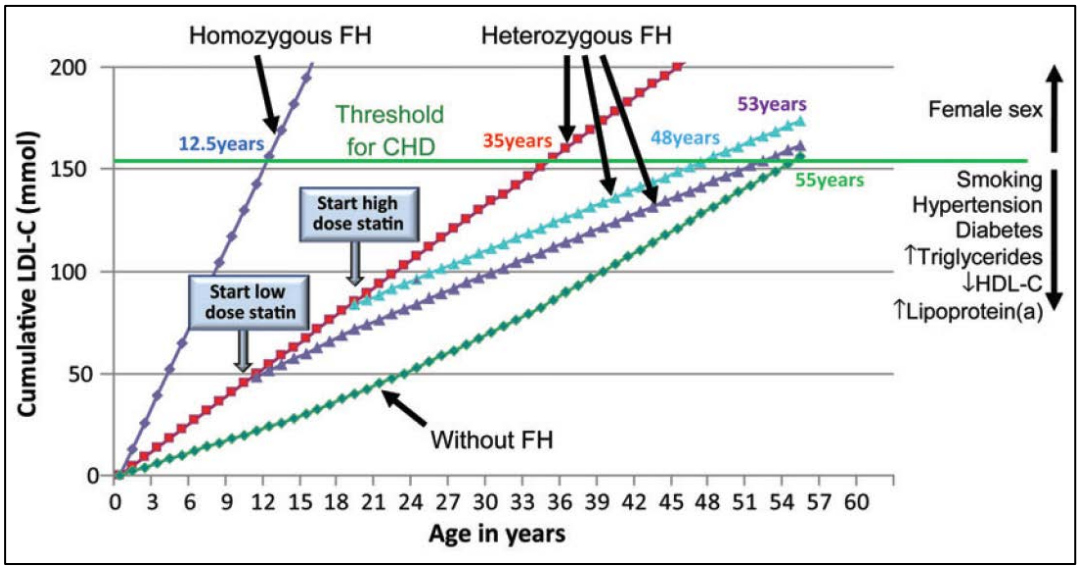

Abbildung 2: Einfluss frühzeitiger Statintherapie auf LDL-C-Werte bei Personen mit und ohne HeFH oder HoFH
Quelle: (Nordestgaard et al. 2013)

Bestehende und leitlinienbasierte Behandlung

Die deutschen Leitlinien empfehlen bei Patienten in der Sekundärprävention oder mit FH die Absenkung des LDL-C-Spiegels auf < 100 mg/dl oder um 30-40 %, bei akutem Koronarsyndrom auf < 80 mg/dl (AkdÄ 2012). Zur Erreichung dieser Zielwerte ist, neben einer Änderung des Lebensstils, z. B. Einstellung des Rauchens, Ernährungsumstellung und regelmäßige körperliche Aktivität, die Verabreichung eines Statins Mittel der ersten Wahl.

Bei unzureichender LDL-C-Senkung mit einem Statin in der Monotherapie oder bei Auftreten eines (weiteren) kardiovaskulären Ereignisses wird die Kombinationstherapie aus einem Statin und einem anderen Lipidsenker, wie Ezetimib, Anionenaustauschern oder Fibraten empfohlen (AWMF et al. 2014; Reiner et al. 2011), wobei weder für Anionenaustauscher noch für Fibrate bisher ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen wurde (AWMF et al. 2014).

Eine Kombination aus Statin und Anionenaustauscher senkt zwar den LDL-C-Spiegel, birgt aber gleichzeitig das Risiko einer TG-Erhöhung (Graham et al. 2007).

Eine Statin-Fibrat-Kombination ist speziell bei Patienten mit avisierter Anhebung des HDL-C und / oder Absenkung der TG indiziert (AWMF et al. 2014). Allerdings ist die Kombination eines Statins mit Bezafibrat oder Fenofibrat kontraindiziert oder sollte nur bei Patienten mit schwerer Form der gemischten Dyslipidämie und hohem kardiovaskulärem Risiko ohne Myopathie-Symptome eingesetzt werden (AbZ Pharma 2013; Heumann Pharma 2015). Die Kombination eines Statins mit Gemfibrozil ist ausnahmslos kontraindiziert (Pfizer 2015).

Die Kombination eines Statins mit dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib führt zu einer ausgeprägten synergistischen LDL-C-Senkung (AWMF et al. 2014). In Deutschland ist der Einsatz von Ezetimib gemäß eines Therapiehinweises des G-BA aus Wirtschaftlichkeitsaspekten auf bestimmte Patientenkollektive begrenzt: „Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben.

Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder
- eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt oder
- das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist oder
- eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde“ (G-BA 2010).

Die in den europäischen Leitlinien ebenfalls in der Kombinationstherapie empfohlenen Nikotinsäurederivate (Reiner et al. 2011) sind in Deutschland aufgrund eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses derzeit nicht verfügbar (G-BA 2015a).
Als nicht-medikamentöses Verfahren ist die LDL- Apherese bei Patienten „mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann“ indiziert (G-BA 2015b). „Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamtrisikoprofil des Patienten stehen“ (G-BA 2015b). Hinsichtlich der LDL-C-Reduktion ist bei einer Therapie mittels Lipidapherese mit einem raschen Wiederanstieg des LDL-C im Anschluss an die Apheresesitzung zu rechnen (sog. Rebound-Effekt), was die Notwendigkeit einer lebenslangen, in der Regel alle sieben bis 14 Tage zu wiederholenden Behandlung bedingt (Donner et al. 1997; Lane et al. 1995; Mabuchi et al. 1998; Thompsen und Thompson 2006). Diese lebenslange invasive Therapie bedeutet eine große körperliche und psychische Belastung für die betroffenen Patienten (G-BA 2008) und ist zudem sehr zeitintensiv. Daher sieht der G-BA in seinem Therapiehinweis für Ezetimib unter anderem „die Vermeidung der Lipidapherese“ als Behandlungsziel vor (G-BA 2010). In einem 2014 durchgeführten Psychodrama-Workshop wurden entsprechend von den Betroffenen insbesondere die Aspekte „invasive Therapie“, „physische und psychische Abhängigkeit“, „Zeitaufwand“ und „Nebenwirkungen der Therapie“ der Lipidapherese zugeordnet (Schmid und Michailov 2015).

Die LDL-Apherese führt in der Regel zu einer Reduktion des LDL-C von 50 bis 60 % direkt nach der Behandlung. In einer Zusammenstellung von Fallberichten zeigte sich, dass infolge einer durchgeführten LDL-Apherese der beobachtete Rebound-Effekt des LDL-C schnell in

Erscheinung tritt (Bambauer et al. 2012). Unmittelbar nach der Lipidapherese, d. h., bevor die Redistributionseffekte einsetzen, sind bis zu 70 % LDL-C-Reduktion zu verzeichnen, allerdings hält dieser Effekt nur kurz an. Dies ist ein evidentes Problem der LDL-Apherese, da der atherogene Effekt des LDL-C auf Dauer gemindert werden muss. Demzufolge sind streng genommen die unmittelbar vor der nächsten Behandlung gemessenen LDL-C-Werte hinsichtlich des realen Therapieeffektes heranzuziehen (Ibrahim und Balogun 2013).

Aufgrund ihres invasiven Charakters ist zu erwarten, dass die Vermeidung einzelner Zyklen oder der LDL-Apherese insgesamt mit einer Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten einhergeht. Auf Basis von Versorgungsdaten des IMS® Disease Analyzers wurden Patientenprofile identifiziert, die entsprechend der Apherese-Richtlinie des G-BA für eine Apherese-Therapie in Frage kommen (Amgen GmbH 2014). Es wurde eine Modellierung unternommen, die die potenzielle Vermeidung der Lipidapherese durch Evolocumab (Repatha®) zum Ziel hatte (Michailov et al. 2015c). Durch einen probabilistischen Ansatz der durchschnittlichen Wirksamkeit von Evolocumab (Repatha®) hinsichtlich der LDL-C-Reduktion aus zwei Phase III Studien (Amgen Inc 2014a, 2014b), hätten theoretisch 99 % bzw. 100 % der Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie die LDL-C-Apherese komplett vermeiden können, da sie mit Hilfe von Evolocumab (Repatha®) ihre LDL-C-Werte unter den Zielwert von 100 mg/dl senken konnten (Abbildung 3 und Abbildung 4, (Michailov et al. 2015c). Den noch konservativeren Zielwert von < 70 mg/dl erreichten 84 % bzw. 99 % der Patienten. Weiter ist hervorzuheben, dass mit der zweiwöchentlichen Injektion von Evolocumab (Repatha®) eine stabile, nachhaltige LDL-C-Senkung erzielt werden kann, ohne sofortigen Neuanstieg nach der letzten Injektion, wie dies bei der Lipidapherese der Fall ist (Amgen Inc 2014a). Die Vermeidung der Apherese stellt zum einen eine große physische, psychische sowie zeitliche Erleichterung für den Patienten dar. Zum anderen würde die Vermeidung der Apherese bei einem Großteil der dafür in Frage kommenden Patienten zu einer finanziellen Entlastung des deutschen Gesundheitssystems führen. Aus diesen Gründen ist die Vermeidung der LDL-C-Apherese als patientenrelevantes Therapieziel festzuhalten, wie dies bereits im Ezetimib-Therapiehinweis zu finden ist (G-BA 2010).

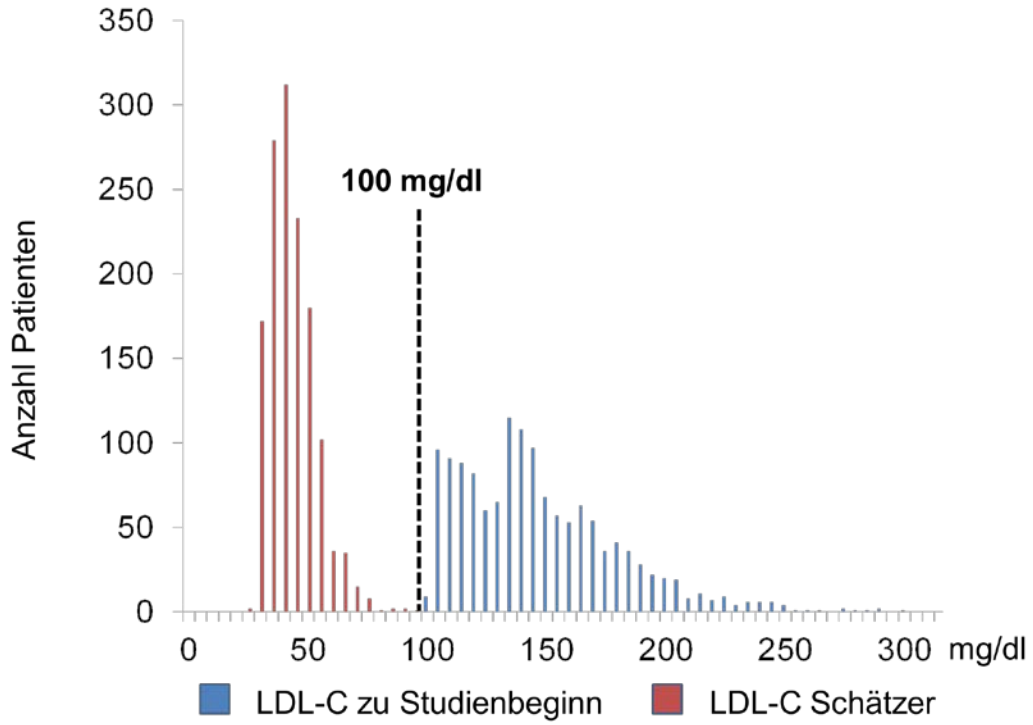

Abbildung 3: LDL-C-Apherese-Vermeidung bei Sekundärpräventionspatienten auf maximal tolerierbarer medikamentöser und diätetischer lipidsenkender Therapie (LAPLACE-2) (Amgen Inc 2014b) Quelle: (Michailov et al. 2015c)

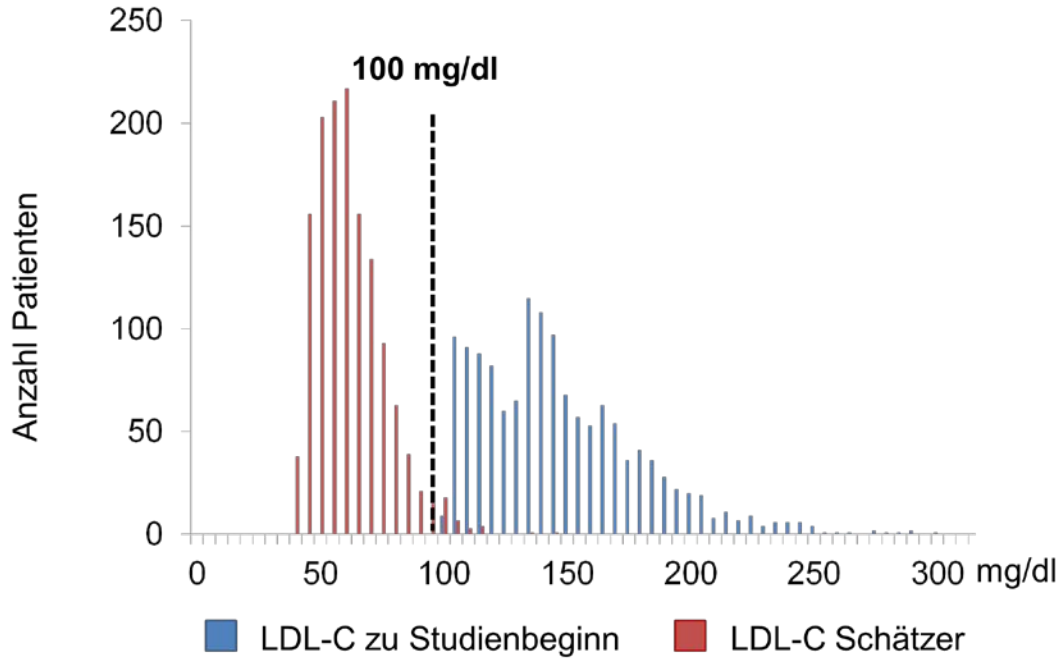

Abbildung 4: LDL-C-Apherese-Vermeidung bei Sekundärpräventionspatienten auf maximal tolerierbarer medikamentöser und diätetischer lipidsenkender Therapie (DESCARTES) (Amgen Inc 2014a) Quelle: (Michailov et al. 2015c)

Trotz aller positiven, insbesondere auf den Einsatz der Statine zurückzuführenden, internationalen Studienergebnisse, erreichen etwa 20 - 45 % der Hochrisikopatienten den angestrebten LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl nicht (Davidson et al. 2005; Waters et al. 2009). In der Gruppe der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko wurde der LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl sogar nur von 20-30 % erreicht (Davidson et al. 2005; Waters et al. 2009). Keevil et al. konnten bei Patienten mit hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulären Risiko bei 23 - 26 % eine LDL-C-Senkung auf < 100 mg/dl und lediglich bei 3,1 - 4,6 % eine LDL-C-Senkung auf < 70 mg/dl zeigen (Keevil et al. 2007). Dies verdeutlicht den Bedarf an zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten zur effizienten lipidsenkenden Therapie.

Eine aktuelle Studie auf Basis deutscher Versorgungsdaten des IMS® Disease Analyzers, die Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie einschloss, untersuchte, ob und wie in Abhängigkeit der LDL-C-Werte in Deutschland entsprechend der Leitlinien therapiert wird. Das Ergebnis war, dass der relative Anteil der Patienten, die mit einer medikamentösen Therapie (Statine, Ezetimib, Fibrate oder Anionenaustauschern) behandelt werden, mit zunehmendem LDL-C-Wert abnimmt. In der höchsten Risikokategorie mit LDL-C-Werten ≥ 190 mg/dl erhalten lediglich 2/3 der Patienten eine medikamentöse lipidsenkende Therapie, wobei wiederum nur 1/3 dieser Patienten eine den Leitlinien entsprechende intensive Therapie zur Lipidsenkung erhält (Abbildung 5) (Michailov et al. 2015b). Insbesondere Patienten, die LDL-C-Werte > 160 mg/dl aufweisen, bedürfen einer intensiven lipidsenkenden Therapie zur Reduktion ihres kardiovaskulären Risikos.

Übergeordnetes Ergebnis der Versorgungsstudie war es, dass ein Großteil der kardiovaskulären Hochrisikopatienten nicht in Übereinstimmung mit der in den Leitlinien empfohlenen Therapiestrategie behandelt wird und somit eine LDL-C-Zielwerterreichung selten möglich ist (siehe Abbildung 5). Des Weiteren gibt es in Deutschland viele Patienten, die trotz einer intensiven lipidsenkenden Therapie LDL-C-Werte oberhalb der empfohlenen Zielwerte (≥ 100 mg/dl) aufweisen (Michailov et al. 2015b).

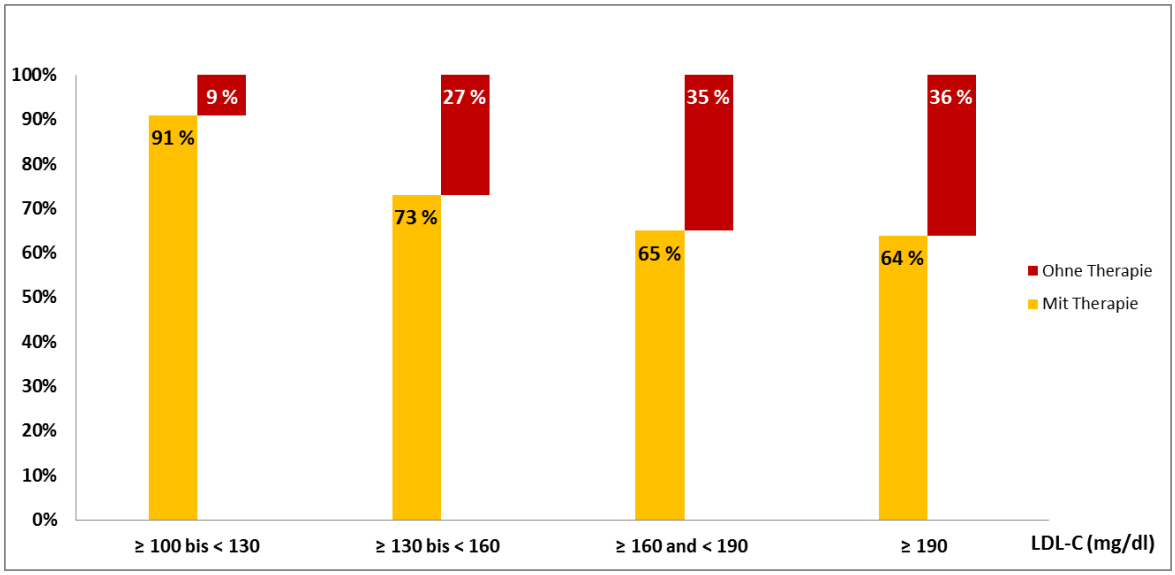

Abbildung 5: Therapiesituation bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in Deutschland, abhängig vom LDL-C-Niveau (in mg/dl)
Quelle: (Michailov et al. 2015b)

Sekundärpräventionspatienten (familiär oder nicht-familiär bedingt) haben ein hohes Risiko für Folgeereignisse und bedürfen zur Langzeitkontrolle ihrer hohen LDL-C-Werte einer intensiven, lipidsenkenden Therapie. In einer erstmalig durchgeführten Analyse von longitudinalen Daten deutscher Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie konnte das reale kardiovaskuläre Risiko für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall ermittelt werden. Die Identifikation von Risikofaktoren mittels einer adjustierten Cox-Regressionsanalyse hatte zum Ergebnis, dass die Anzahl an Begleitdiagnosen das Ausgangsniveau des kardiovaskulären Risikos für nicht-tödliche Ereignisse entscheidend stark erhöht. Berücksichtigte Begleitdiagnosen bei dieser Erhebung waren Angina pectoris, KHK, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall (IS), TIA und damit verbundene Syndrome, pAVK, Atherosklerose, Herzinsuffizienz, T1DM und T2DM sowie chronische Niereninsuffizienz. Das Ergebnis war, dass bereits zwei Begleitdiagnosen, zusätzlich zur Diagnose Hypercholesterinämie, beim Patienten mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos um den Faktor 1,83 (HR: 1,83, 95 %-KI [1,64 – 2,05]; p-Wert < 0,0001) einhergehen, der bei > 4 Begleitdiagnosen sogar auf 3,51 (HR: 3,51 95 %-KI [3,05 – 4,03]; p-Wert < 0,0001) ansteigt (siehe Tabelle 3-**C**, Abbildung 7) (Amgen GmbH 2015b).

Tabelle 3-C: Adjustierte Hazard Ratios (HR) für die Faktoren eines nicht-tödlichen Folgeereignisses (Herzinfarkt bzw. ischämischer Schlaganfall) mittels einfacher Cox-Regression

Variablen (Cox-Regression)	**HR**	**95%-KI**	**p-Wert**
Alter >70 vs. Alter <50	1,91	1,67-2,20	<0.0001
Alter 61-70 vs. Alter <50	1,36	1,19-1,55	<0.0001
Alter 51-60 vs. Alter <50	1,21	1,05-1,40	0.0073
Männlich vs. Weiblich	1,37	1,27-1,48	<0.0001
LDL-C-Wert: 100-129 vs. <100	1,07	0,98-1,17	0.1520
LDL-C-Wert: 130-159 vs. <100	1,13	1,02-1,24	0.0185
LDL-C-Wert: 160-189 vs. <100	1,19	1,05-1,34	0.0054
Herzinfarkt	1,89	1,69-2,12	<0.0001
> 4 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose	**3,51**	**3,05-4,03**	**<0.0001**
4 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose	**2,87**	**2,52-3,25**	**<0.0001**
3 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose	**2,44**	**2,18-2,74**	**<0.0001**
2 Begleitdiagnosen vs. 1 Begleitdiagnose	**1,83**	**1,64-2,05**	**<0.0001**
Triglyzeride: >150 vs. <100	1,10	0,99-1,22	0.0678
HDL-C-Wert: <35 vs. >55	1,17	1,02-1,34	0.0290
Antihypertensive Therapie	0,71	0,64-0,79	<0.0001
Quelle: (Amgen GmbH 2015b)			

Betrachtet man die Daten mittels Kaplan-Meier-Darstellung über zehn Jahre, sieht man eindeutig, dass das Risiko für nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle mit jeder Begleitdiagnose um ca. 5 % ansteigt. Dabei ist das dargestellte Risiko in dieser Analyse sehr konservativ ermittelt, weil die tödlichen und mehrfachen, aufeinanderfolgenden nicht-tödlichen Ereignisse nicht abgebildet sind (siehe Abbildung 6).

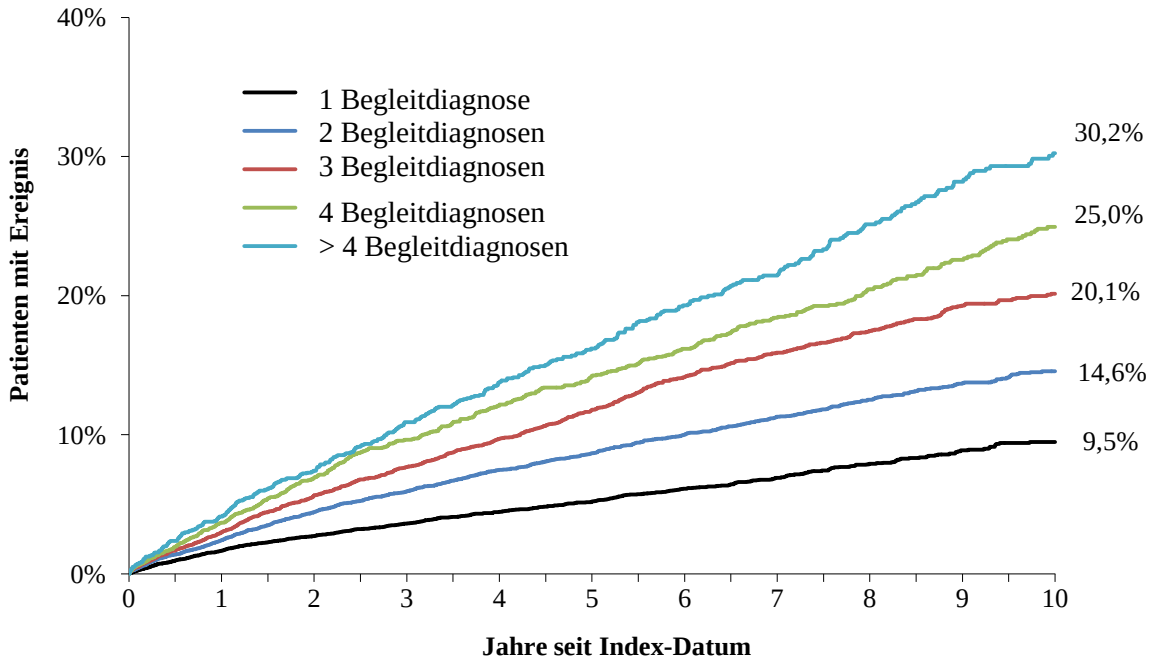

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Abhängigkeit von Begleitdiagnosen
Quelle: (Amgen GmbH 2015b)

Diese Erkenntnis steht im Einklang mit der täglichen, ärztlichen Praxis, in der das individuelle kardiovaskuläre Risiko eines jeden Patienten abgeschätzt und die Anzahl weiterer Begleitdiagnosen und Risikofaktoren berücksichtigt wird.

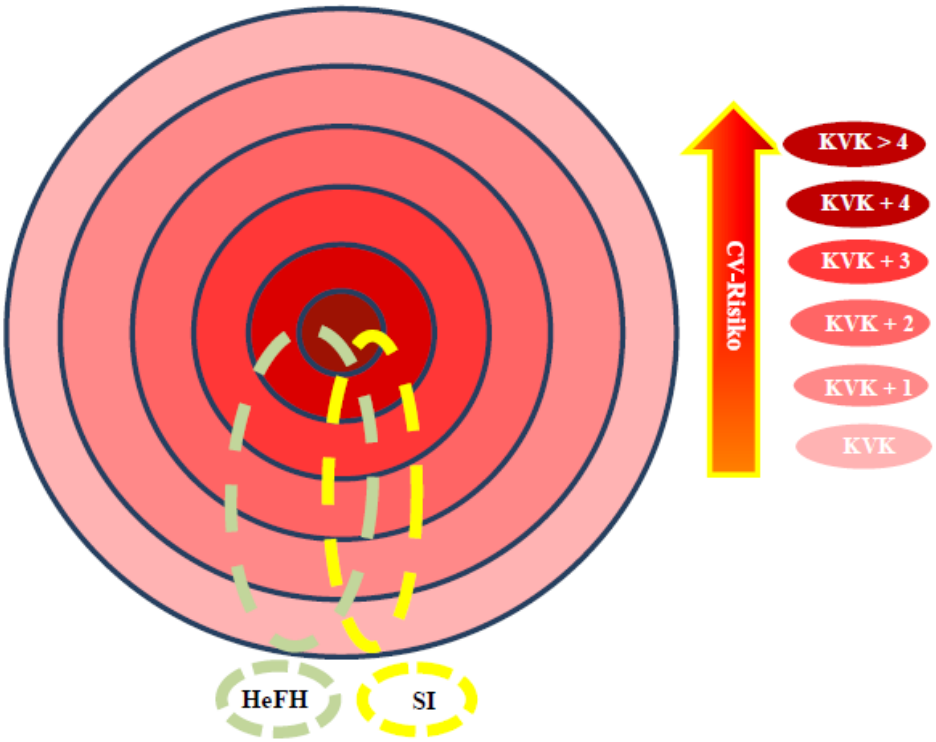

Abbildung 7: Sekundärpräventionspatienten mit primärer Hypercholesterinämie (familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und LDL-C ≥ 100 mg/dl
KVK: kardiovaskuläre Krankheit; SI: Statinintoleranz
Quelle: (Amgen GmbH 2015b)

Von diesen Daten ausgehend, stellt sich die dringende Frage nach der Versorgungsrealität der Hypercholesterinämie in Deutschland bei dieser Patientenpopulation mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung und ein oder mehreren Begleitdiagnosen. Eine Analyse dieser Versorgungsrealität anhand einer repräsentativen Stichprobe mit 64.053 anonymisierten Patientenprofilen aus 815 Praxen von Allgemeinmedizinern ergab, dass viele Sekundärpräventionspatienten und sogar solche mit mehreren Begleitdiagnosen trotz einer intensiven, lipidsenkenden Therapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Hochgerechnet auf Deutschland ergeben sich damit folgende in der unteren Tabelle dargestellten Zahlen (Tabelle 3-D):

Tabelle 3-D: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten

	≥ 100 mg/dl LDL-C*	**≥ 130 mg/dl LDL-C***	**≥ 160 mg/dl LDL-C***	**≥ 190 mg/dl LDL-C***
KVK	189.419	93.952	45.056	18.184
KVK$^+$				
KVK + 1 Begleitdiagnose	270.257	114.672	44.789	17.144
KVK + 2 Begleitdiagnosen	158.877	61.898	22.644	7.268
KVK + 3 Begleitdiagnosen	71.197	25.112	8.679	2.516
KVK + 4 Begleitdiagnosen	23.115	8.044	2.793	559
KVK + > 4 Begleitdiagnosen	9.656	3.433	499	93

KVK: Kardiovaskuläre Krankheit

KVK$^+$: mind. 2 Risikofaktoren (Begleitdiagnosen) aus T1DM, T2DM, Angina pectoris, Myokardinfarkt, KHK, TIA, Schlaganfall, pAVK, Atherosklerose, chronische Niereninsuffizienz

*: Patienten mit intensiver lipidsenkende Therapie (Simvastatin ≥ 40 mg/dl oder äquivalente Dosis anderer Statine oder Kombinationstherapie aus mind. zwei Lipidsenkern)

Quelle: (Amgen GmbH 2015c)

Damit wird deutlich, dass viele Hypercholesterinämie-Patienten trotz eines sehr hohen kardiovaskulären Risikos aufgrund ihrer Begleitdiagnosen und trotz einer intensiven lipidsenkenden Therapie weit von den in den medizinischen Leitlinien ausgewiesenen LDL-C-Zielwerten entfernt sind.

Therapeutische Limitationen und daraus resultierender therapeutischer Bedarf bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten

Statine

Statine stellen nach wie vor den Goldstandard in der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie dar. In der Monotherapie konnte die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, aufgrund einer moderaten bis starken LDL-C-Senkung, in einer Vielzahl von randomisierten klinischen Studien nachgewiesen werden (CTTC 2005, 2010; Heart Protection Study Collaborative Group et al. 2002; Kearney et al. 2008; Sacks et al. 1996; Tonkin et al. 1998; Ward et al. 2005).

Allerdings reicht eine Statin-Monotherapie zur Erreichung der empfohlenen LDL-C-Zielwerte bzw. zur ausreichenden Reduktion des kardiovaskulären Risikos häufig nicht aus, insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie DM, Hypertonie oder moderater bis schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Fellström et al. 2009; Mora et al. 2012; Wanner et al. 2005). Selbst mit dem potentesten Statin in der höchsten Dosierung, Rosuvastatin 80 mg/Tag, die in Deutschland nicht zugelassen ist, wird im Durchschnitt eine LDL-C-Reduktion von maximal 60 % erzielt (Law et al. 2003). Da mit der initial gegebenen Statin-Dosis bereits der Großteil des insgesamt erwarteten therapeutischen Effekts erreicht

wird, ist mit jeder weiteren Erhöhung der Statin-Dosis nur eine geringe absolute Risikoreduktion zu erwarten (AkdÄ 2012). Eine Verdopplung der Statin-Dosis führt lediglich zu einer weiteren LDL-C-Senkung um durchschnittlich 6 % und vielfach zu einem Anstieg unerwünschter, insbesondere muskel-assoziierter Nebenwirkungen (Jones et al. 2003; Law et al. 2003; Paramsothy und Knopp 2006; Toth 2010). Des Weiteren ist der Einsatz einer höheren Statin-Dosierung mit einem Anstieg der Lebertransaminasen assoziiert und führt häufiger zu Behandlungsabbrüchen (Josan et al. 2008). Aus diesen Gründen sollte die Indikation für eine hohe Statin-Dosis nur bei Patienten mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko erwogen werden (AkdÄ 2012). Für Simvastatin wurde von der Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung für die Hochdosisanwendung (80 mg/Tag) herausgegeben. Danach ist die Gabe von 80 mg/Tag auf Patienten zu beschränken, die diese Dosis mindestens ein Jahr ohne Ausbildung von Myopathien toleriert haben. Eine Neueinstellung von Patienten auf 80 mg/Tag sollte nicht erfolgen (FDA 2011b).

Demzufolge wird bei einer nicht ausreichenden Lipidsenkung durch eine Statin-Monotherapie anstelle einer Erhöhung der Dosis die Hinzunahme eines weiteren Lipidsenkers empfohlen. Die Kombination eines Statins mit Ezetimib beispielsweise führt zu einer ausgeprägten synergistischen LDL-C-Senkung (AWMF et al. 2014).

Ezetimib

Die unter einer Ezetimib-Monotherapie beobachtete LDL-C-Reduktion fällt mit 17 - 22 % moderat aus und ist zum Erreichen der LDL-C-Zielwerte meist unzureichend (Bays et al. 2008). In Kombination mit einem Statin wurden gegenüber der Monotherapie um bis zu 27 % (Simvastatin) bzw. um jeweils 12 % (Atorvastatin und Rosuvastatin) niedrigere LDL-C-Werte erreicht (Ballantyne et al. 2003; Ballantyne et al. 2007; Drazen et al. 2008). Die jüngst vorgestellten Ergebnisse der IMPROVE-IT Studie konnten für die Kombination Ezetimib / Simvastatin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion des LDL-C-Wertes auf durchschnittlich 53,2 mg/dl, im Vergleich zu 69,9 mg/dl unter Simvastatin-Monotherapie, und damit unter den Zielbereich von < 70 mg/dl zeigen. Hinsichtlich des primären Endpunkts, der Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisation und Schlaganfall, wurde über den Beobachtungszeitraum von sieben Jahren ein Unterschied von 2 % zugunsten der Kombinationstherapie berichtet (Cannon et al. 2015). Dabei ging mit einer inkrementellen LDL-C-Reduktion von 23,9 % eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des kombinierten Endpunktes von 5,8 % einher (Cannon et al. 2015).

Demgemäß ist die Kombinationstherapie aus Ezetimib mit einem Statin bis dato die einzige medikamentöse Therapieoption, den LDL-C-Spiegel bei Patienten selbst unter maximal verträglicher Dosierung eines Statins in der Monotherapie in den Bereich der definierten Zielwerte zu senken. Trotz der nur moderaten zusätzlichen Senkung von Ezetimib stellt die IMPROVE-IT Studie mit einem signifikanten Unterschied von 2 % vor allem ein proof of principle für den Effekt der LDL-C-Senkung - auf Werte < 70 mg/dl – in Bezug auf die Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte dar. IMPROVE-IT zeigt dies erstmalig für eine Nicht-

Statintherapie und liefert damit weitere, wichtige Daten zur Relevanz von LDL-C zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Allerdings ist zu erwähnen, dass auch mit einer Ezetimib-Therapie Unverträglichkeiten auftreten. Es handelt sich hierbei meist um gastrointestinale Nebenwirkungen, so z. B. abdominelle Schmerzen, Meteorismus und Diarrhoe, die teilweise zu Therapieabbrüchen führen. Die Beschwerden sind dadurch erklärbar, dass Ezetimib die Resorption von Cholesterin mindert; es wird postuliert, dass dadurch indirekt die Homöostase der intestinalen Motilität und der Nahrungsmittelpassage beeinflusst wird. Weiter sind unter Ezetimib auch vereinzelt Kopfschmerzen und Schwächegefühl berichtet worden. Aufgrund der oralen Applikation von Ezetimib ist eine langfristige Einnahme eher schwer zu realisieren, was sich negativ auf den Grad der Zielwerterfüllung des LDL-C auswirken kann.

Des Weiteren ist nach wenigen Monaten über alle oral verabreichten lipidsenkenden Therapien ein starker Abfall der Persistenz zu beobachten (Michailov et al. 2015a) (Abbildung 8).

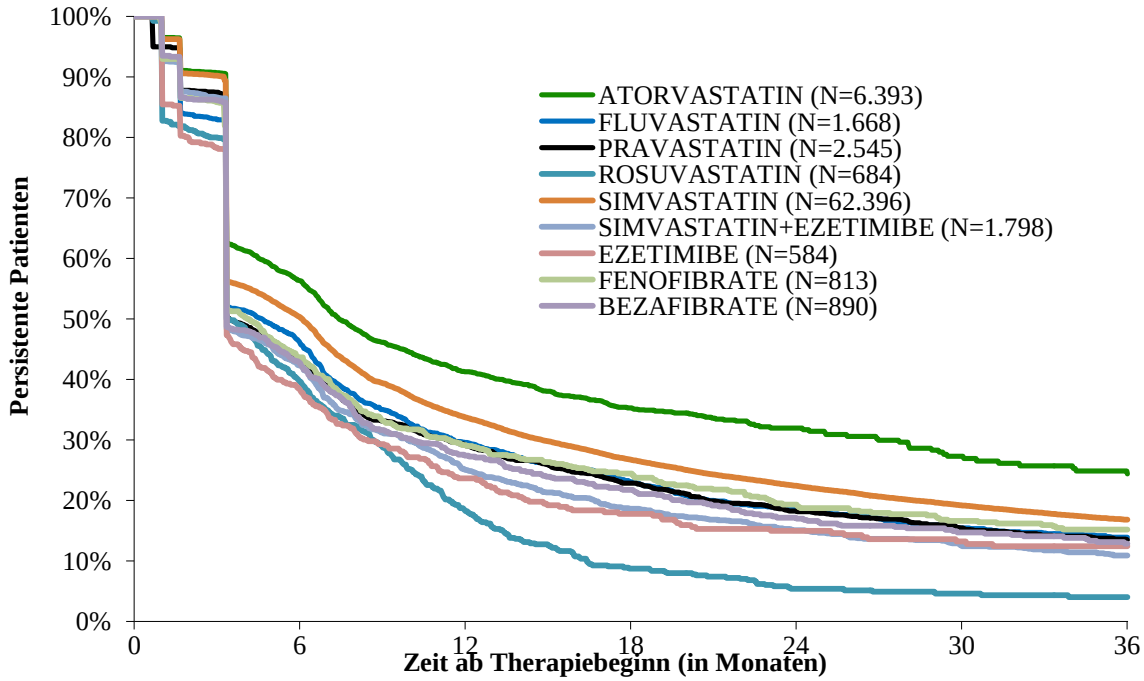

Abbildung 8: Persistenzverlauf mit lipidsenkenden Therapien über 36 Monate (erlaubte Therapiepause von 90 Tagen)
Quelle: (Michailov et al. 2015a)

Die Effektivitätssteigerung einer lipidsenkenden Therapie zusätzlich zu Statinen und Ezetimib ist derzeit nur mit Hilfe der nicht-medikamentösen Therapie Lipidapherese möglich.

Lipidapherese

Bei der Lipidapherese handelt es sich um ein extrakorporales Verfahren zur Blutreinigung ähnlich einer Hämodialyse, bei dem aus dem Blut bestimmte Blutfette, insbesondere LDL-C und Lp(a), effektiv extrahiert werden können. Die Lipidapherese-Behandlung erfolgt extrakorporal, und das LDL-C freie Blut wird direkt nach der Wäsche wieder in den Körper zurückgeführt (Abbildung 9) (Mellwig 2002).

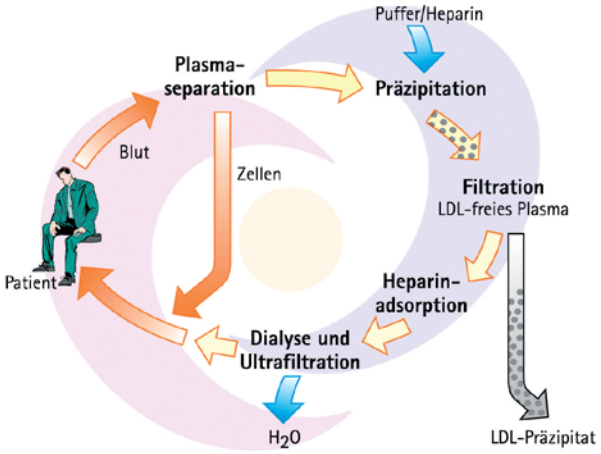

Abbildung 9: Fluss-Schema der H.E.L.P.-Apherese
Quelle: (Mellwig 2002)

Die Indikation der LDL-C-Apherese besteht für Patienten, deren LDL-C-Werte trotz Gabe einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätetischen Therapie, dokumentiert über zwölf Monate, nicht in den Bereich der empfohlenen Zielwerte gesenkt werden können. Der behandelnde Arzt hat zu attestieren, dass alle erstattungsfähigen Therapieoptionen der Hypercholesterinämie ausgeschöpft wurden, damit die Kosten nach Genehmigung des Antrags zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden können (Abbildung 10) (DGFF (Lipid-Liga) 2015) (siehe auch Abschnitt 3.3).

Abbildung 10: Therapieoption: LDL-C-Lipidapherese
Quelle: (DGFF (Lipid-Liga) 2015)

In Deutschland ist die Beantragung der Lipidapherese an zusätzliche Voraussetzungen gebunden. Hierzu gehören u.a. die ergänzende kardiologische bzw. angiologische und lipidologische Beurteilung des Patienten vor der Indikationsstellung, das Vorliegen eines Qualifikationsnachweises des durchführenden Vertragsarztes sowie die Genehmigungserteilung der Kassenärztlichen Vereinigung. Die Genehmigung ist jeweils auf ein Jahr befristet und muss bei fortdauerndem Behandlungsbedarf erneut eingeholt werden (G-BA 2015b).

Die Beantragung der LDL-C-Apherese erfolgt über den Vertragsarzt bei der sog. Apherese-Kommission. Dabei ist zu folgenden Punkten Stellung zu nehmen:

- Begründung der Indikation bzw. deren Fortdauern
- Relevante Laborparameter und deren Verlauf (z.B. LDL-C und Lp(a))
- Bisherige Therapiemaßnahmen mit Angabe der Medikamente, ihrer Dosierung und der jeweiligen Behandlungsdauer
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die zu einer Therapieänderung bzw. zum Absetzen geführt haben, mit UAW-Meldung
- Ggf. vorliegende Kontraindikationen (G-BA 2015b).

Folglich muss aus der Dokumentation hervorgehen, dass jeweils eine Befundkonstellation vorliegt, für die es keine Therapiealternativen gibt, und die Apherese somit eine Ultima-Ratio-Behandlung darstellt. Häufig kommt es zu einer Ablehnung von Erstanträgen. Im Bezirk Brandenburg beispielsweise wurde 2012 zehn von 19 gestellten Erstanträgen nicht stattgegeben (Hofmann 2013). Da dieses rigide Verfahren den Einsatz der Lipidapherese selbst bei dieser Hochrisikopopulation limitiert, wird sie nur bei einem kleinen Prozentsatz der infrage kommenden Patienten tatsächlich angewandt. Die Ablehnung des Verfahrens wiederum stellt für Betroffene eine zusätzliche Belastung dar, da bisher keine alternative Behandlung zur Verfügung steht.

Die Lipidapherese stellt aufgrund ihres invasiven Charakters nicht nur eine große Belastung für die betroffenen Patienten sowie einen erheblichen Zeit- und Kostenaufwand dar, sondern ist auch mit hohen administrativen Anforderungen verbunden. Die Möglichkeiten der in der durch die Amgen GmbH durchgeführten Marktforschung in Aussicht gestellten Injektionstherapie zur Vermeidung der LDL-Apherese wurden von den Befragten positiv bewertet, z. B. im Hinblick auf verbesserte Lebensqualität mit mehr Normalität und größerem Handlungsspielraum oder Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch weniger direkte Nebenwirkungen der LDL-Apherese (Schmid und Michailov 2015).

Der progrediente Verlauf der Atherosklerose mit Erreichen des primären Endpunkts (Kombination aus kardialer Mortalität, Herzinfarkt und Koronarintervention) konnte bei etwa 30 % der Patienten auch mittels Lipidapherese nicht verzögert werden (Bosch 2005). Zudem kann es unter der Lipidapherese zu folgenden Nebenwirkungen kommen: Hypotonie, Gerinnungsstörungen, Reaktionen an der Punktionsstelle, Elektrolytimbalancen und Verlust anderer Serumproteine, was bei dieser Behandlungsoption den Patienten stark strapazieren kann. Des Weiteren ist anzumerken, dass es wenige Tage nach der Apheresebehandlung zu einem beträchtlichen Rebound der LDL-C- Konzentration kommt (Schuff-Werner et al. 2012), wodurch die kumulative LDL-C- Exposition ansteigt. Dies ist insbesondere bei hohen LDL-C-Ausgangswerten, welche bei dieser Patientenpopulation vorherrschten, eine entscheidende Limitation dieser Therapie. Der therapeutische Bedarf bei dem betrachteten Hochrisikopatientenkollektiv liegt in der unzureichenden Kontrolle der wichtigsten Risikofaktoren und der damit verbundenen mangelnden Prävention kardiovaskulärer Ereignisse.

PCSK9-Inhibitoren stellen eine neue Wirkstoffklasse dar, deren Einsatz eine bisher nicht erreichte, intensive LDL-C-Senkung ermöglichen und damit den therapeutischen Bedarf decken kann, der über die mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden lipidsenkenden Maßnahmen hinaus besteht (Stein und Raal 2014). Insbesondere in Kombination mit Statinen, bei denen es durch die Hochregulation von PCSK9 zu einer intrinsischen Abschwächung des Wirkmechanismus kommt, ist bei der Gabe von PCSK9-Inhibitoren ein therapeutisch bedeutsamer, additiver Effekt zu erwarten (Careskey et al. 2008; Mayne et al. 2008). Dieser wurde im Rahmen des umfangreichen „Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POpulations (PROFICIO) Studienprogramms“ (siehe Modul 5) eindeutig nachgewiesen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass PCSK9-Inhibitoren Unverträglichkeiten der Statine nicht aggravieren oder potenzieren. Ein weiterer Vorteil ist, dass PCSK9-Antikörper nicht mikrosomal metabolisiert werden und demzufolge keine Dosisanpassung erforderlich ist.

PCSK9-Inhibitoren können somit für alle Gruppen der Hochrisikopatienten dazu beitragen,

- eine bisher unerreichte, zum Statineffekt additive 40-60 %-ige LDL-C-Senkung zu ermöglichen,
- die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte zu erreichen, die unter hochdosierter Statin-Mono- oder Kombinationstherapie nicht erreicht werden können,

- die kostenaufwändige und belastende Prozedur der Lipidapherese zu vermeiden.

Die dargestellte, aktuelle deutsche Versorgungssituation kardiovaskulärer Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie zeigt deutlich, dass viele Patienten trotz eines sehr hohen kardiovaskulären Risikos aufgrund ihrer Begleitdiagnosen und trotz einer intensiven lipidsenkenden Therapie weit von den in den medizinischen Leitlinien ausgewiesenen LDL-C-Zielwerten entfernt sind. Diesen Patienten gibt die neue Klasse der PCSK9-Inhibitoren die Möglichkeit, das bestehende hohe residuale kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren und somit Folgeereignisse zu vermeiden.

Bedeutung von Evolocumab (Repatha®) für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie

Evolocumab (Repatha®) ist das erste in Europa zugelassene Arzneimittel aus der Gruppe der PCSK9-Inhibitoren, das den therapeutischen Bedarf bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten in höherem Ausmaß decken kann als alle derzeit vorhandenen medikamentösen / nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen.

Im umfangreichen Studienprogramm zu Evolocumab (Repatha®) konnte unabhängig von anderen Faktoren eine konsistente, intensive und bisher nicht erreichte Senkung der LDL-C-Werte um bis zu 75 % zusätzlich zu Statinen und um bis zu 45 % zusätzlich zur Kombinationstherapie mit Statinen plus Ezetimib erreicht werden. Dieser Effekt auf die LDL-C-Senkung, zusammen mit den ersten Daten aus der kürzlich publizierten „Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial“ (OSLER)-Analyse (siehe Abbildung 11), zeigen das Potenzial von Evolocumab (Repatha®), (weitere) kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren (Sabatine et al. 2015).

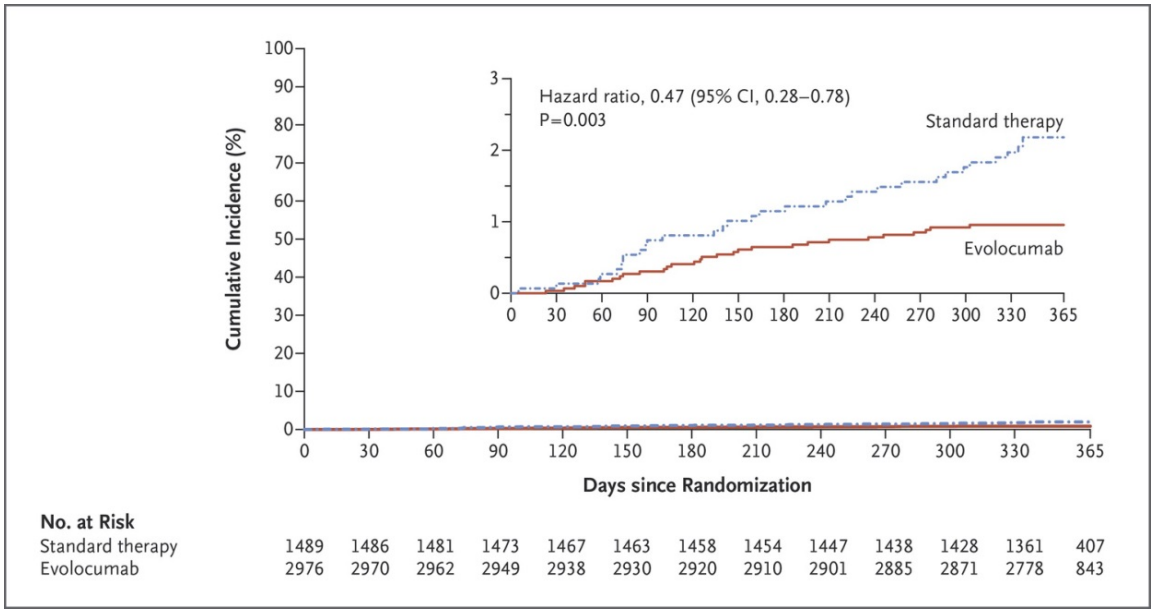

Abbildung 11: Kumulierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse* in der Studie OSLER zu Evolocumab (Repatha®)
Quelle: (Sabatine et al. 2015); * kardiovaskuläre Ereignisse waren: Myokardinfarkt, Plötzlicher kardiovaskulärer Tod, Tod durch Herzinfarkt, Tod durch kardiovaskulären Eingriff, Tod durch Hämorrhagie und andere kardiovaskuläre Todesursachen.

Aus einer repräsentativen, deutschen Datenbank (IMS® Disease Analyzer) wurden Daten zu kardiovaskulären Ereignissen (nicht-tödliche Schlaganfälle und Myokardinfarkte) gewonnen (Becher et al. 2009). Insgesamt wurden 18.059 reale Sekundärpräventions-Patienten mit Hypercholesterinämie über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren beobachtet und dokumentiert. Anhand dieser aus der deutschen Versorgung stammenden Daten wurden die Myokardinfarkt- und Schlaganfall-Raten berechnet. Ausgehend von den in der CTTC-Meta-Analyse publizierten, LDL-C gewichteten Relativen Risiken / Raten (RR) (CTTC 2010) und der in den klinischen Studien unter Evolocumab (Repatha®) beobachteten LDL-C-Senkung (61 %), konnten die erwarteten kardiovaskulären Ereignisse mit und ohne Therapie mit Evolocumab (Repatha®) berechnet werden. In der nachfolgenden Tabelle ist die Anzahl an nicht-tödlichen und tödlichen Ereignissen innerhalb eines Jahres (z. B. 2016) bzw. innerhalb von drei Jahren (September 2015 bis September 2018) dargestellt (siehe Tabelle 3-E).

Die individuelle Rate an tödlichen Ereignissen (MI als auch IS) per Patientenjahr wurde auf Basis des Verhältnisses des Eintrittszeitpunkts eines neuen Ereignisses (0/1) und der Dauer der Verlaufskontrolle (in Jahren) erhoben. Diese individuelle Rate, die in der ursprünglichen Datenbasis nicht enthalten war, wurde auf Grundlage der Rate nicht-tödlicher Ereignisse per Patientenjahr unter Berücksichtigung folgender Quoten errechnet: Tödliche MI (0,33 = 54538/(219632-54538)); Tödliche IS (0,25 = 54000/(270000-54000)) (CTTC 2010).

Die unter Evolocumab individuell erreichbare LDL-C-Reduktion basiert auf der 61 % LDL-C-Senkung aus der Studie OSLER (95 %-KI [51 %; 93 %]) und wurde unter der Annahme einer Normalverteilung mittels der Monte-Carlo-Methode ermittelt. Die erhaltenen relativen

LDL-C-Reduktionsraten wurden auf die individuellen LDL-C-Ausgangswerte angewendet, um die individuelle, absolute LDL-C-Reduktion zu errechnen.

Die absolute LDL-C-Reduktion wurde mittels der vom CTTC 2010 berichteten Quoten auf Basis der im Folgenden angegebenen Formel in kardiovaskuläre Ereignisse umgerechnet (i: individuell; j: Ereignis)

$$Ereignisse\ unter\ Evolocumab_{ij} =$$

$$Ereignisse\ zu\ Studienbeginn_{ij} * Quote\ CTTC_j^{(Absolute\ LDL\text{-}C\text{-}Reduktion\ )_j}$$

Ereignis-spezifische CTTC-Quoten wurden unter Annahme einer logarithmischen Normalverteilung mittels der Monte-Carlo-Methode errechnet:

- Myokardinfarkt: 0,71 (95 %-KI [0,58; 0,87])
- Ischämischer Schlaganfall: 0,69 (95 %-KI [0,50; 0,95])
- Tödliche Ereignisse: 0,86 (95 %-KI [0,80; 0,88])

Die durchschnittliche Rate kardiovaskulärer Ereignisse per Patientenjahr wurde schließlich aus dem Verhältnis der Summe der Ereignisse zur Summe an Patientenjahren errechnet, sowohl auf Basis der Ausgangswerte als auch auf Basis der Werte nach Evolocumab-Behandlung. Die durchschnittliche Rate per Patientenjahr wurde letztendlich auf die Gesamtpopulation im gewählten Zeithorizont, unter der Annahme dass sie konstant ist, für die deutsche Bevölkerung extrapoliert (siehe Tabelle 3-E).

Tabelle 3-E: Modelhafte Darstellung vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland

Sekundärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie	**Stichprobe für die Berechnung (n = 10.000)**			**Gesamte Zielpopulation (n = 1.024.344)**	
	2016		2015 - 2018	2016	2015 - 2018
Myokardinfarkt					
ohne Evolocumab	113		340	11.607	34.821
mit Evolocumab	62		187	6.394	19.181
verhinderte Ereignisse	51	-45 %	153	5.213	15.640
Schlaganfall (ischämisch)					
ohne Evolocumab	137		411	14.019	42.058
mit Evolocumab	69		207	7.084	21.251
verhinderte Ereignisse	68	-50 %	204	6.935	20.807
Todesfälle (kardiovaskulär)					
ohne Evolocumab	72		215	7.339	22.017
mit Evolocumab	53		160	5.457	16.370
verhinderte Ereignisse	19	-26 %	55	1.882	5.647
CV-Ereignisse gesamt					
ohne Evolocumab	322		966	32.965	98.896
mit Evolocumab	184		554	18.935	56.802
verhinderte Ereignisse	138	-43 %	412	14.030	42.094

1) Für die Berechnungen wurden repräsentative IMS-Daten von 18.059 Sekundärpräventionspatienten aus Deutschland herangezogen. Die aus den Daten berechnete Ereignisrate für Herzinfarkt und Schlaganfall betrug 0,025.

2) Für die Wirksamkeit von Evolocumab wurde eine mittlere LDL-Senkung von 61 % herangezogen und LDL zu Studienbeginn von 123 mg/dl.

3) Die LDL gewichteten Rate Ratios (RR) für nicht-fatale und fatale Ereignisse stammen aus der CTTC Meta-Analyse, 2010.

4) Die Inzidenzraten fataler Ereignisse basieren auf Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2013) und der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe.

Bei Patienten, die Evolocumab (Repatha®) zusätzlich zu einer Statintherapie erhielten,

- reduzierte Evolocumab (Repatha®) die LDL-C-Konzentration signifikant um 55 bis 75 % zusätzlich zu Statinen,
- reduzierte Evolocumab (Repatha®) die LDL-C-Konzentration im Vergleich zu der zusätzlich mit Ezetimib behandelten Kontrollgruppe um 35 bis 45 %,
- reduzierte Evolocumab (Repatha®) die Lp(a)-Konzentration signifikant um zusätzlich 20-35 % zusätzlich zu Statinen wie auch im Vergleich zu der mit Ezetimib behandelten Kontrollgruppe,
- waren Evolocumab (Repatha®) 140 mg, verabreicht alle zwei Wochen, und 420 mg, verabreicht einmal im Monat, klinisch äquivalent,
- reduzierte Evolocumab (Repatha®) das LDL-C und andere Lipidparameter innerhalb von zwei Wochen mit einem Persistieren der verringerten Werte über mehr als zwei Jahre,
- waren die Cortisol- und Vitamin-E-Spiegel unter Evolocumab (Repatha®) gegenüber Placebo unverändert,
- traten unter Evolocumab (Repatha®) keine Anzeichen von Diabetogenität oder reduzierter glykämischer Kontrolle auf,
- zeigte Evolocumab (Repatha®) vergleichbare Sicherheits- und Verträglichkeitsergebnisse wie Placebo bzw. Ezetimib.

Die Reduktion der LDL-C-Spiegel zeigte keine Abhängigkeit von Typ und Dosis des jeweiligen Statins oder vom Ausgangsrisiko der Patienten.

Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit zeigten sowohl für die einzelnen Studien als auch für das integrierte Datenset mit mehr als 6.000 Patienten nach mehr als zwei Jahren Behandlungsdauer für Evolocumab (Repatha®) ein positives Nutzen-Risiko-Profil (siehe Modul 4A).

Die Abbruchraten aufgrund behandlungsinduzierter unerwünschter Ereignisse unter Evolocumab (Repatha®) waren über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen insgesamt niedrig und mit Placebo vergleichbar (Amgen Inc 2014b).

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.

Öffentlich zugängliche Daten zur Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie liegen in Deutschland nur begrenzt vor (Böhler et al. 2007). Die vorhandenen Daten variieren erheblich, z. B. hinsichtlich der betrachteten Studienpopulation, der Altersverteilung oder der angelegten Definition der Krankheitsschwere. Zudem unterscheiden sich die Kriterien, die in der Praxis zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos der diagnostizierten Patienten herangezogen werden (siehe Tabelle 3-F). Zusammengefasst gestaltet es sich daher schwierig, einen aussagekräftigen Vergleich der öffentlichen Daten zur Abschätzung der tatsächlichen Prävalenz und Inzidenz vorzunehmen (Steinhagen-Thiessen et al. 2008). Daher ist es weiter nicht möglich, auf diesem Weg eine valide Schätzung des Anteils an Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in Deutschland durchzuführen.

Prävalenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie auf Basis öffentlich zugänglicher Daten

Tabelle 3-F: Studien zur Prävalenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in Deutschland

Studie (Publikation)	Studienpopulation und Patienten-alter	Methodik / Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Information zur Prävalenz	Definition der Risiko-gruppen
Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ (Scheidt-Nave et al. 2013)	8.152 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahre	Befragung, Untersuchung und Labortests (zu TC und HDL-C) einer repräsentativen Einwohnermelde-amtsstichprobe	Prävalenz der Dyslipidämie/ Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung berichteter ärztlicher Diagnose und gemessenem TC in der erwachsenen deutschen Bevölkerung	Prävalenz der Dyslipidämie/ Hypercholesterinämie: 65,1 % KI: [63,1; 67,0]	Kardiovaskuläre Risiko-patienten nach ESC (TC ≥ 190 mg/dl)
				Prävalenz der Dyslipidämie/ Hypercholesterinämie (Hochrisikogruppe): 19,1 % KI: [17,8; 20,5]	Kardiovaskuläre Risiko-patienten mit stark erhöhtem Risiko nach ATP III (TC ≥ 240 mg/dl)
GEMCAS-Studie (Steinhagen-Thiessen et al. 2008)	35.869 Patienten in ambulanter Versorgung im Alter ab 18 Jahre	Bundesweite Querschnittstudie über die Prävalenz der Dyslipidämie in der hausärztlichen Versorgung bei Patienten der Primär- und der Sekundärprävention, randomisierte Auswahl von Allgemeinärzten und Internisten mit Fokus auf Primärprävention	Prävalenz der Dyslipidämie in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz der Dyslipidämie: 76,4 %	Patienten mit diagnostizierter Dyslipidämie auf Basis der ESC-Kriterien (TC ≥ 190 mg/dl und /oder LDL-C ≥ 115 mg/dl)
				Prävalenz der Dyslipidämie (Hochrisikogruppe): ca. 13,3 % (4.774 Patienten)	Hochrisikopatienten definiert als Patienten mit SCORE-Score > 5 % oder PROCAM-Score > 20 % oder Diabetes mellitus

Studie (Publikation)	**Studienpopulation und Patienten-alter**	**Methodik / Qualität der Datenerhebung**	**Berichtete Daten**	**Information zur Prävalenz**	**Definition der Risiko-gruppen**
EUROASPIRE I, II und III-Studien (Prugger et al. 2012)	Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) im Alter ≤ 70 Jahre (länderübergreifend in Europa), davon in der Region Münster: 392 (EUROASPIRE I), 402 (EUROASPIRE II) und 457 (EUROASPIRE III)	Multizentrische Querschnittsstudie in Europa; Patientenakten, Befragung und Risikobewertung des jeweiligen Untersuchungszentrums	Häufigkeit erhöhter TC-Werte bei Sekundärpräventions-patienten in der Region Münster	Häufigkeiten erhöhter TC-Werte[1]: 94,3 % (EUROASPIRE I) 83,4 % (EUROASPIRE II) 48,1 % (EUROASPIRE III)	Patienten mit erhöhten TC-Werten (≥ 175 mg/dl),
CoRiMa-Studie (Geller et al. 2007)	715.644 Patienten, durchschnittliches Alter zu Studienbeginn: 56,5 Jahre	Datenbankstudie; Ermittlung des Risikoprofils der Patienten	Prävalenz der Dyslipidämie bei Patienten in hausärztlicher Versorgung	Prävalenz: Hyperlipidämie: 61,5 %	Patienten mit TC-Werten ≥ 190 mg/dl und / oder mit lipidsenkender Medikation
				Prävalenz der Hyperlipidämie (Hochrisikogruppe): ca. 39,2 %	Hochrisikopatienten waren definiert als Patienten mit KHK und / oder Diabetes
MONICA-Studie (Keil et al. 1998)	2.087 Teilnehmer aus der Region Augsburg im Alter von 45 bis 64 Jahre	Befragung und körperliche Untersuchung der Teilnehmer der populationsbezogenen Kohortenstudie im Erhebungszeitraum 1984-1992	Prävalenz der Hypercholesterinämie in Deutschland	Prävalenz Hypercholesterinämie: 36,5 % (m) 15,9 % (w)	Patienten mit TC/HDL-C Verhältnis ≥ 5,5

Studie (Publikation)	**Studienpopulation und Patienten-alter**	**Methodik / Qualität der Datenerhebung**	**Berichtete Daten**	**Information zur Prävalenz**	**Definition der Risiko-gruppen**
DETECT-Studie (Böhler et al. 2007)	Analyse des vollständigen Lipidprofils von 7.376 Patienten Für 6.815 lagen alle Informationen zur Bestimmung des Risikos auf Basis des Framingham-Scores vor.	Patientenbasierte Selbstangaben und ärztliche Diagnose	Punktprävalenz und Behandlungssituation der Dyslipidämie in der Primärversorgung Deutschlands	Prävalenz der Dyslipidämie 59,9 %: 20,8 % (NCEP I), 27,0 % (NCEP II), 52,2 % (NCEP III)	Patienten mit LDL-C > Zielwert laut NCEP I, II und III Klassifikation
				Prävalenz der Dyslipidämie (Hochrisikogruppe): 52,2 % (NCEP III); 57 % (PROCAM-Score); 54,3 % (Framingham-Score)	Hochrisikopatienten anhand des NCEP III Kriteriums, des PROCAM- oder des Framingham-Scores
4E-Registry (Assmann et al. 2006)	29.646 Primär-präventionspatienten und 23.202 Sekundär-präventionspatienten zwischen 35-65 Jahren	Analyse des Lipidprofils von 52.848 Patienten	100 % der Patienten erhielten eine Statintherapie, nur 16 % erreichten die angestrebten Richtwerte	28.213 Hochrisikopatienten (ca. 53,4 %): Primärprävention (n = 5.011) Sekundärprävention: (n = 23.202)	Patienten mit PROCAM-Score > 20 % (Hochrisikopatienten)

4E-Registry: Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation; ATP III: Adult Treatment Panel III; CoRiMa: German Coronary Risk Management; DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland in der ersten Erhebungswelle; DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; EUROASPIRE: European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events; ECDS: European Cardiovascular Disease Statistics; ESC: European Society for Cardiology ; GEMCAS: German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; KI: Konfizenintervall; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; MONICA: Multinational Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease; NCEP: National Cholesterol Education Program; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster (Study); TC: Gesamtcholesterin; m: männlich; w:weiblich

[1]TC ≥ 175 mg/dl

Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden zwischen 2008 und 2011 in der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS1) 8.152 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren bezüglich einer bestehenden Lipidstoffwechselstörung befragt. Demnach wiesen unter Berücksichtigung berichteter ärztlicher Diagnosen und gemessenem TC ≥ 190 mg/dl 65,1 % der Studienteilnehmer eine Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie auf, wobei keine Unterscheidung hinsichtlich einschlägiger Risikogruppen getroffen, sondern in Anlehnung an ESC anhand des TC-Levels ein erhöhtes Risiko attestiert wurde. In Anlehnung an ATPIII des NCEP ergab sich bei 20,3 % der Frauen und 17,9 % der Männer ein stark erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (TC ≥ 240 mg/dl). Während die Prävalenz mit dem Alter stetig anstieg, konnten zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebenszeitprävalenz festgestellt werden (vgl. Abbildung 12) (Scheidt-Nave et al. 2013). Diese Aussage wird durch das Faktenblatt zu Fettstoffwechselstörungen aus den Ergebnissen zur Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010" (GEDA 2010) bestätigt (RKI 2012).

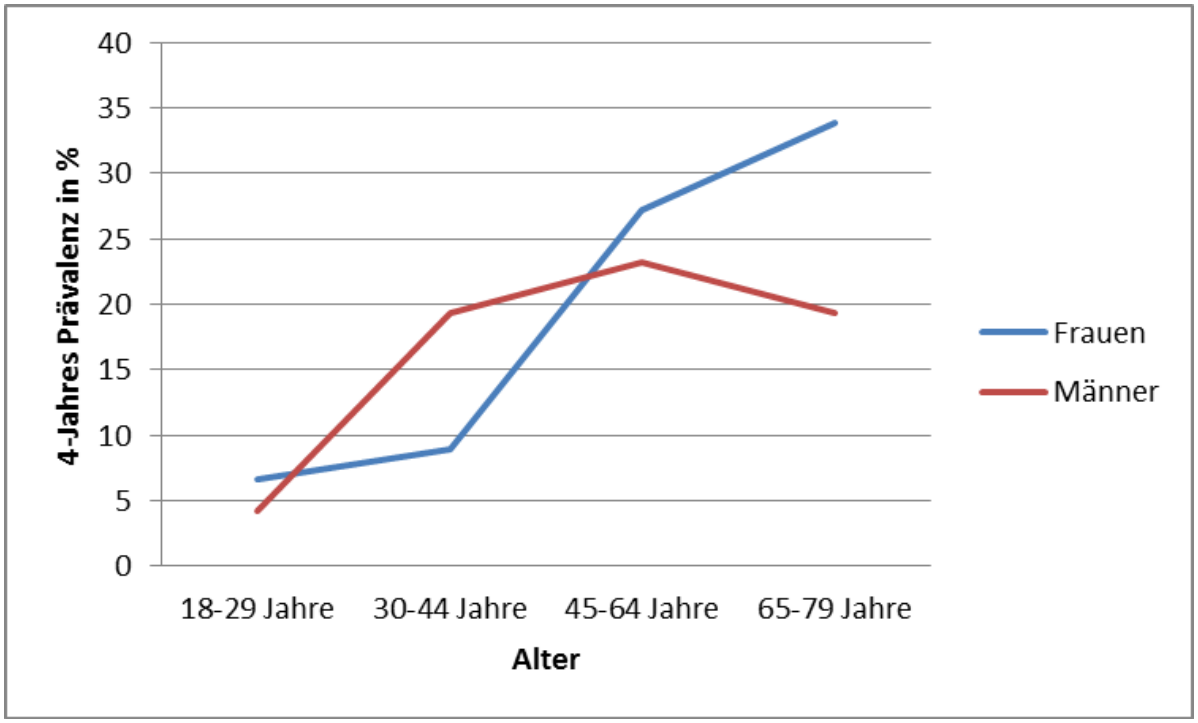

Abbildung 12: Anstieg der 4-Jahres-Prävalenz an Hochrisikopatienten (TC ≥ 240 mg/dl) mit Hypercholesterinämie mit zunehmendem Alter
Quelle: Abbildung erstellt anhand der Daten aus Scheidt-Nave et al. 2013, Tabelle 2

Die GEMCAS (German Metabolic and Cardiovascular Risk Project)-Studie untersuchte im Jahr 2005 bundesweit 1.511 Allgemeinarztpraxen (35.869 Patienten) für die Prävalenz behandelter / unbehandelter Dyslipidämie. Patienten in der Sekundärprävention, mit einem 10-Jahres Risiko > 20%, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (auf Basis von PROCAM), und / oder Patienten mit Diabetes wurden als Hochrisikopatienten definiert. Die Prävalenzschätzung der Dyslipidämie ergab einen Anteil von 76,4 % an allen

eingeschlossenen Patienten (n = 27.158). Die Dyslipidämie-Prävalenz bei Hochrisikopatienten lag bei ca. 13,3 % (n = 4774). Der Anteil an behandelten Dyslipidämien stieg mit dem Alter von 22,2 % (21 – 30 Jährige) auf 47,7 % (81 – 90-Jährige) an (siehe Abbildung 13). Lediglich 12,2 % der Dyslipidämie-Hochrisikopatienten galten im Mittel als kontrolliert, d. h. ihre LDL-C- und TC-Werte lagen unter 100 mg/dl bzw. 175 mg/dl, wobei der Anteil an kontrollierten Patienten mit dem Alter anstieg (Steinhagen-Thiessen et al. 2008).

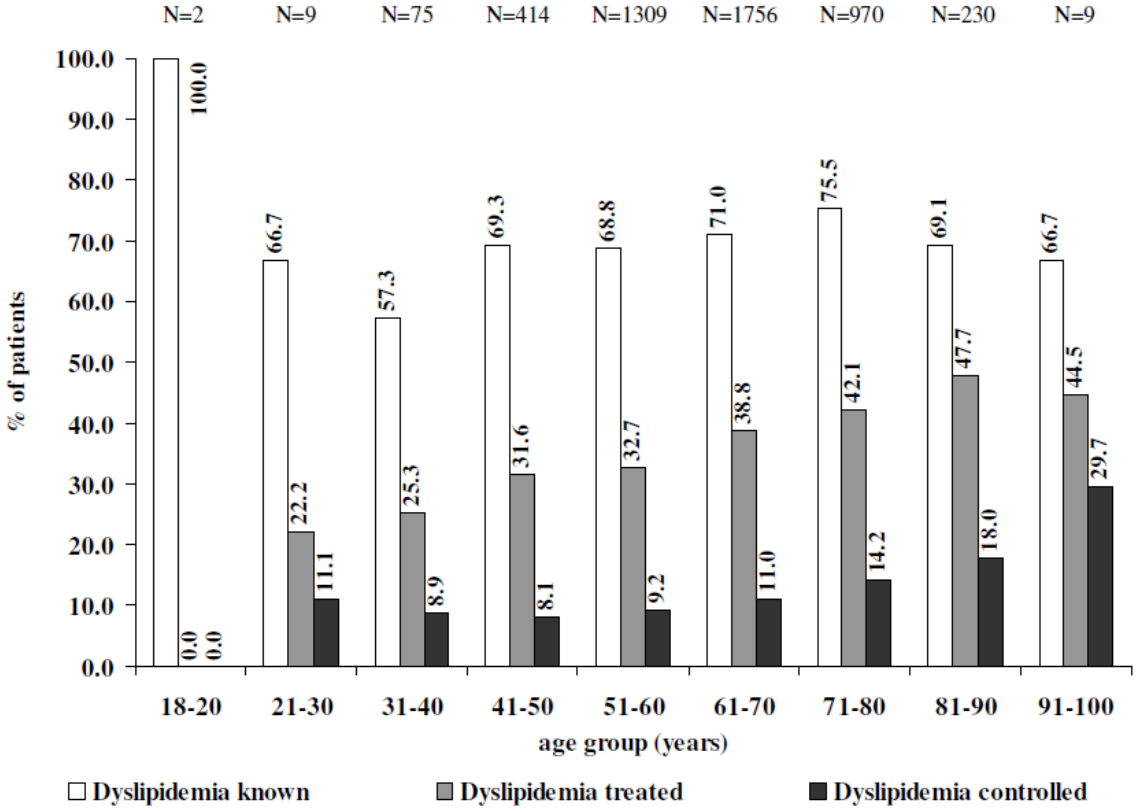

Abbildung 13: Dyslipidämie- Prävalenz und Versorgung bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten innerhalb verschiedener Altersgruppen
Quelle: Steinhagen-Thiessen et al. 2008

Im Rahmen der EUROASPIRE I, II und III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events)-Studien wurden zeitliche Trends kardiovaskulärer Risikofaktoren (u. a. erhöhtes TC, Diabetes, Adipositas) bei KHK-Patienten (Sekundärprävention) untersucht. So konnte bei 94,3 % (EUROASPIRE I), 83,4 % (EUROASPIRE II) bzw. 48,1 % (EUROASPIRE III) der KHK-Patienten ein TC von ≥ 175 mg/dl nachgewiesen und somit eine Hypercholesterinämie bestätigt werden. Die Abnahme der Prävalenz während der Studien lässt sich u. a. durch einen Anstieg an Patienten erklären, die eine lipidsenkende Therapie erfuhren (35 %, 67,4 % bzw. 87 %), wobei die Behandlung nur bei 9,7 %, 20,6 % bzw. 55, 6% der Patienten zu einer Reduktion des TC-Werts < 175 mg/dl führte (Prugger et al. 2012).

Die CoRiMa (German Coronary Risk Management)-Studie untersuchte in den Jahren 1998 bis 2005 u.a. Primärpräventionspatienten mit Hypercholesterinämie. Von insgesamt 715.644 ausgewerteten ärztlichen Routinedokumentationen wurden 284.096 Patienten mit vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen und / oder Diabetes analysiert. Bei 61,5 % dieser Patienten wurde eine Hypercholesterinämie (definiert anhand TC-Werten von ≥ 190 mg/dl und / oder lipidsenkender Therapie) diagnostiziert. Hochrisikopatienten waren definiert als Patienten mit bestehender KHK und / oder Diabetes, dies wurde bei 39,2 % aller Patienten zusätzlich zum Vorliegen einer Hypercholesterinämie beobachtet. Weniger als 10 % der betrachteten Hochrisikopatienten mit verfügbaren LDL-C-Werten (n = 79.689) wiesen bei der Erstuntersuchung einen LDL-C-Wert unterhalb des empfohlenen Zielwertes (100 mg/dl) auf, bei der Zweituntersuchung stieg der Anteil auf 14 % an (Geller et al. 2007). Die Patientenbewertung am letzten Dokumentationstag zeigte, dass 20 % der Patienten weiterhin ein hohes kardiovaskuläres 10-Jahresrisiko (> 20 % auf Basis des Framingham-Scores) aufwiesen. Eine hypothetische Betrachtung dieser Patienten führte zu dem Ergebnis, dass der Anteil von 20 % Hochrisikopatienten auf 4,6 % reduziert werden könnte, würde man die LDL-C-Werte therapeutisch in den empfohlenen Zielwertbereich senken (Geller et al. 2007).

Aus den 8-Jahres Ergebnissen der MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)-Studie, welche 1.074 Männer und 1.013 Frauen im Alter von 45 bis 64 Jahren in die Untersuchung einschloss, konnte eine Prävalenz für Hypercholesterinämie von 36,5 % für Männer und 15,9 % für Frauen errechnet werden (Keil et al. 1998). Leider wurde auch hier keine Information zum kardiovaskulären Risiko der Studienteilnehmer berichtet.

Die DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment)-Studie untersuchte u. a. die Prävalenz für Dyslipidämie in der Primärprävention in Deutschland. Dafür wurden die Lipidwerte von 6.815 Patienten untersucht und mittels der NCEP-Kriterien bezüglich der Prävalenz einer Dyslipidämie ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass 4.086 Patienten nachweislich eine Dyslipidämie aufwiesen, was einer Prävalenz von ca. 60 % entspricht. Von diesen Patienten fielen wiederrum 52,2% in die Kategorie der Hochrisikopatienten (NCEP-III). Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten sich in der Hochrisikokategorie, durch einen stark erhöhten Anteil an männlichen Patienten (Böhler et al. 2007). Auf Basis des PROCAM- bzw. des Framingham-Scores wurden ähnliche Dyslipidämie-Prävalenzraten von 57 % bzw. 54,3 % festgestellt.

Assmann et al. betrachteten 52.848 Hypercholesterinämie-Patienten hinsichtlich ihres Therapiestatus in Deutschland über einen Zeitraum von neun Monaten. Dabei zeigte sich, dass 53 % der untersuchten Patienten der Hochrisikokategorie zuzuordnen waren. Die Gruppe der Hochrisikopatienten setzte sich aus Patienten in der Sekundärprävention (23.202 Patienten) und der Primärprävention (29.646 Patienten) zusammen, die ein Risiko von > 20% nach dem PROCAM-Score (Prospective Cardiovascular Münster (Study)) hatten, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (5.011 Patienten). Weiterhin konnte bestätigt werden, dass viele Patienten ihre LDL-C-Zielwerte trotz einer Statintherapie

nicht erreichen. So konnten gerade einmal 16 % aller behandelten Patienten die LDL-C-Zielwerte von < 100mg/dl erreichen (Assmann et al. 2006).

In Deutschland ist eine medikamentöse lipidsenkende Therapie entsprechend der gültigen Arzneimittelrichtlinie nur bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten angezeigt (G-BA 2015c). Der Großteil der Patienten, bei denen entsprechend dieser Vorgaben eine lipidsenkende Therapie indiziert ist (kardiovaskuläres Risiko > 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre), werden allerdings nicht behandelt (Michailov 2015). In dieser Gruppe nimmt der Anteil der nicht therapierten Patienten mit steigenden LDL-C Werten zu. Während im LDL-C Intervall ≥ 100 bis < 130 mg/dl nur 9 % nicht therapiert wurden, stieg der Anteil auf 36 % bei Patienten im LDL-C-Intervall ≥ 190 mg/dl an. Ähnliche Auswertungen wurden im Rahmen der DETECT-Studie berichtet: lediglich 27 % der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (dies entspricht 40,7 % der diagnostizierten Patienten) wurden mit lipidsenkenden Mitteln versorgt (Böhler et al. 2007). Für viele Personen in der Bevölkerung wird eine gesicherte Diagnose durch den Arzt noch nicht gestellt (Scheidt-Nave et al. 2013), daher ist von einer hohen Dunkelziffer hinsichtlich Prävalenz auszugehen.

Familiäre Hypercholesterinämie

Die FH wird unterteilt in die heterozygote (HeFH) und die homozygote (HoFH) Form. Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:500 bis 1:137 Personen weltweit ist die HeFH eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen (Benn et al. 2012; Nordestgaard et al. 2013), während die HoFH mit einer Prävalenz von ca. 1:1.000.000 Personen weltweit extrem selten ist (Rader et al. 2003; Reiner et al. 2011). Die HoFH wird in Modul 3C ausführlich dargestellt. Der große Schätzkorridor basiert vermutlich auf den verschiedenen Erfassungsmethoden, die von klinischen Registern über Schätzung anhand der Hardy-Weinberg Gleichung bis hin zu Diagnosen anhand der Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)- bzw. Simon Broome-Kriterien reichen (Benn et al. 2012). Schätzungen zufolge werden in den meisten Ländern weniger als ein Prozent der Patienten diagnostiziert (Nordestgaard et al. 2013).

2012/2013 wurde die EUROASPIRE IV durchgeführt, diesmal waren u. a. 493 Patienten aus der Region Würzburg Teil der Studie, die hinsichtlich ihres Risikos für eine HeFH untersucht wurden. Die altersstandardisierte Prävalenz der potenziellen familiären Hypercholesterinämie, geschätzt anhand einer modifizierten Version der Kriterien des MedPed/WHO Algorithmus und der Diagnosekriterien des DLCN, lag für Deutschland bei 3,5 % (95 % KI [1,8 %; 5,1 %]). Die Prävalenzen über die 24 teilnehmenden europäischen Länder wiesen eine große Spannbreite auf, jedoch konnte eine inverse Korrelation von Prävalenz und Alter festgestellt werden, und es waren signifikant mehr Frauen als Männer betroffen (Backer et al. 2015).

Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie auf Basis öffentlich zugänglicher Literatur

Nur wenige populationsbezogene Studien beschreiben die Inzidenz verschiedener Manifestationsformen der Atherosklerose, wie KHK oder MI, welche auf eine Hypercholesterinämie zurückzuführen sind. (vgl. Tabelle 3-G).

Tabelle 3-G: Studien zur Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie in Deutschland

Studie (Publikation)	**Teilnehmerzahl und Patienten-charakteristika**	**Methodik / Qualität der Datenerhebung**	**Berichtete Daten**	**Prävalenz/ Inzidenz**	**Risikogruppen**
PROCAM-Studie (Assmann et al. 1996)	19.698 Patienten der Primärprävention zwischen 16 und 65 Jahren mit Beschränkung der Analyse auf männliche Personen im Alter von 40 - 64 Jahren	Teilnehmer an der Prospective Cardiovascular Münster Study	Inzidenz der KHK infolge LDL-C > 195 mg/dl und HDL-C < 35 mg/dl	Inzidenz der KHK: 292 pro 1000 Personen innerhalb von 6 Jahren	Patienten mit LDL-C > 195 mg/dl und HDL-C < 35 mg/dl
GRIPS-Studie (Cremer et al. 1997)	5.790 männliche Patienten der Primärprävention im Alter von 40 bis 59 Jahre ohne atherosklerotische Vorerkrankung; 10 Jahre Nachverfolgung	Teilnehmer der Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study, Labortests zu Lipoproteinen	Inzidenz eines MI infolge LDL-C ≥ 4,4 mmol/l	Inzidenz eines MI: 13,2 % KI: [7,4; 23,6]	Patienten mit LDL-C ≥ 4,4 mmol/l

C: Cholesterin; GRIPS: Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study; HDL: high density lipoprotein; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: 95 %-Konfidenzintervall; LDL: low density lipoprotein; MI: Myokardinfarkt; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster Study;

Die PROCAM-Studie wurde im Jahr 1979 initiiert. Untersuchungsgegenstand war die Inzidenz der KHK bei 19.698 Personen im Alter zwischen 16 und 65 Jahren über einen Zeitraum von sechs Jahren. Die Analyse beschränkt sich ausschließlich auf Männer im Alter von 40 bis 64 Jahren. Für diese Personengruppe ergab die Studie eine Inzidenz von bis zu 292 pro 1000 Personen bei LDL-Werten > 195 mg/dl in Kombination mit HDL-C Werten < 35 mg/dl (Assmann et al. 1996).

Die GRIPS (Göttingen Risk Incidence and Prevalence)-Studie untersuchte über einen Zeitraum von 10 Jahren (Studienbeginn 1982) die Vorhersagekraft des LDL-C auf die Inzidenz der KHK und besonders des MI (Cremer et al. 1997). Die Studienpopulation umfasste 5.790 Männer im Alter von 40 bis 59 Jahren ohne atherosklerotische Vorerkrankung. Dabei bestätigten die Ergebnisse, dass das LDL-C die höchste Aussagekraft hinsichtlich der Prädiktion des kardiovaskulären Risikos aufweist (Cremer et al. 1997).

Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie auf Basis deutscher Versorgungsdaten

Um dem Mangel an öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zur validen Schätzung der Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie in Deutschland zu begegnen, wurden im Rahmen einer nicht-interventionellen Datenbankstudie aus Daten des IMS® Disease Analyzers die Prävalenz und Inzidenz für diese Patientengruppe anhand von aktuellen Verschreibungsdaten (Amgen GmbH 2014) ermittelt. Dabei wurden 873 Praxen mit 1.108 Ärzten, sowohl Allgemeinmedizinern als auch Fachärzten, aus einem Panel von 2.500 Praxen ausgewählt. Es wurden männliche und weibliche erwachsene Patienten ab 20 Jahren mit einer ICD-10 Diagnose für primäre Hypercholesterinämie (E78.0) oder gemischter Dyslipidämie (E78.2, E78.4, E78.5, E78.8 und E78.9) eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt worden waren (Statine, Ezetimib, Fibrate und Anionenaustauscher in Mono- oder Kombinationstherapie). Der Beobachtungszeitraum umfasste Januar 2011 - Dezember 2013. Das Ergebnis wurde anschließend auf die erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet, wobei unter Berücksichtigung eines Arztwechsels von 20,4 % bei Hausärzten und 3 % bei Fachärzten auf die insgesamt 58.658 behandelnden Ärzte in Deutschland extrapoliert wurde. Auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamts, dass im Jahr 2011 65.580.395, im Jahr 2012 65.863.615 und im Jahr 2013 66.131.023 Personen im Alter ab 20 Jahren in Deutschland ansässig waren, ergeben sich die in Tabelle 3-**H** dargestellten Schätzer für Prävalenz und Inzidenz.

Tabelle 3-H: Prävalenz und Inzidenz von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in der Hochrisikokategorie entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie der Patientendaten von 2011 bis 2013 (erwachsene Bevölkerung ab 20 Jahren)

	Schätzer für Prävalenz [95 %-KI]	Schätzer für Inzidenz [95 %-KI]
2011	7.226.002 KI [7.221.034; 7.230.973]	1.301.041 KI [1.298.829; 1.303.256]
2012	6.761.976 KI [6.757.149; 6.766.806]	1.004.861 KI [1.002.913; 1.006.813]
2013	6.664.200 KI [6.659.403; 6.669.000]	960.237 KI [958.332; 962.146]
Quelle: (Amgen GmbH 2014) KI: Konfidenzintervall		

Bei der nicht-interventionellen Datenbankstudie handelt es sich um die Auswertung von Patienten mit eindeutiger klinischer Diagnose einer primären Hypercholesterinämie, die mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt wurden und deshalb entsprechend der aktuellen Arzneimittelrichtlinie als Hochrisikopatienten (> 20 % Risiko für ein kardiovaskuläres

Ereignis innerhalb der nächsten 10 Jahre oder Sekundärprävention) einzustufen waren (G-BA 2015c).

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.

Angaben zur zukünftigen Prävalenz und Inzidenz von Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie in Deutschland lassen sich aus der öffentlich verfügbaren Literatur und epidemiologischen Übersichten nur beschränkt ableiten. Ein direkter Vergleich der beiden letzten retrospektiven bundesweiten Datenerhebungen zur Prävalenz der Hypercholesterinämie bei Erwachsenen in Deutschland, dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) und DEGS1, ist aufgrund unterschiedlich gesetzter Grenzwerte für TC (190 bzw. 200 mg/dl; 240 bzw. 250 mg/dl), anhand derer primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie in den Studien definiert werden, nicht möglich. Laut BGS98 wiesen im Jahr 1998 72,6 % der Männer und 74,9 % der Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren TC-Werte von 200 mg/dl und darüber auf; 32,2 % der Männer und 34,9 % der Frauen hatten Werte von 250 mg/dl und höher. Aufgrund der in DEGS1 beobachteten Prävalenz (65,1 % mit TC-Werten >190 mg/dl) lässt sich somit im Zeitverlauf ein Rückgang der Prävalenz vermuten (Scheidt-Nave et al. 2013).

Zur weiteren Ableitung der Prävalenz wurde außerdem auf Daten der Studie GEDA 2012 des RKI zurückgegriffen. Die GEDA 2012-Studie bildet die Lebenszeitprävalenz erhöhter Lipidwerte bei Frauen und Männern in den Jahren 2003, 2009, 2010 und 2012 ab. Die Ergebnisse zeigen, dass der Anteil der Personen mit Diagnose einer primären Hypercholesterinämie oder Dyslipidämie in der medizinischen Anamnese über den Zeitverlauf im Wesentlichen stabil und unabhängig vom Geschlecht ist. Wird dagegen die Altersstruktur der erwachsenen Bevölkerung für die einzelnen Jahre durch Altersstandardisierung konstant gehalten, zeigt sich bei Frauen und Männern eine Verringerung in der Prävalenz erhöhter Lipidwerte. Dies deutet auf einen Rückgang von diagnostizierten Lipidstoffwechselstörungen seit 2003 hin. Da die GEDA-Studie jedoch allgemein erhöhte Blutfett- oder Cholesterinwerte in der Patientenhistorie erfragt und daraus eine diagnostizierte Lipidstoffwechselstörung ableitet, werden ausschließlich Personen identifiziert, die Kenntnis von ihrer Erkrankung haben. Zudem ist anhand der vorliegenden Daten keine Aussage darüber möglich, ob Lipidstoffwechselstörungen tatsächlich zurückgegangen sind oder sich möglicherweise nur das Bewusstsein dafür in der Bevölkerung verändert hat (RKI 2014).

Diese Überlegungen zur Abschätzung zukünftiger Entwicklungen sind jedoch – angesichts der für die nächsten Jahre prognostizierten demographischen Entwicklung – mit Vorbehalt zu betrachten. Laut der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes führt der stetige Bevölkerungsrückgang in den nächsten Jahren zu gravierenden Verschiebungen in der Altersstruktur. Den Hochrechnungen zufolge steigt das Durchschnittsalter der Bevölkerung kontinuierlich an (Statistisches Bundesamt 2009). Ob sich

damit aufgrund der Altersabhängigkeit der Erkrankung auch auf eine zunehmende Prävalenz der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie in den nächsten Jahren schließen lässt oder die Prävalenz, wie in der GEDA-Studie gezeigt, dennoch konstant bleibt, kann nicht abgeleitet werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Indikation A: Ergänzende Therapie mit Evolocumab(Repatha®)	912.040 KI [910.656; 913.424]	826.011 KI [824.694; 827.328]
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®) für die ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie	826.069 KI [825.520; 826.614]	748.149 KI [747.627 ; 748.668]
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®) für die ZVT LDL-C-Apherese	85.971 KI [85.426; 86.519]	77.862 KI [77.343; 78.384]
KI = 95%-Konfidenzintervall		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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.

Ausgehend vom Zensus zum Stichtag 9.5.2011 des statistischen Bundesamts leben momentan ca. 80.219.695 Menschen in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2014a).

Tabelle 3-I: Altersverteilung in Deutschland gemäß Zensus 2011

Altersgruppe	**Männer**	**Frauen**	**Gesamt**
unter 3 Jahre	1.018.505	966.018	1.984.523
3 bis unter 6 Jahre	1.041.011	984.172	2.025.183
6 bis unter 15 Jahre	3.485.685	3.309.900	6.795.585
15 bis unter 18 Jahre	1.195.380	1.133.681	2.329.061
18 bis unter 25 Jahre	3.325.707	3.194.751	6.520.458
25 bis unter 30 Jahre	2.455.885	2.416.648	4.872.533
30 bis unter 40 Jahre	4.763.360	4.731.444	9.494.804
40 bis unter 50 Jahre	6.756.735	6.594.133	13.350.868
50 bis unter 65 Jahre	8.081.342	8.247.217	16.328.559
65 bis unter 75 Jahre	4.246.483	4.788.107	9.034.590
75 Jahre und mehr	2.775.848	4.707.683	7.483.531
Insgesamt	39.145.941	41.073.754	80.219.695

Für die Berechnung der Zielpopulation sind lediglich erwachsene Personen (über 18 Jahre) relevant, da Evolocumab (Repatha®) nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen ist (HoFH stellt eine Ausnahme dar und wird in Modul 3C behandelt) Die Gesamtzahl beläuft sich damit auf 34.679.983 erwachsene Frauen und 32.405.360 erwachsene Männer.

Weiterhin ist bei der Berechnung der Zielpopulation der Anteil der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten zu berücksichtigen. In der deutschen Bevölkerung waren im Jahr 2011 ca. 69.803.000 Personen, bzw. 87 % der Gesamtbevölkerung, gesetzlich krankenversichert (Mitglieder und familienversicherte Angehörige) (BMG 2012).

Die Berechnung der in Tabelle 3-1 dargestellten Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation basiert auf Verschreibungsdaten der unter Abschnitt 3.2.3 vorgestellten nicht-interventionellen Datenbankstudie. Laut dem IMS® Disease Analyzer waren im Untersuchungsjahr 2013 24.724 der 27.299 Patienten mit Diagnose primäre Hypercholesterinämie gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht 90,57 % und stimmt damit in etwa mit dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland aus dem Jahr 2013 in Höhe von 90 % (WIdO 2013) überein, was die Validität der Datenquelle stützt.

Zur Berechnung der relevanten Zielpopulation aus dem IMS® Disease Analyzer wurden die Verschreibungen von insgesamt 1.026 Allgemeinmedizinern im Jahr 2013 betrachtet. Weitere Facharztgruppen wurden dabei aufgrund potenzieller Mehrfachnennungen von Patienten ausgeschlossen. Der IMS® Disease Analyzer erfasst die Daten von mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzten (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen anonymisierten Patientenakten. Die IMS® Disease Analyzer-Daten zeigen eine sehr hohe Datenvalidität auch im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Daten und sind daher für die Herleitung der Zielpopulation geeignet (Becher et al. 2009). Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum die Daten von 138.528 Patienten mit diagnostizierter primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie erhoben und sowohl auf die Gesamtheit der in Deutschland lebenden Bevölkerung als auch auf die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten hochgerechnet.

Gemäß Zulassung kommen im Indikationsgebiet A für eine Behandlung mit Evolocumab (Repatha®) Hochrisikopatienten mit der gesicherten Diagnose primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie infrage, deren LDL-C-Spiegel trotz bestehender maximal tolerierbarer Statin-Dosis nicht auf Ziel sind. Das Unterschreiten des LDL-C-Wertes von 100 mg/dl gilt nach der AkdÄ-Leitlinie als Ziel für Patienten mit besonders hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. mit akutem Koronarsyndrom, Atherosklerose in mehreren Stromgebieten, Vorliegen von mehreren Hochrisikofaktoren, KHK + eingeschränkte Nierenfunktion) (AkdÄ 2012). Das Wirkungsprofil und die klinische Erfahrung in der Therapie mit Evolocumab (Repatha®) zeigen eine konsistente und starke Wirksamkeit, unabhängig von dem betrachteten Patientenkollektiv. Damit wird für die Herleitung der Zielpopulation aus der nicht-interventionellen Datenbankstudie ohne Einschränkung die Gesamtheit aller erfassten Patienten ab 20 Jahren betrachtet. Für die Praxis kann daher die in Abbildung 14 dargestellte Größe der Zielpopulation als eine valide Schätzung angenommen werden[1]:

[1] Etwaige Abweichungen in der Herleitung der Zielpopulation um einen Patienten sind auf Rundungsfehler zurückzuführen und werden folgend nicht weiter kommentiert.

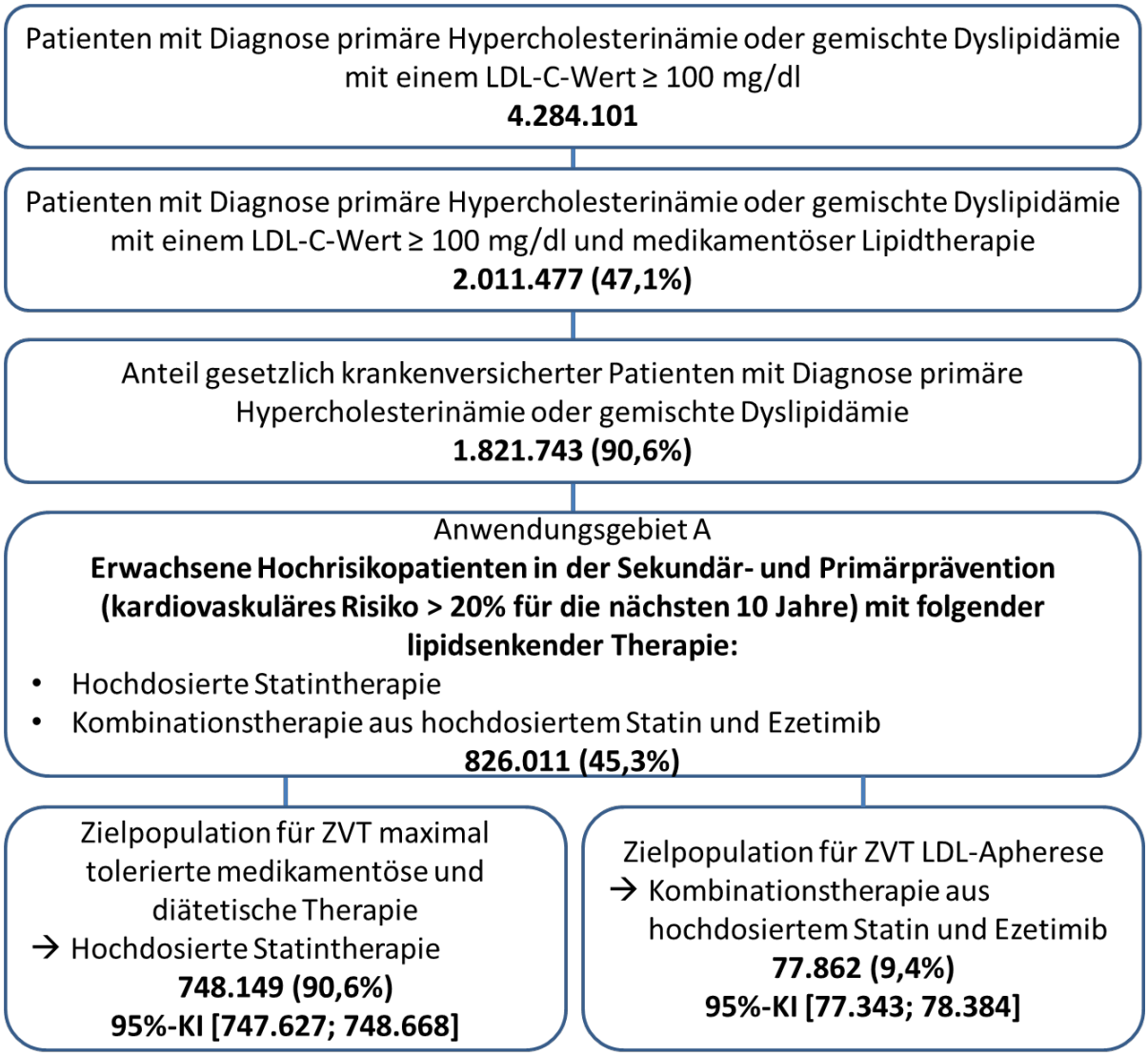

Abbildung 14: Herleitung der GKV-Zielpopulation für Hochrisikopatienten der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse (Anwendungsgebiet A)
Quelle: Eigene Berechnung (Amgen GmbH 2014)

Laut IMS® Disease Analyzer wurden im Jahr 2013 von allen erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie (LDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl (n = 4.284.101)) 47,1 % (n = 2.001.477) medikamentös behandelt. Somit bilden unter Berücksichtigung des Anteils von 90,57 % in der GKV in Deutschland 1.821.743 Patienten die Grundgesamtheit der Zielpopulation:

- Hochrisikopatienten in der Primärprävention, mit einem kardiovaskulären Risiko > 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre ein Ereignis zu erleiden
- Sekundärpräventionspatienten, die aufgrund des erlittenen kardiovaskulären Ereignisses per se als Hochrisikopatienten gelten

Anhand der Verordnungshäufigkeit einer hochdosierten Statintherapie und einer Kombinationstherapie aus hochdosiertem Statin und Ezetimib können alle Hochrisikopatienten in der Primär- und Sekundärprävention identifiziert werden. Eine Hochdosis-Statintherapie wurde dabei über Simvastatin ≥ 40 mg qd oder andere Statine in äquivalenter Dosierung (siehe Modul 3.2.2 A) definiert. Zöge man eine konservativere Definition der Hochdosis-Statintherapie heran, wären die berichteten Schätzer für Prävalenz und Inzidenz reduziert, weshalb die dargestellten Patientenzahlen in diesem Fall eine Überschätzung der Zielpopulation darstellen. Die durchgeführten Berechnungen ergeben, dass insgesamt 826.011 Patienten (95 %-KI [824.694; 827.328]) das Hochrisikosegment bilden. Dies entspricht einem Anteil von 45,3 % aller Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in der GKV (Amgen GmbH 2014). Teilt man diese Population auf die beiden ZVTs auf, ergibt sich für die ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie“ eine Zielpopulation von 748.149 Patienten (95 %-KI [747.627; 748.668]) unter Therapie mit einem hochdosierten Statin, was 90,6 % der Gesamtzielpopulation entspricht. Für die ZVT „LDL-Apherese“ ergibt sich eine Zielpopulation von 77.862 Patienten (95 %-KI [77.343; 78.384]) unter Kombinationstherapie mit einem hochdosierten Statin und Ezetimib, was 9,4 % der Gesamtzielpopulation entspricht.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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**
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®)	Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen (ZVT maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie)	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	748.149 KI [747.627 ; 748.668]
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®)	Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (ZVT LDL-C-Apherese)	kein Zusatznutzen belegt	77.862 KI [77.343; 78.384]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aufgrund des Mangels an öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zur validen Schätzung der Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie in Deutschland, wurden im Rahmen einer nicht-interventionellen Datenbankstudie auf Basis von Daten des IMS® Disease Analyzer die Prävalenz und Inzidenz für diese Patientengruppe anhand aktueller Versorgungsdaten ermittelt. Hieraus ergab sich, dass insgesamt 826.011 Patienten (95 %-KI [824.694; 827.328]) das Hochrisikosegment bilden. Teilt man diese Population nun auf die beiden ZVTs auf, so ergibt sich für die ZVT „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie“ die Zielpopulation von 748.149 Patienten (95 %-KI [747.627; 748.668]) und für die ZVT „LDL-Apherese“ ergibt sich aus den Patienten eine Zielpopulation von 77.862 Patienten (95 %-KI [77.343; 78.384]).

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.

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zu Lipidstoffwechselstörungen. Es wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 17.06.2015 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie liefern, in folgenden Leitliniendatenbanken:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (http://www.awmf.org/)
- Leitlinien-Informations- und Recherchedienst des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (http://www.leitlinien.de/).

Suchbegriffe waren „primäre Hypercholesterinämie“, „Dyslipidämie, „Fettstoffwechselstörungen“ und „Lipidstoffwechselstörungen“. Die relevanten Informationen stammen aus den deutschen Leitlinien der AkdÄ.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 17.06.2015 bis 24.07.2015 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „familiäre / nicht-familiäre Hypercholesterinämie“, „heterozygote familiäre Hypercholesterinämie“, „gemischte Dyslipidämie“ oder „kardiovaskuläres Risiko“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

• Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung,

• Medikamentöse Therapie der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie

• Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Die Daten zur Epidemiologie wurden am 17.06.2015 auf den Internetseiten des RKI (www.rki.de) und der Internetseite des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) recherchiert. Weiterhin wurden verschiedene Veröffentlichungen zu den deutschen Studien DEGS1 (Scheidt-Nave et al. 2013), GEMCAS (Steinhagen-Thiessen et al. 2008), EUROASPIRE I, II und III (Prugger et al. 2012), CoRiMa (Geller et al. 2007), MONICA (Keil et al. 1998), DETECT (Böhler et al. 2007) und von Assmann et al. (Assmann et al. 2006) herangezogen.

Ergänzend hierzu wurde am 22.06.2015 eine Recherche in den Suchmaschinen Google und Google Scholar sowie in der Literaturdatenbank MEDLINE (Suchoberfläche PubMed) durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden dabei „prevalence“, „incidence“+„hypercholesteraemia“ bzw. „hypercholesteremia“ und „dyslipidemia“ bzw. „dislipidaemia“ verwendet. Die Recherche wurde nicht systematisch durchgeführt. Treffer wurden online gescreent.

Aufgrund der schwierigen Datenlage bei öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz wurde eine nicht-interventionelle Datenbankstudie auf Basis des IMS® Disease Analyzers herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P. et al. 2003. *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.* Nature genetics 34 (2), S. 154–156.
2. AbZ Pharma 2013. *Fachinformation Fenofibrat AbZ 100 mg Hartkapseln: Januar 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
3. Adiels M., Olofsson S.-O., Taskinen M.-R. und Boren J. 2008. *Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 28 (7), S. 1225–1236.
4. Akram O. N., Bernier A., Petrides F., Wong G. und Lambert G. 2010. *Beyond LDL Cholesterol, a New Role for PCSK9.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 30 (7), S. 1279–1281.

5. Ali Y. S., Linton M. F. und Fazio S. 2008. *Targeting cardiovascular risk in patients with diabetes: management of dyslipidemia.* Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity 15 (2), S. 142–146.
6. American Diabetes Association (ADA) 2003. *Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes.* Diabetes care 26 (Suppl. 1), S. 583–586.
7. American Diabetes Association (ADA) 2013. *Standards of medical care in diabetes - 2013.* Diabetes care 36 Suppl 1, S. 11–66.
8. Amgen GmbH 2014. *Amgen GmbH: IMS® Disease Analyzer Versorgungsrealität der Hypercholesterinämie. Data on file.*
9. Amgen GmbH 2015a. *Anonymisierte real-life Daten aus dem IMS® Disease Analyzer. Data on file.*
10. Amgen GmbH 2015b. *Anonymisierte real-life Daten aus dem IMS® Disease Analyzer zu Begleitdiagnosen bei Hypercholesterinämie. Data on file.*
11. Amgen GmbH 2015c. *Anonymisierte real-life Daten aus dem IMS® Disease Analyzer zu Hypercholesterinämie: Prävalenz von Begleitdiagnosen. Data on file.*
12. Amgen Inc 2014a. *Studienbericht zu Studie 20110109 (DESCARTES). Data on file.*
13. Amgen Inc 2014b. *Studienbericht zu Studie 20110115 (LAPLACE-2). Data on file.*
14. Anderson K. M., Castelli W. P. und Levy D. 1987. *Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study.* JAMA 257 (16), S. 2176–2180.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014. *Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK. Langfassung.* Verfügbar unter: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html, abgerufen am: 09.12.2014.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen: Therapieempfehlungen. Band 39, 3. Auflage.* Triple MPR Group GmbH, Bonn.
17. Assmann G., Benecke H., Neiss A., Cullen P., Schulte H. und Bestehorn K. 2006. *Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterolemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events Including Physicians' Experience and Evaluation).* European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology 13 (5), S. 776–783.
18. Assmann G., Cullen P. und Schulte H. 2002. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study.* Circulation 105 (3), S. 310–315.

19. Assmann G., Schulte H., Cullen P. und Seedorf U. 2007. *Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study.* European journal of clinical investigation 37 (12), S. 925–932.

20. Assmann G., Schulte H., Eckardstein A. von und Huang Y. 1996. *High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport.* Atherosclerosis 124 Suppl, S. S11-20.

21. Austin M. A., Hutter C. M., Zimmern R. L. und Humphries S. E. 2004a. *Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review.* American Journal of Epidemiology 160 (5), S. 421–429.

22. Austin M. A., Hutter C. M., Zimmern R. L. und Humphries S. E. 2004b. *Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review.* American Journal of Epidemiology 160 (5), S. 407–420.

23. Backer G. de, Besseling J., Chapman J. et al. 2015. *Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology.* Atherosclerosis 241 (1), S. 169–175.

24. Ballantyne C. M., Houri J., Notarbartolo A. et al. 2003. *Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial.* Circulation 107 (19), S. 2409–2415.

25. Ballantyne C. M., Weiss R., Moccetti T. et al. 2007. *Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study).* The American Journal of Cardiology 99 (5), S. 673–680.

26. Bambauer R., Bambauer C., Lehmann B., Latza R. und Schiel R. 2012. *LDL-apheresis: technical and clinical aspects.* TheScientificWorldJournal 2012, S. 314283.

27. Bays H. E., Neff D., Tomassini J. E. und Tershakovec A. M. 2008. *Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond.* Expert review of cardiovascular therapy 6 (4), S. 447–470.

28. Becher H., Kostev K. und Schroder-Bernhardi D. 2009. *Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies.* International journal of clinical pharmacology and therapeutics 47 (10), S. 617–626.

29. Benn M., Watts G. F., Tybjaerg-Hansen A. und Nordestgaard B. G. 2012. *Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism 97 (11), S. 3956–3964.

30. Blüher M. und Stumvoll M. 2006. *Rolle von Muskulatur und Fettgewebe in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes.* Deutsche medizinische Wochenschrift 131 Suppl 8 (12), S. 231–235.

31. Boekholdt S. M., Hovingh G. K., Mora S. et al. 2014. *Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 64 (5), S. 485–494.

32. Böhler S., Scharnagl H., Freisinger F. et al. 2007. *Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany.* Atherosclerosis 190 (2), S. 397–407.

33. Bosch T. 2005. *Therapeutic apheresis--state of the art in the year 2005.* Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 9 (6), S. 459–468.

34. Briel M., Gonzalez-Ferreira I., Karanicolas P. J. et al. 2009. *Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis.* BMJ (Clinical Research Rdition) 338, S. b92.

35. Brown M. S. und Goldstein J. L. 1986. *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis.* Science 232 (4746), S. 34–47.

36. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand*: *Jahresdurchschnitt 2011*. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder__Versicherte/KM1_Jahresdurchschnitt_2011.pdf, abgerufen am: 04.08.2015.

37. Cannon C. P., Blazing M. A., Giugliano R. P. et al. 2015. *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.* The New England journal of medicine 372 (25), S. 2387–2397.

38. Cannon C. P., Steinberg B. A., Murphy S. A., Mega J. L. und Braunwald E. 2006. *Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 48 (3), S. 438–445.

39. Careskey H. E., Davis R. A., Alborn W. E., Troutt J. S., Cao G. und Konrad R. J. 2008. *Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.* J Lipid Res (Journal of Lipid Research) 49 (2), S. 394–398.

40. Castro-Orós I. De, Civeira F. und Pocovi M. 2010. *The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations.* The Application of Clinical Genetics 3, S. 53–64.

41. Castro-Orós I. De, Perez-Lopez J., Mateo-Gallego R. et al. 2014. *A genetic variant in the LDLR promoter is responsible for part of the LDL-cholesterol variability in primary hypercholesterolemia.* BMC Medical Genomics 7 (17), S. 1–8.

42. Chapman M. J., Ginsberg H. N., Amarenco P. et al. 2011. *Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management.* European heart journal 32 (11), S. 1345–1361.

43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (CTTC) 2005. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 366 (9493), S. 1267–1278.

44. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (CTTC) 2010. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.* Lancet 376 (9753), S. 1670–1681.

45. Citkowitz E. 2014. *Familial hypercholesterolemia*. Verfügbar unter: http://emedicine.medscape.com/article/121298-overview#showall, abgerufen am: 29.01.2015.

46. Citkowitz E. und Isley W. L. 2012a. *Polygenic hypercholesterolemia*. Verfügbar unter: http://emedicine.medscape.com/article/121424-overview, abgerufen am: 29.01.2015.

47. Citkowitz E. und Isley W. L. 2012b. *Polygenic Hypercholesterolemia Clinical Presentation*. Verfügbar unter: http://emedicine.medscape.com/article/121424-clinical#showall, abgerufen am: 29.01.2015.

48. Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N. et al. 2004. *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.* Lancet 364 (9435), S. 685–696.

49. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P. et al. 2003. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.* European heart journal 24 (11), S. 987–1003.

50. Cremer P., Nagel D., Mann H. et al. 1997. *Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men.* Atherosclerosis 129 (2), S. 221–230.

51. D'Agostino R. B. S., Vasan R. S., Pencina M. J. et al. 2008. *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study.* Circulation 117 (6), S. 743–753.

52. Daniels S. R., Gidding S. S. und Ferranti S. D. de 2011. *Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.* Journal of clinical lipidology 5 (3 Suppl), S. S30-7.

53. Davidson M. 2008. *A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome.* The American Journal of Cardiology 102 (12A), S. 19L-27L.

54. Davidson M. H., Maki K. C., Pearson T. A. et al. 2005. *Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation ProjecT Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations.* The American Journal of Cardiology 96 (4), S. 556–563.

55. Deedwania P., Barter P. J., Carmena R. et al. 2006. *Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome*: *analysis of the Treating to New Targets study.* Lancet 368 (9539), S. 919–928.

56. Defesche J. C., Lansberg P. J., Umans-Eckenhausen, Marina A W und Kastelein J. J. P. 2004. *Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia.* Semin Vasc Med (Seminars in Vascular Medicine) 4 (1), S. 59–65.

57. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2014. *Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft*. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2014/DuS_S2-14_DDG_S96-S99_Definition-Klassifikation-Diagnostik.pdf, abgerufen am: 04.08.2015.

58. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF (Lipid-Liga)) 2015. *Therapieoption: Lipid-Apherese*. Verfügbar unter: http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid=111, abgerufen am: 18.03.2015.

59. Donner M. G., Richter W. O. und Schwandt P. 1997. *Long term effect of LDL apheresis on coronary heart disease.* European journal of medical research 2 (6), S. 270–274.

60. Drazen J. M., Jarcho J. A., Morrissey S. und Curfman G. D. 2008. *Cholesterol lowering and ezetimibe.* The New England journal of medicine 358 (14), S. 1507–1508.

61. Fellström B. C., Jardine A. G., Schmieder R. E. et al. 2009. *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis.* The New England journal of medicine 360 (14), S. 1395–1407.

62. Food and Drug Administration (FDA) 2011a. *FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury*. Verfügbar unter: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm, abgerufen am: 04.08.2015.

63. Food and Drug Administration (FDA) 2011b. *FDA NEWS RELEASE*: *FDA announces new safety recommendations for high-dose simvastatin*. Verfügbar unter: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm258338.htm, abgerufen am: 29.01.2015.

64. Francis A. A. und Pierce G. N. 2011. *An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression.* Experimental and clinical cardiology 16 (3), S. 77–86.

65. Geiß H.-C. und Parhofer K. G. 2007. *II Dyslipoproteinämien*: *4 Primäre Dyslipoproteinämien - 4.3.5 Dyslipoproteinämien im Rahmen des metabolischen Syndroms*, in: Schwandt P. und Parhofer K. G. (Hrsg.), *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. *Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention*. Schattauer, S. 200–200.

66. Geller J. C., Cassens S., Brosz M. et al. 2007. *Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study.* European heart journal 28 (24), S. 3051–3058.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008. *Blutreinigungsverfahren zur Behandlung einer selten auftretenden Fettstoffwechselstörung wird GKV-Leistung*, Berlin.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib*: *Vom 17. Dezember 2009*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf, abgerufen am: 29.01.2015.

69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-011. Data on file*.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung*: *(Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/, abgerufen am: 13.07.2015.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015c. *Arzneimittel-Richtlinie - Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-374/AM-RL-III_Verordnungeinschraenkungen_2015-03-11.pdf, abgerufen am: 21.04.2015.

72. Genser B. und Marz W. 2006. *Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis.* Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 95 (8), S. 393–404.

73. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2015. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 für die 10/20/50/100 häufigsten Diagnosen (Fälle, Verweildauer, Anteile)*: *Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauerklassen, ICD10*. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=28654817&nummer=564&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=57569319, abgerufen am: 06.08.2015.

74. Goldberg A. C., Hopkins P. N., Toth P. P. 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 Suppl), S. S1-8.

75. Goldstein J. L. und Brown M. S. 1984. *Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol.* J Lipid Res (Journal of Lipid Research) 25 (13), S. 1450–1461.

76. Goldstein J. L. und Brown M. S. 1987. *Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis.* Circulation 76 (3), S. 504–507.

77. Goldstein J. L., Schrott H. G., Hazzard W. R., Bierman E. L. und Motulsky A. G. 1973. *Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia.* The Journal of clinical investigation 52 (7), S. 1544–1568.

78. Gould A. L., Davies G. M., Alemao E., Yin D. D. und Cook J. R. 2007. *Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials.* Clin Ther (Clinical Therapeutics) 29 (5), S. 778–794.

79. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. 2007. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth 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 journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology 14 Suppl 2 (28), S. 2375–2414.

80. Grundy S. M., Benjamin I. J., Burke G. L. et al. 1999. *Diabetes and Cardiovascular Disease*: *A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association.* Circulation 100 (10), S. 1134–1146.

81. Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz, C Noel Bairey et al. 2004. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 44 (3), S. 720–732.

82. Hamilton-Craig I. 2008. *Familial hypercholesterolaemia: walking time bombs and digging for gold.* Medicine Today 9 (1), S. 39–46.

83. Hansson G. K. 2005. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.* The New England journal of medicine 352 (16), S. 1685–1695.

84. Heart Protection Study Collaborative Group, Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P. und Peto R. 2002. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals*: *a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 360 (9326), S. 7–22.

85. Heiberg A. und Berg K. 1976. *The inheritance of hyperlipoproteinaemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds.* Clinical Genetics 9 (2), S. 203–233.

86. Heumann Pharma 2015. *Fachinformation Fenofibrat 200 Heumann 200mg Hartkapseln: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

87. Hill J. S., Hayden M. R., Frohlich J. und Pritchard P. H. 1991. *Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia.* Arteriosclerosis and Thrombosis 11 (2), S. 290–297.

88. Hofmann T. 2013. *Lipidapherese*: *Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, früher BUB-Richtlinie. Vortrag Falkensee 14.02.2013*. Verfügbar unter: http://www.blnp.de/fileadmin/download/2013-02-14_Dr._Hofmann_Lipidapherese.pdf, abgerufen am: 18.03.2015.

89. Hopkins P. N., Toth P. P., Ballantyne C. M. und Rader D. J. 2011. *Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.* Journal of clinical lipidology 5 (3 Suppl), S. S9-17.

90. Horton J. D., Cohen J. C. und Hobbs H. H. 2009. *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism.* J Lipid Res (Journal of Lipid Research) 50 (Suppl), S. S172-7.

91. Ibrahim R. B. und Balogun R. A. 2013. *Medications and therapeutic apheresis procedures: are we doing our best?* Journal of clinical apheresis 28 (1), S. 73–77.

92. Jones P. H., Davidson M. H., Stein E. A. et al. 2003. *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial).* The American Journal of Cardiology 92 (2), S. 152–160.

93. Josan K., Majumdar S. R. und McAlister F. A. 2008. *The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials.* CMAJ : Canadian Medical Association journal 178 (5), S. 576–584.

94. Kearney P. M., Blackwell L., Collins R. et al. 2008. *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.* Lancet 371 (9607), S. 117–125.

95. Keevil J. G., Cullen M. W., Gangnon R., McBride P. E. und Stein J. H. 2007. *Implications of cardiac risk and low-density lipoprotein cholesterol distributions in the United States for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: data from National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2002.* Circulation 115 (11), S. 1363–1370.

96. Keil U., Fitzgerald A. P., Gohlke H., Wellmann J. und Hense H.-W. 2005. *Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen*: *Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention.* Deutsches Ärzteblatt 102 (25), S. A1808-A1812.

97. Keil U., Liese A. D., Hense H. W. et al. 1998. *Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases.* European heart journal 19 (8), S. 1197–1207.

98. Khan H. A. 2007. *Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients.* Acta diabetologica 44 (4), S. 193–200.

99. Klose G., Laufs U., Marz W. und Windler E. 2014. *Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment.* Deutsches Arzteblatt international 111 (31-32), S. 523–529.

100. Koenig W., Marx N., Thiery J. und Klose G. 2012. *Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien*: *ESC/EAS/DGK Pocket-Leitlinien.* Verfügbar unter: http://leitlinien.dgk.org/2012/diagnostik-und-therapie-der-dyslipidamien/, abgerufen am: 29.01.2015.

101. Lane D. M., McConathy W. J., Laughlin L. O. et al. 1995. *Selective removal of plasma low density lipoprotein with the HELP system: biweekly versus weekly therapy.* Atherosclerosis 114 (2), S. 203–211.

102. Law M. R., Wald N. J. und Rudnicka A. R. 2003. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis.* BMJ (Clinical Research Rdition) 326 (7404), S. 1423.

103. Libby P. 2005. *The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction.* Journal of the American College of Cardiology 46 (7), S. 1225–1228.

104. Libby P., Ridker P. M. und Maseri A. 2002. *Inflammation and atherosclerosis.* Circulation 105 (9), S. 1135–1143.

105. Lv H.-l., Jin D.-m., Liu M., Liu Y.-m., Wang J.-f. und Geng D.-f. 2014. *Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up.* Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society 81 (-), S. 64–73.

106. Mabuchi H., Koizumi J., Shimizu M. et al. 1998. *Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group.* The American Journal of Cardiology 82 (12), S. 1489–1495.

107. Manjunath C. N., Rawal J. R., Irani P. M. und Madhu K. 2013. *Atherogenic dyslipidemia.* Indian journal of endocrinology and metabolism 17 (6), S. 969–976.

108. Marks D., Thorogood M., Neil, H Andrew W und Humphries S. E. 2003. *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia.* Atherosclerosis 168 (1), S. 1–14.

109. Mayne J., Dewpura T., Raymond A. et al. 2008. *Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans.* Lipids in health and disease 7, S. 22.

110. Mellwig K.-P. 2002. *Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.).* Der Lipid Report (Zeitschrift der DGFF) 11 (2), S. 5–11.

111. Michailov G. 2015. *Therapie der Hypercholesterinämie bei Hochrisikopatienten in Deutschland: Leitlinien vs. Versorgungsrealität*: *Pressetext DGK 04/2015*.

112. Michailov G., Klose G., Kostev K. und Schmid T. 2015a. *Wie persistent sind Patienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland?*: *Poster für die 81. Jahrestagung des DGK, Mannheim*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), 2015.

113. Michailov G., Koenig W., Kostev K. und Schmid T. 2015b. *Therapie der Hypercholesterinämie bei Hochrisikopatienten in Deutschland: Leitlinien vs. Versorgungsrealität*: *Poster für 81. Jahrestagung des DGK, Mannheim, 8. - 11. April 2015*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), 2015.

114. Michailov G., Villa G., Lothgren M. und Schmid T. 2015c. *Vermeidung der Apherese durch Evolocumab (AMG 145) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko*: *Poster für die 81. Jahrestagung des DGK, Mannheim*. DGK, 2015.

115. Miller M., Cannon C. P., Murphy S. A., Qin J., Ray K. K. und Braunwald E. 2008. *Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial.* Journal of the American College of Cardiology 51 (7), S. 724–730.

116. Misra A., Kumar S., Kishore Vikram N. und Kumar A. 2003. *The role of lipids in the development of diabetic microvascular complications*: *implications for therapy.* American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions 3 (5), S. 325–338.

117. Mohrschladt M. F., Westendorp, R G J, Gevers Leuven, J A und Smelt, A H M 2004. *Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia.* Atherosclerosis 172 (2), S. 329–335.

118. Mora S., Glynn R. J., Hsia J., MacFadyen J. G., Genest J. und Ridker P. M. 2010. *Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials.* Circulation 121 (9), S. 1069–1077.

119. Mora S., Wenger N. K., DeMicco D. A. et al. 2012. *Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study.* Circulation 125 (16), S. 1979–1987.

120. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (NCEP) 2002. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation 106 (25), S. 3143–3421.

121. National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC) 2008. *Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia (FH).* Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678627, abgerufen am: 29.01.2014.

122. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014. *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*: *NICE clinical guideline CG181*. Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340243, abgerufen am: 29.01:2015.

123. Neaton J. D., Blackburn H., Jacobs D. et al. 1992. *Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.* Archives of Internal Medicine 152 (7), S. 1490–1500.

124. Neil A., Cooper J. A., Betteridge J. et al. 2008. *Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial*

hypercholesterolaemia: a prospective registry study. European heart journal 29 (21), S. 2625–2633.

125. Neil H. A., Hammond T., Huxley R., Matthews D. R. und Humphries S. E. 2000. *Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study.* BMJ (Clinical Research Rdition) 321 (7254), S. 148.

126. Nordestgaard B. G., Chapman M. J., Humphries S. E. 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), S. 3478-90a.

127. Paramsothy P. und Knopp R. 2006. *Management of dyslipidaemias.* Heart (British Cardiac Society) 92 (10), S. 1529–1534.

128. Perk J., Backer G. de, Gohlke H. 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), S. 1635–1701.

129. Pfizer 2015. *Fachinformation Gevilon® 600mg/900mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

130. Porkka K. V., Nuotio I., Pajukanta P. et al. 1997. *Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia.* Atherosclerosis 133 (2), S. 245–253.

131. Prospective Studies Collaboration (PSC) 2007. *Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths.* Lancet 370 (9602), S. 1829–1839.

132. Prugger C., Heidrich J., Wellmann J. et al. 2012. *Trends kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.* Deutsches Ärzteblatt 109, S. 303–310.

133. Punekar R. S., Fox K. M., Richhariya A. et al. 2015. *Burden of First and Recurrent Cardiovascular Events Among Patients With Hyperlipidemia.* Clinical Cardiology Epub ahead of print, S. .

134. Rader D. J., Cohen J. und Hobbs H. H. 2003. *Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment.* The Journal of clinical investigation 111 (12), S. 1795–1803.

135. Rader D. J. und Daugherty A. 2008. *Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis.* Nature 451 (7181), S. 904–913.

136. Reiner Z., Catapano A. L., Backer G. de 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).* European heart journal 32 (14), S. 1769–1818.

137. Ribeiro R. A., Ziegelmann P. K., Duncan B. B. et al. 2013. *Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients.* International journal of cardiology 166 (2), S. 431–439.

138. Richter W. O. 2003. *Praktische Hinweise zu Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen für den Arzt*. Verfügbar unter: http://www.dgfett.de/fginfo/fettstoffw.pdf, abgerufen am: 29.01.2015.

139. Robert Koch-Institut (RKI) 2004. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*: *Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen*. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel03.pdf;jsessionid=D95244D6ED68032624351B9CAA15CF99.2_cid298?__blob=publicationFile, abgerufen am: 04.08.2015.

140. Robert Koch-Institut (RKI) 2012. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010"*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012, S. 99–101.

141. Robert Koch-Institut (RKI) 2014. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012"*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2014, S. 26.

142. Robinson J. G. 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), S. 139–149.

143. Rose O. 2015. *Dyslipidämie, Hyperlipidämie*, in: Rose O. und Friedland K. (Hrsg.), *Angewandte Pharmakotherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 74–85.

144. Ross R. 1999. *Atherosclerosis--an inflammatory disease.* The New England journal of medicine 340 (2), S. 115–126.

145. Ryden L., Grant P. J., Anker S. D. et al. 2014. *ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary.* Diabetes & vascular disease research 11 (3), S. 133–173.

146. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Wiviott S. D. et al. 2015. *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.* The New England journal of medicine 372 (16), S. 1500–1509.

147. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A. et al. 1996. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.* N Engl J Med 335 (14), S. 1001–1009.

148. Scheidt-Nave C., Du Y., Knopf H. et al. 2013. *Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland*: *Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).* Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 56 (5-6), S. 661–667.

149. Schmid T. und Michailov G. 2015. *APHERESIS TREATMENT IN GERMAN PATIENTS WITH SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA - A PSYCHODRAMA MARKET RESEARCH*: *Akzeptierter Vortrag ISPOR November 2015*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 2015.

150. Schuff-Werner P., Fenger S. und Kohlschein P. 2012. *Role of lipid apheresis in changing times.* Clinical research in cardiology supplements 7 (Suppl 1), S. 7–14.

151. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group 1999. *Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group.* Atherosclerosis 142 (1), S. 105–112.

152. Shabana S. und Sasisekhar T. 2013. *EFFECT OF GENDER, AGE AND DURATION ON DYSLIPIDEMIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.* IJCRR 5 (6), S. 104–113.

153. Sharrett A. R., Ballantyne C. M., Coady S. A. et al. 2001. *Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* Circulation 104 (10), S. 1108–1113.

154. Shepherd J., Barter P. J., Carmena R. et al. 2006. *Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study.* Diabetes care 29 (6), S. 1220–1226.

155. Statistisches Bundesamt 2009. *Bevölkerung Deutschland bis 2060*: *12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*. *Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 09.12.2014.

156. Statistisches Bundesamt 2014a. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011*: *Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit*. *Stand: 10.04.2014*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit_2012.html, abgerufen am: 12.11.2014.

157. Statistisches Bundesamt 2014b. *Gesundheit - Todesursachen in Deutschland*: *Häufigste Todesursachen 2013*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html, abgerufen am: 25.02.2015.

158. Stein E. A. und Raal F. J. 2014. *New therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol.* Endocrinology and metabolism clinics of North America 43 (4), S. 1007–1033.

159. Steinhagen-Thiessen E., Bramlage P., Losch C. et al. 2008. *Dyslipidemia in primary care--prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS).* Cardiovascular Diabetology 7, S. 31.

160. Talmud P. J., Shah S., Whittall R. et al. 2013. *Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study.* The Lancet 381 (9874), S. 1293–1301.

161. Thompsen J. und Thompson P. D. 2006. *A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease.* Atherosclerosis 189 (1), S. 31–38.

162. Tonkin A., Aylward P., Colquhoun D. M. et al. 1998. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*: *The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.* N Engl J Med (New England Journal of Medicine) 339 (19), S. 1349–1357.

163. Toth P. P. 2010. *Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid-lowering drugs.* Drugs 70 (11), S. 1363–1379.

164. Usifo E., Leigh, Sarah E A, Whittall R. A. et al. 2012. *Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment.* Annals of Human Genetics 76 (5), S. 387–401.

165. Veerkamp M. J., Graaf J. de, Bredie, Sebastian J H, Hendriks, Jan C M, Demacker, Pierre N M und Stalenhoef, Anton F H 2002. *Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 22 (2), S. 274–282.

166. Vuorio A., Tikkanen M. J. und Kovanen P. T. 2014. *Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia.* Vascular health and risk management 10 (6), S. 263–270.

167. Wanner C. und Krane V. 2011. *Recent advances in the treatment of atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus.* Kidney & blood pressure research 34 (4), S. 209–217.

168. Wanner C., Krane V., Marz W. et al. 2005. *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis.* The New England journal of medicine 353 (3), S. 238–248.

169. Ward S., Jones M. L., Pandor A. et al. 2005. *Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence*: *Statins for the Prevention of Coronary Events*. Verfügbar unter: http://www.gserve.nice.org.uk/nicemedia/live/11563/33142/33142.pdf, abgerufen am: 29.01.2015.

170. Waters D. D., Brotons C., Chiang C.-W. et al. 2009. *Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals.* Circulation 120 (1), S. 28–34.

171. Wattanakit K., Folsom A. R., Selvin E. et al. 2005. *Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* Atherosclerosis 180 (2), S. 389–397.

172. Wilson P. W., D'Agostino R. B., Levy D., Belanger A. M., Silbershatz H. und Kannel W. B. 1998. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation 97 (18), S. 1837–1847.

173. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2013. *GKV–PKV*. Verfügbar unter: http://www.wido.de/gkv_pkv.html, abgerufen am: 04.08.2015.

174. Wood D., Backer G. de, Faergeman O., Graham I., Mancia G. und Pyorala K. 1998. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention.* European heart journal 19 (hj981243), S. 1434–1503.

175. World Health Organization (WHO) 1999. *Familial Hypercholesterolaemia (FH)*: *Report of a second WHO Consultation*. Verfügbar unter: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf?ua=1, abgerufen am: 09.12.2014.

176. World Health Organization (WHO) 2014. *The top 10 causes of death*: *Fact sheet N°310 - Updated May 2014*. Verfügbar unter: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/, abgerufen am: 10.08.2015.

177. Wu L. und Parhofer K. G. 2014. *Diabetic dyslipidemia.* Metabolism: clinical and experimental 63 (12), S. 1469–1479.

178. Youngblom E. und Knowles J. W. 2014. *Familial Hypercholesterolemia*: *BGeneReviews(R)*, in: Pagon R. A. et al. (Hrsg.), *Familial Hypercholesterolemia*. NCBI Bookshelf, S. 1–24.

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, so dass 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 3-3 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.

Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht erreichen (Zielpopulation von Evolocumab (Repatha®) in Modul A), ist eine Kombinationstherapie in Erwägung zu ziehen. Entsprechend der Lipid-Liga ist bei diesen Patienten eine Kombination aus einem Statin und Ezetimib oder Anionenaustauschern zu empfehlen. Durch die Hinzunahme eines weiteren Lipidsenkers ist eine zusätzliche Reduktion der LDL-C-Konzentration um 20 bis 25 %, abhängig von der verabreichten Statin-Dosierung und der gewählten Kombinationstherapie, möglich. Hinsichtlich der Kombination aus Statin und Anionenaustauschern ist zu erwähnen, dass aufgrund der schlechten Verträglichkeit der Anionenaustauscher die Compliance der Patienten problematisch ist (DGFF (Lipid-Liga) 2011).

Die Struktur der im Folgenden präsentierten Tabellen folgt dem Aufbau der Therapielogik: Die Basistherapie mit einem Statin in maximal tolerierbarer Dosierung liegt dem Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels und damit auch der ZVT zugrunde. Sie wird in den Tabellen dementsprechend zuerst dargestellt. Das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT werden an zweiter und dritter Position als Ergänzungstherapien dargestellt.

Tabelle 3-3: 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)**
Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis				
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene [...] mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015)[1]	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung und Darreichungsform 1-2 x täglich	365	1
Pravastatin (BMS 2015)[1]	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Lovastatin (1 A Pharma 2012e)[1]	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten."	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-2 x täglich	365	1
Atorvastatin (Pfizer 2015)[1]	„Die Anwendung von [...] ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo- Lipoprotein-B- und Tri-	Kontinuierlich: 1 x täglich	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)**
	glyceridspiegel bei Erwachsenen [...] mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.“			
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d)[1]	„Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nichtfamiliär) oder gemischter Dyslipidämie[2]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[3]	Kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
Kombinierbare Monotherapien				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)[1]	„Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und	Kontinuierlich: 1 x täglich	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)
	nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.“			
Colesevelam (Sanofi 2014)	„Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschliesslich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“	Kontinuierlich: 1-2 x täglich	365	1
Colestyramin (BMS 2014)[1]	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoAReduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C-)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-12 x täglich	365	1
Fixe Kombinationstherapien[4]				
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a)[1]	„Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht	Kontinuierlich: 1 x täglich	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)**
	- Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“			
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c)[1]	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)				
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten [...] - mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“	Kontinuierlich: 1 x pro Woche	52	1
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[2]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[3]			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit,				

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)
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.				
C: Cholesterin; HMGCoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low-density lipoprotein 1: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-J vollständig dargestellt. 2: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Dies wird hier beibehalten. 3: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung von Evolocumab (Repatha®) ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg einmal monatlich wäre derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab (Repatha®) 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der monatlichen Dosierung abgesehen. Der Preis der monatlichen Dosierung mit Hilfe des AMD wird dem des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen. 4: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.				

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

Die Begründung der Angaben im Folgenden ist analog der Struktur von Tabelle 3-3 aufgebaut.

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation von Rosuvastatin (AstraZeneca 2015), Fluvastatin (Novartis Pharma 2015), Pravastatin (BMS 2015), Lovastatin (1 A Pharma 2012e), Atorvastatin (Pfizer 2015), Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d), Evolocumab (Amgen Europe B.V. 2015), Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b), Colesevelam (Sanofi 2014), Colestyramin (BMS 2014)), Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a), Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c).

Für jeden Wirkstoff wird stellvertretend das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben stellen eine Zusammenfassung aller Fachinformationen dar. Eine vollständige Auflistung aller Präparate pro Wirkstoff befindet sich in Tabelle 3-**J**.

Bei der Erkrankung Hypercholesterinämie handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist.

Die Statine sollen gemäß der Fachinformation von Evolocumab (Repatha®) in der maximal tolerierbaren Dosierung verabreicht werden (Amgen Europe B.V. 2015). Da die Toleranzgrenze patientenindividuell ist, wurde die in der jeweiligen Fachinformation des

Statins angegebene Maximaldosierung als Berechnungsgrundlage gewählt. Die Betrachtung der Maximaldosierung hat eine leichte Überschätzung des Verbrauchs und der Kosten zur Folge. Die Therapien der ZVT werden als Spanne zwischen Erhaltungs- und Maximaldosierung dargestellt.

Basistherapie mit maximal tolerierbarer Statin-Dosis:

Die Maximaldosis von **Rosuvastatin** beträgt 40 mg einmal täglich. Diese Dosierungen ist, aufgrund des Nebenwirkungsprofils, nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, sowie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko vorgesehen, die ihr Therapieziel mit 20 mg einmal täglich nicht erreichen (AstraZeneca 2015).

Die Maximaldosis von **Fluvastatin** beträgt 80 mg und kann als Einzeldosis von 80 mg (Retardtablette) abends oder als Kapsel zu 40 mg zweimal täglich (morgens und abends) eingenommen werden (Novartis Pharma 2015).

Die Maximaldosis von **Pravastatin** beträgt 40 mg einmal täglich (BMS 2015).

Die Maximaldosis von **Lovastatin** beträgt 80 mg als Einzeldosis oder verteilt auf zwei Einnahmen von 40 mg pro Tag (1 A Pharma 2012e).

Die Maximaldosis von **Atorvastatin** beträgt einmal täglich 80 mg (Pfizer 2015).

Die Maximaldosis von **Simvastatin** beträgt 40 mg einmal täglich. Gemäß der Fachinformation ist eine Dosiseskalation auf 80 mg Simvastatin bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse möglich, welche das Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreichen und ein erwarteter Nutzen die Risiken überwiegt (MSD SHARP & DOHME 2015d). Da diese Dosierung im Behandlungsalltag aufgrund starker Nebenwirkungen nicht empfohlen und selten umgesetzt wird, wird von einer Maximaldosis von 40 mg ausgegangen (Rose 2015).

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen

In der Behandlung wird **Evolocumab (Repatha®)** alle zwei Wochen mit 140 mg dosiert. Die subkutane Injektion von 140 mg erfolgt mit Hilfe eines Fertigpens (Amgen Europe B.V. 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Kombinierbare Monotherapien

Ezetimib wird im Regelfall einmal täglich als eine 10 mg Tablette eingenommen. Bei gleichzeitiger Einnahme eines Statins „sollte entweder die angegebene übliche Anfangsdosis des betreffenden Statins oder die bereits angewandte höhere Statin-Dosis fortgeführt werden." Bei einer Kombination mit einem Anionenaustauscher sollte die Einnahme mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme des Anionenaustauschers erfolgen (MSD SHARP & DOHME 2015b).

Colesevelam wird im Regelfall mit vier bis sechs 625 mg Tabletten pro Tag in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, zu den Mahlzeiten eingenommen. Beide Dosierungen können ein oder zweimal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Colesevelam kann gleichzeitig oder zeitlich getrennt mit Statinen oder mit Ezetimib verabreicht werden (Sanofi 2014).

Colestyramin wird im Regelfall mit 4.000 mg bis 16.000 mg vor den Hauptmahlzeiten, auf eine oder mehrere Tagesdosen verteilt, eingenommen. Die tägliche Maximaldosis beträgt 24.000 mg (BMS 2014). Die Einnahme von Colestyramin kann auch als Kautablette (2.000 mg) ein bis zwölfmal täglich erfolgen (Merz Pharmaceuticals 2015).

Fixe Kombinationstherapien

Die Maximaldosierung des **Kombinationsprodukts Ezetimib und Atorvastatin** beträgt einmal täglich 10 mg / 80 mg (MSD SHARP & DOHME 2015a).

Die Maximaldosis des **Kombinationsprodukts Ezetimib und Simvastatin** beträgt 10 mg / 40 mg als Einzeldosis und wird abends eingenommen. Gemäß der Fachinformation ist eine Dosiseskalation auf 10 mg / 80 mg nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse möglich, wenn das angestrebte Behandlungsziel nicht mit einer niedrigeren Dosierung erreicht wurde und der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (MSD SHARP & DOHME 2015c). Da diese Dosierung im Behandlungsalltag aufgrund starker Nebenwirkungen jedoch nicht empfohlen und selten umgesetzt wird, wird von einer Maximaldosis von 10 mg / 40 mg ausgegangen. Die kombinierte Einnahme mit einem Anionenaustauscher sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen (MSD SHARP & DOHME 2015c).

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)

Die Behandlung der gesetzlich versicherten Patienten mit LDL-Apherese erfolgt in Deutschland entsprechend der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung" (letzte Änderung am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 06. März 2015). Diese Richtlinie spezifiziert sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall. Gemäß § 1 Absatz

2 „stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen“ (G-BA 2015b). Die Indikation zur LDL-Apherese besteht bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann. Die Dauer der Anwendung ist auf ein Jahr zu beschränken und es dürfen ausschließlich Verfahren angewendet werden, welche den LDL-C-Ausgangswert um mindestens 60 % je Therapiesitzung senken und maximal sechs Stunden dauern. Folgeanträge sind nach Genehmigung des ersten Therapiejahres möglich (G-BA 2015b). Diese Richtlinie wurde allen im Abschnitt 3.3 dargestellten Angaben zur LDL-Apherese zugrunde gelegt.

Ergänzende Informationen zur LDL-Apherese wurden einer aktuellen Umfrage entnommen. Diese wurde Anfang des Jahres 2015 an fünf deutschen Apherese-Zentren mit insgesamt 202 erfassten Patienten von der Amgen GmbH durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Umfrage belegen eine durchschnittliche Apherese-Frequenz von ca. 3,7 Behandlungen pro Monat (Amgen GmbH 2015a). Auch Angaben aus dem Praxisalltag gehen von einer Behandlungsfrequenz von in der Regel einmal wöchentlich aus (Hettich und Heigl 2014). Zur Berechnung wird aus diesem Grund von einer wöchentlichen Behandlungsfrequenz ausgegangen.

In Tabelle 3-**J** sind alle in Deutschland verfügbaren Präparate der jeweiligen Wirkstoffe gelistet. Die Spalte ‚Hersteller Originalpräparat‘ beinhaltet entweder den Originalhersteller oder das am längsten zugelassene verfügbare Präparat.

Tabelle 3-J: Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Präparate pro Wirkstoff

Wirkstoff	**Hersteller Original**[1]	**Hersteller Generika**
Rosuvastatin	AstraZeneca (CRESTOR® 5 mg / 10 mg / 20 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015))	-
Fluvastatin	Novartis Pharma (LOCOL® 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (Novartis Pharma 2015))	1 A Pharma (Fluvastatin – 1 A Pharma® 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (1 A Pharma 2012c, 2012d)), AbZ Pharma (Fluvastatin-CT 20 mg/ 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (AbZ Pharma 2015f, 2015g); Fluvastatin AbZ 20 mg/ 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (AbZ Pharma 2015d, 2015e)), Actavis (Fluvastatin-Actavis 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (Actavis 2013, 2014a)), Aliud (Fluvastatin AL 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (Aliud Pharma 2014b, 2014c)),

Wirkstoff	**Hersteller Original**[1]	**Hersteller Generika**
		Hexal (Fluvastatin HEXAL® 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (Hexal 2012b, 2012c)), Ratiopharm (Fluvastatin-ratiopharm® 20 mg / 40 mg Hartkapseln, 80 mg Retardtabletten (Ratiopharm 2012a, 2015c)), STADApharm (Fluvastatin STADA® 80 mg Retardtabletten (STADApharm 2014b)), Zentiva Pharma (Fluvastatin Winthrop® 20 mg / 40 mg Hartkapseln (Zentiva Pharma 2012))
Pravastatin	Bristol-Myers Squibb (Pravasin protect® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (BMS 2015))	1 A Pharma (Pravastatin – 1 A Pharma® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg Tabletten (1 A Pharma 2012f)), AAA-Pharma (Pravastatin AAA 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (AAA-Pharma 2007a, 2007b, 2007c)), AbZ Pharma (Pravastatin-CT 10 mg / 20 mg/ 40 mg Tabletten (AbZ Pharma 2015i), Pravastatin AbZ 10 mg / 20 mg/ 40 mg Tabletten (AbZ Pharma 2015h)), Aliud Pharma (Pravastatin AL 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Aliud Pharma 2014d)), Heumann Pharma (Pravastatin Heumann 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Heumann Pharma 2015b)), Hexal (Pravastatin HEXAL® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg Tabletten (Hexal 2013)), Mylan dura (Pravastatin dura® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Mylan dura 2012)), Ratiopharm (Pravastatin-ratiopharm® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Ratiopharm 2015e)), Sandoz (Pravastatin Sandoz® 20 mg / 40 mg / 30 mg Tabletten (Sandoz 2013, 2015)), STADApharm (Pravastatin STADA® 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (STADApharm 2014d)), Teva Pharmaceutical Industries (Prava-TEVA® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Teva Pharmaceutical Industries 2015)), Wörwag Pharma (Pravagamma® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Wörwag Pharma

Wirkstoff	**Hersteller Original**[1]	**Hersteller Generika**
		2015a, 2015b, 2015c)), Zentiva Pharma (PravaLich® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Zentiva Pharma 2015c)), Basics (Prava Basics 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Basics 2015a, 2015b, 2015c))
Lovastatin	1 A Pharma (Lovastatin-1 A Pharma® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (1 A Pharma 2012e))	AbZ Pharma (Lovastatin-CT 20 mg / 40 mg Tabletten (AbZ Pharma 2013a)), Aliud Pharma (Lovastatin AL 20 mg / 40 mg Tabletten (Aliud Pharma 2015)), Hexal (LovaHEXAL® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Hexal 2012d)), Ratiopharm (Lovastatin-ratiopharm® 20 mg / 40 mg Tabletten (Ratiopharm 2015d)), Sandoz (Lovastatin Sandoz® 20 mg Tabletten (Sandoz 2011)), STADApharm (Lovastatin STADA® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (STADApharm 2014c)) Betapharm (Lovabeta® 10 mg / 20 mg / 40 mg Tabletten (Betapharm 2015a))
Atorvastatin	Atorvastatin (Sortis® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Pfizer 2015))	1 A Pharma (Atorvastatin – 1 A Pharma® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (1 A Pharma 2012a, 2012b)), AbZ Pharma (Atorvastatin-CT 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (AbZ Pharma 2014a, 2015c); Atorvastatin AbZ 10 mg / 20 mg/ 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (AbZ Pharma 2015a, 2015b)), Aliud Pharma (Atorvastatin AL 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Aliud Pharma 2014a)), Aristo-Pharma (Atorvastatin Aristo® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Aristo Pharma 2015a), Hennig Arzneimittel (Atorvastatin Hennig® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Hennig Arzneimittel 2014a)), Heumann Pharma (Atorvastatin Heumann 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Heumann Pharma 2015a)), Hexal (Atorvastatin HEXAL® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten

Wirkstoff	**Hersteller Original**[1]	**Hersteller Generika**
		(Hexal 2012a)), Ratiopharm (Atorvastatin-ratiopharm® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Ratiopharm 2015a, 2015b)), STADApharm (Atorvastatin STADA® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (STADApharm 2014a)), TAD Pharma (Atoris® 10 mg / 20 mg/ 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (TAD Pharma 2012, 2014)), Wörwag (Atorgamma® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Wörwag Pharma 2012a, 2014))
Simvastatin	Simvastatin (ZOCOR® 5 mg / 10 mg / 20 mg; ZOCOR® FORTE 40 mg; ZOCOR® FORTE XL 80 mg Filmtabletten (MSD SHARP & DOHME 2015d))	1 A Pharma (Simvastatin - 1 A Pharma ® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (1 A Pharma 2012g)), AAA-Pharma (Simvastatin AAA-Pharma 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (AAA-Pharma 2008, 2015a, 2015b, 2015c)), AbZ Pharma (Simvastatin-CT 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten ; Simvastatin AbZ 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Filmtabletten (AbZ Pharma 2013b, 2015j, 2015k)), Actavis (Simvastatin-Actavis 10 mg / 20 mg/ 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Actavis 2014b, 2015)), Aliud Pharma (Simvastatin AL 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Aliud Pharma 2013, 2014e)), Aristo Pharma (Simva-Aristo® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Aristo Pharma 2015b, 2015c, 2015c)), Betapharm (Simvabeta® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Betapharm 2015b, 2015c)), Bluefish Pharma (Simvastatin Bluefish 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Bluefish Pharma 2012)), Dexcel Pharma (Simvastatin Atid® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Dexcel Pharma 2015a, 2015b)), Dolorgiet (Simvastatin real 10 mg / 20 mg /

Wirkstoff	**Hersteller Original**[1]	**Hersteller Generika**
		40 mg Filmtabletten (DOLORGIET 2014)), Hennig Arzneimittel (Simva-Hennig® 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Hennig Arzneimittel 2014b)), Heumann Pharma (Simvastatin Heumann 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Heumann Pharma 2014)), Hexal (SimvaHEXAL® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Hexal 2014b)), Hormosan Pharma (Simvastatin-Hormosan® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Hormosan Pharma 2015)), Mibe (Simvalip® 10 mg/20 mg/ 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Mibe 2012, 2015)), MiP Pharma (Simvastatin-saar® 20 mg / 40 mg Filmtabletten (MIP Pharma 2014)), Mylan dura (Simvastatin dura® 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Mylan dura 2013, 2015)); Ratiopharm (Simvastatin-ratiopharm® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Ratiopharm 2012b, 2014b, 2015f)), Sandoz (Simvastatin Sandoz® 5 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg Filmtabletten (Sandoz 2012)), STADApharm (Simvastatin STADA® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (STADApharm 2012a, 2012b)), TAD Pharma (Simva TAD® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg Filmtabletten (TAD Pharma 2015a, 2015b)), Teva Pharmaceutical Industries (Simvastatin-Teva® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Teva Pharmaceutical Industries 2012a, 2012b)), Wörwag Pharma (Simvagamma® 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Wörwag Pharma 2012b, 2015d)), Synthon (Simvastatin Sandoz 5 mg / 10 mg / 20 mg Filmtabletten (Synthon 2015a, 2015b, 2015c)),

Wirkstoff	**Hersteller Original**[1]	**Hersteller Generika**
		KSK-Pharma (Simvastatin KSK 20 mg / 40 mg Filmtabletten (KSK-Pharma 2015a, 2015b)), Q-Pharm (Simvastatin Q-Pharm 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Q-Pharm 2015a, 2015b, 2015c)), Biomo Pharma (Simvastatin corax 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Biomo Pharma 2015a, 2015b, 2015c)), Zentiva Pharma (Bel Simvastatin 10 mg / 40 mg Filmtabletten (Zentiva Pharma 2015a, 2015b)), Axcount Generika (Simvastatin axcount 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg / Filmtabletten (axcount Generika 2015a, 2015b, 2015c, 2015d)), Aurobindo Pharma (Simvastatin Aurobindo 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Filmtabletten (Aurobindo Pharma 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e)), Docpharm Arzneimittel (Simvadoc® 20 mg / 40 mg Filmtabletten (Docpharm Arzneimittelvertrieb 2015a, 2015b)), ADL Pharma (Simvadoc 20 mg / 40 mg Filmtabletten (ADL Pharma 2015a, 2015b)), Basics (Simva Basics 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg / Filmtabletten (Basics 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h))
Ezetimib	MSD SHARP & DOHME (Ezetrol® 10 mg Tabletten (MSD SHARP & DOHME 2015b))	-
Colesevelam	Sanofi (Colestagel® 625 mg Filmtabletten (Sanofi 2014))	-
Colestyramin	Bristol-Myers Squibb (Quantalan® zuckerfrei 4 mg Pulver (BMS 2014))	AbZ Pharma (Colestyr-CT Pulver® 4 g Pulver (AbZ Pharma 2014b)), Hexal (Colestyramin® Hexal 4 g Pulver (Hexal 2014a)), Merz Pharmaceuticals (Lipocol-Merz® 2 g Kautabletten (Merz Pharmaceuticals 2015)), Ratiopharm (Colestyramin-ratiopharm® 4 g Pulver (Ratiopharm 2014a)), Dr. Felgenträger & Co. – Ökochem. und Pharma GmbH (Vasosan 4 g / 400 g Granulat

Wirkstoff	**Hersteller Original**[1]	**Hersteller Generika**
		(Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015a, 2015b, 2015c, 2015d))
Ezetimib und Atorvastatin	MSD SHARP & DOHME (Atozet® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Filmtabletten (MSD SHARP & DOHME 2015a))	Berlin-Chemie (Tioblis® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Filmtabletten (Berlin-Chemie 2015b))
Ezetimib und Simvastatin	MSD SHARP & DOHME (Inegy® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Filmtabletten (MSD SHARP & DOHME 2015c))	Berlin-Chemie (Goltor® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Tabletten (Berlin-Chemie 2015a))

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: 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)**
Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis			
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene [...] mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015)[1]	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zu-	Kontinuierlich: Je nach Dosierung und Darreichungsform	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
	sätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	1-2 x täglich	
Pravastatin (BMS 2015)[1]	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Massnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Lovastatin (1 A Pharma 2012e)[1]	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten."	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-2 x täglich	365
Atorvastatin (Pfizer 2015)[1]	„Die Anwendung von [...] ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo- Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen [...] mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d)[1]	„Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu	Kontinuierlich: 1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
	Diät, wenn Diät und andere nichtpharmakologische Massnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.“		
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Evolocumab (Repatha®) *in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen*			
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[2]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[3]	Kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung			
Kombinierbare Monotherapien			
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Colesevelam (Sanofi 2014)	„Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive	Kontinuierlich: 1-2 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
	Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschliesslich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“		
Colestyramin (BMS 2014)[1]	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoAReduktase-inhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C-)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	Kontinuierlich: Je nach Dosierung 1-12 x täglich	365
Fixe Kombinationstherapien[4]			
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a)[1]	„Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt	Kontinuierlich: 1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
	werden.“		
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c)[1]	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)			
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten [...] - mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[2]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[3]		Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
C: Cholesterin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low-density lipoprotein 1: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-**J** vollständig dargestellt. 2: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Dies wird hier beibehalten. 3: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung von Evolocumab (Repatha®) ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg einmal monatlich wäre derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab (Repatha®) 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der monatlichen Dosierung abgesehen. Der Preis der monatlichen Dosierung mit Hilfe des AMD wird dem des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen. 4: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.			
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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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.

Tabelle 3-5: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis				
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene [...] mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.“	365	40 mg	**Verbrauch:** 1 x(2 x 20 mg) x 365 = 14.600 mg
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015)[1]	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	365	80 mg	**Verbrauch:** 2 x 40 mg x 365 = 29.200 mg oder 1 x 80 mg x 365 = 29.200 mg
Pravastatin (BMS 2015)[1]	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	365	40 mg	**Verbrauch:** 1 x 40 mg x 365 = 14.600 mg
Lovastatin (1 A Pharma	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-	365	80 mg	**Verbrauch:** 1 x (2 x 40 mg) x 365

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
2012e)[1]	Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten."			= 29.200 mg oder 2 x (1 x 40 mg) x 365 = 29.200 mg
Atorvastatin (Pfizer 2015)[1]	„Die Anwendung von [...] ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen [...] mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.“	365	80 mg	**Verbrauch:** 1 x 80 mg x 365 = 29.200 mg
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d)[1]	„Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.“	365	40 mg	**Verbrauch:** 1 x 40 mg x 365 = 14.600 mg

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[2]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[3]	26	140 mg	**Verbrauch:** 1 x 140 mg x 26 = 3.640 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
Kombinierbare Monotherapien				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.“	365	10 mg	**Verbrauch:** 1 x 10 mg x 365 = 3.650 mg
Colesevelam (Sanofi 2014)	„Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-	365	Je nach Applikationshäufigkeit und Wirkstärke:	**Verbrauch:** 2 x (2 x 625 mg) x 365 = 912.500 mg oder

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktase-inhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschliesslich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“		1250 mg 1875 mg 2500 mg 3750 mg	1 x (4 x 625mg) x 365 = 912.500 mg oder 2 x (3 x 625 mg) x 365 = 1.368.750 mg oder 1 x (6 x 625 mg) x 365 = 1.368.750 mg **Spanne:** 912.500 mg bis 1.368.750 mg
Colestyramin (BMS 2014)[3]	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoAReduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C-)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	365	2.000 mg – 24.000 mg (2 g - 24 g)	**Verbrauch:** 2 x 2.000 mg x 365 = 1.460.000 mg bis 12 x 2.000 mg x 365 = 8.760.000 mg **Spanne:** 1.460.000 mg bis 8.760.000 mg
Fixe Kombinationstherapien[4]				
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a)[1]	„Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit	365	10 mg/80 mg	**Verbrauch:** 1 x 10 mg/80 mg x 365 = 3.650 mg/29.200 mg

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“			
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c)[1]	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	365	10 mg oder 40 mg	**Verbrauch:** 1 x 10 mg / 40 mg x 365 = 3.650 mg / 14.600 mg
b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)				
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten [...] - mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich	52	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“			
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[2]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[3]			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

C: Cholesterin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low-density lipoprotein

1: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Anhang X vollständig dargestellt.

2: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Dies wird hier beibehalten.

3: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung von Evolocumab (Repatha®) ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg einmal monatlich wäre derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab (Repatha®) 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der monatlichen Dosierung abgesehen. Der Preis der monatlichen Dosierung mit Hilfe des AMD wird dem des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

4: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 Verbrauch wurde auf Basis der jeweiligen Fachinformation bestimmt.

Die Statine sollen gemäß der Fachinformation von Evolocumab (Repatha®) in der maximal tolerierbaren Dosierung verabreicht werden (Amgen Europe B.V. 2015). Da die Toleranzgrenze patientenindividuell ist, wurde die in der jeweiligen Fachinformation des Statins angegebene Maximaldosierung als Berechnungsgrundlage gewählt. Die Betrachtung der Maximaldosierung hat eine Überschätzung des Verbrauchs und der Kosten zur Folge. Für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine Spanne zwischen Erhaltungs- und Maximaldosierung dargestellt. Sondergruppen unter den Patienten werden nicht betrachtet (G-BA 2015a).

Basistherapie mit maximal tolerierbarer Statin-Dosis

Die Maximaldosis von **Rosuvastatin** (40 mg) ist gemäß Fachinformation einmal täglich einzunehmen. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 14.600 mg (AstraZeneca 2015).

Die Maximaldosis von **Fluvastatin** (80 mg) kann gemäß Fachinformation als Einzeldosis (eine Retardkapsel) oder zweimal täglich zu je 40 mg eingenommen werden. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 29.200 mg (2 x40 mg oder 1 x80 mg) (Novartis Pharma 2015).

Die Maximaldosis von **Pravastatin** (40 mg) ist gemäß Fachinformation einmal täglich einzunehmen. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 14.600 mg (BMS 2015).

Die Maximaldosis von **Lovastatin** (80 mg) kann gemäß Fachinformation als Einzeldosis oder verteilt auf Frühstück und Abendessen eingenommen werden. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 29.200 mg (2 x40 mg oder 1 x80 mg) (1 A Pharma 2012e).

Die Maximaldosis von **Atorvastatin** (80 mg) ist gemäß Fachinformation einmal täglich einzunehmen. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 29.200 mg. Bei einer Kombination mit einem Anionenaustauscher sollte die Dosis nur 40 mg betragen (Pfizer 2015).

Die Maximaldosis von **Simvastatin** (40 mg) ist gemäß Fachinformation einmal täglich mit einzunehmen. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 14.600 mg (MSD SHARP & DOHME 2015d).

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen

Für **Evolocumab (Repatha®)** werden pro Jahr insgesamt 3.640 mg bei einer zweiwöchentlichen Gabe von 140 mg benötigt (Amgen Europe B.V. 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Kombinierbare Monotherapien

Ezetimib ist gemäß Fachinformation als Dosierung von 10 mg einmal täglich einzunehmen. De Jahresverbrauch entspricht 3.650 mg (MSD SHARP & DOHME 2015b).

Colesevelam ist gemäß Fachinformation als Dosierung von 2.500 mg einmal täglich (1 x (4x625 mg)) oder zweimal täglich (2 x(2 x625 mg)) einzunehmen. Als Dosierung von 3.750 mg ist Colesevelam einmal täglich (1 x(6 x625 mg)) oder zweimal täglich (2 x(3 x625 mg)) einzunehmen. Der Jahresverbrauch entspricht 912.500 mg (2 x(2 x625 mg) oder 1 x(4x625 mg)) bis 1.368.750 mg (2 x(3 x6125 mg) oder 1 x(6 x625 mg)) (Sanofi 2014).

Für **Colestyramin** sind gemäß Fachinformation zwischen 4.000 mg und 24.000 mg täglich einzunehmen. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 1.460.000 mg bis 8.760.000 mg (BMS 2014).

Fixe Kombinationstherapien

Das **Kombinationspräparat Ezetimib und Atorvastatin** ist als Maximaldosis mit 10 mg/80 mg einmal täglich einzunehmen. Der Jahresverbrauch entspricht einer Menge von 3.650 mg/29.200 mg (1 x10 mg/80 mg) (MSD SHARP & DOHME 2015a).

Das **Kombinationspräparat Ezetimib und Simvastatin** ist als Maximaldosierung mit 10 mg/40 mg abends einmal täglich einzunehmen. Der Jahresverbrauch entspricht einer Menge von 3.650 mg/14.600 mg (1 x10 mg/40 mg) (MSD SHARP & DOHME 2015c).

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)

Die Angabe eines Jahresdurchschnittsverbrauchs für **LDL-Apherese** als nicht-medikamentöse Behandlung ist nicht zutreffend.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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 3-6: 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)[1,2]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis		
Rosuvastatin (CRESTOR®, AstraZeneca), PZN 185442	70,71 € (20 mg Filmtabletten, 30 St), FB: 15,28 €	13,51 €
Rosuvastatin (CRESTOR®, AstraZeneca), PZN 185560	197,89 € (20 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 26,93 €	25,16 €
Fluvastatin (FLUVASTATIN®, Actavis), PZN 1120947	15,01 € (80 mg Retard-Tabletten, 30 St), FB: 15,01 €	13,24 €
Fluvastatin (FLUVASTATIN®, Actavis), PZN 1120953	17,99 € (80 mg Retard-Tabletten, 50 St), FB: 17,99 €	16,22 €
Fluvastatin (FLUVASTATIN®, Aliud), PZN 6581908	25,87 € (80 mg Retard-Tabletten, 100 St), FB: 25,94 €	24,17 €
Pravastatin (PRAVASTATIN®, Heunet), PZN 6100116	13,40 € (40 mg Tabletten, 20 St), FB: 13,40 €	11,61 €
Pravastatin (PRAVASIN®, Brist.My.Squibb), PZN 715756	61,76 € (40 mg Tabletten, 50 St), FB: 17,53 €	11,74 €
Pravastatin (PRAVASIN®, Brist.My.Squibb), PZN 715762	112,53 € (40 mg Tabletten, 100 St), FB: 24,95 €	15,15 €
Lovastatin (LOVABETA®, betapharm), PZN 437530	15,01 € (40 mg Tabletten, 30 St), FB: 15,01 €	13,24 €
Lovastatin (LOVABETA®, betapharm), PZN 437582	17,99 € (40 mg Tabletten, 50 St), FB: 17,99 €	16,22 €

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)[1,2]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Lovastatin (LOVASTATIN®, Aliud), PZN 372210	25,87 € (40 mg Tabletten, 100 St), FB: 25,94 €	24,17 €
Atorvastatin (SORTIS®, Pfizer Pharma), PZN 323128	66,50 € (40 mg Filmtabletten, 30 St[5]), FB: 14,73 €	8,57 €
Atorvastatin (SORTIS®, Pfizer Pharma), PZN 323134	99,96 € (40 mg Filmtabletten, 50 St[5]), FB: 17,53 €	8,72 €
Atorvastatin (SORTIS®, Pfizer Pharma), PZN 323140	189,92 € (40 mg Filmtabletten, 100 St[5]), FB: 24,95 €	9,03 €
Simvastatin (ZOCOR®, MSD Sharp&Dohme), PZN 990445	29,77 € (40 mg Filmtabletten, 30 St), FB: 14,48 €	11,22 €
Simvastatin (ZOCOR®, MSD Sharp&Dohme), PZN 990451	42,94 € (40 mg Filmtabletten, 50 St), FB: 17,08 €	12,78 €
Simvastatin (SIMVAHEXAL®, Hexal), PZN 3276990	23,69 € (40 mg Filmtabletten, 98 St), FB: 23,69 €	21,92 €
Simvastatin (ZOCOR®, MSD Sharp&Dohme), PZN 990468	76,37 € (40 mg Filmtabletten, 100 St), FB: 23,97 €	17,03 €
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen		
Evolocumab (Repatha®, Amgen), PZN 11158307	742,26 € (140 mg Fertigpens, 2 Stück)[3]	700,00 €
Evolocumab (Repatha®, Amgen), PZN 11158313	2184,15 € (140 mg Fertigpens, 3 x 2 Stück)[3]	2.060,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung		
Kombinierbare Monotherapien		
Ezetimib (Ezetrol®, MSD Sharp&Dohme), PZN 3209545	66,82 € (10 mg Tabletten, 30 St)	58,86 €
Ezetimib (Ezetrol®, MSD Sharp&Dohme), PZN 3210086	197,10 € (10 mg Tabletten, 100 St)	174,71 €
Colesevelam (CHOLESTAGEL®, Sanofi-Aventis), PZN 3390728	205,31 € (625 mg Filmtabletten, 180 St)	192,78 €
Colestyramin (LIPOCOL®, Merz Pharma), PZN 6735524	56,82 € (2 g Kautabletten, 102 St)	52,51 €
Colestyramin (QUANTALAN®, Bristol-Myers Squibb), PZN 1274001	40,07 € (4 g zuckerfrei Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 50 St), FB: 40,06 €	35,99 €

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)[1,2]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Colestyramin (QUANTALAN®, Bristol-Myers Squibb, PZN 1274018	66,41 € (4 g zuckerfrei Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 100 St), FB: 66,41 €	60,26 €
Colestyramin (VASOSAN® P, Felgenträger), PZN 4086688	47,54 € (4 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 400 g), FB: 53,05 €	48,39 €
Colestyramin (VASOSAN® S, Felgenträger), PZN 4086694	47,54 € (4 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 400 g), FB: 53,05 €	48,39 €
Fixe Kombinationstherapien[6]		
Ezetimib | Atorvastatin (ATOZET®, MSD Sharp&Dohme), PZN 10538491	78,87 € (Ezetimib 10 mg / Atorvastatin 80 mg Filmtabletten, 30 St)	73,34 €
Ezetimib | Atorvastatin (ATOZET®, MSD Sharp&Dohme), PZN 10538516	237,30 € (Ezetimib 10 mg / Atorvastatin 80 mg Filmtabletten, 100 St)	223,00 €
Ezetimib | Simvastatin (INEGY®, MSD Sharp&Dohme), PZN 761064	75,09 € (Ezetimib 10 mg / Simvastatin 40 mg Tabletten, 30 St)	69,77 €
Ezetimib | Simvastatin (INEGY®, MSD Sharp&Dohme), PZN 761093	224,65 € (Ezetimib 10 mg / Simvastatin 40 mg Tabletten, 100 St)	211,05 €

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)[1,2]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)		
Kosten pro LDL-Apherese-Sitzung:		
Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese (EBM: 13620, (KBV 2015))		15,30 €
Sachkostenpauschale Apherese[4]		869,20 € bis 1195,00 €
		Gesamtkosten-Spanne pro Apheresesitzung : 884,50 € bis 1.210,30 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low-density lipoprotein; PZN: Pharmazentralnummer

1: Es wird jeweils nur das günstigste Präparat oder ein Vertreter bei mehreren gleich günstigen Präparaten dargestellt. Eine vollständige Auflistung befindet sich hier: Lauer-Fischer 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h, 2015i, 2015j, 2015k

2: Preis- und Produktstand: 01.07.2015

3: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung von Evolocumab (Repatha®) ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg einmal monatlich wäre derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab (Repatha®) 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der monatlichen Dosierung abgesehen. Der Preis der monatlichen Dosierung mit Hilfe des AMD wird dem des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

4: Die Sachkostenpauschale wurde an Hand der frei verfügbaren Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen erstellt. Eine Übersicht befindet sich in Tabelle 3-K.

5: Es wird die 40 mg-Dosierung gelistet, da dies im Hinblick auf den Jahresverbrauch die wirtschaftlichste Packungsgröße darstellt.

6: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.

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

Die Berechnung der Kosten von Evolocumab (Repatha®) und von der ZVT erfolgte auf Basis des Apothekenabgabepreises (AAP) und, soweit zutreffend, auf Basis des gültigen Festbetrags (FB) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V.

Sämtliche der in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße), Festbeträge sowie anfallende Rabatte wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.07.2015). Es wurden nur die günstigsten Präparate oder bei mehreren gleich günstigen Präparaten ein Vertreter dieser genannt. Eine vollständige

Auflistung der Präparate der Indikation befindet sich hier: Lauer-Fischer 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h, 2015i, 2015j, 2015k

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde unter Berücksichtigung von § 130 und § 130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = AAP - (Apotheken-Abschlag + Herstellerrabatt).

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt (IQWiG 2015).

Vom AAP wurde gemäß § 130 SGB V, Abs. 1, ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung abgezogen. Dieser Betrag entspricht der Einigung für 2015 zwischen dem Deutschen Apothekenverband (DAV) und dem GKV-Spitzenverband (GKV-Spitzenverband 2015).

Für die festbetragsgeregelten Arzneimittel fallen Rabatte gemäß § 130a Abs. 1 SGB V auf Basis von § 130a Abs. 3 SGB V nicht an. Ein Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ist für diese Arzneimittel anzurechnen, dieser kann aber durch Preissenkungen reduziert oder komplett abgelöst werden. Sämtliche Herstellerrabatte (mit Ausnahme von Evolocumab (Repatha®) wurden der Lauer-Taxe entnommen.

Die Sachkosten, welche dem die LDL-Apherese durchführenden Arzt entstehen, werden außerhalb der budgetierten Gesamtvergütung bundeslandverschieden mit der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) oder direkt mit der Krankenkasse des Patienten in Form einer Pauschale abgerechnet. Dies erfordert die patientenindividuelle Genehmigung zur Durchführung einer LDL-Apherese durch die jeweilige KV. Die Pauschalen unterscheiden sich zwischen den KVen je nach Apherese-Verfahren und Kassenart. Eine Auflistung der frei verfügbaren Kostenpauschale der einzelnen KVen erfolgt in Tabelle 3-K. Welches Apherese-Verfahren bei Hypercholesterinämie nach § 3 Abs. 1 im Einzelfall Anwendung findet, entscheiden gemäß der Richtlinie ‚Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung', der behandelnde und der begutachtende Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots. Aus diesem Grund werden die Kosten hier als Spanne dargestellt (G-BA 2015b).

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

Kassenärztliche Vereinigung (KV)	**LDL-Apherese**	**Anmerkung**
KV Berlin (KV Berlin 2015)	946,00 € bis 997,00 €	- 946,00 € für Kaskadenfiltration, Membrandifferentialfiltration; - 997,00 € für Immunadsorption, Kaneka / Dextrasulfatadsorption, DALI und H.E.L.P.-Verfahren; - Die Preise gelten für AOK; BKK, IKK, Ersatzkassen.
KV Bremen (KV Bremen 2015)	900,00 € bis 1.195,00 €	- 900,00 € für Kaskadenfiltration; - 1.195,00 € für H.E.L.P.-Dialyse
KV Hamburg (KV Hamburg 2015)	869,20 € bis 971,45 €	- 869,20 € für LDL-Apherese-Verfahren, - 971,45 € für H.E.L.P.-Apherese
KV Hessen (KV Hessen 2015)	1.050,00 € bis 1.124,00 €	- 1.050,00 € für LDL-Apherese (BKK, Knappschaft); - 1.124,00 € für LDL-Apherese (IKK, LKK, KK Gartenbau);
KV Nordrhein (KV Nordrhein 2015)	894,76 € bis 910,10 €	- 894,76 € für Kaskadenfiltration; - 910,10 € für LDL-Apherese
KV Sachsen (KV Sachsen 2005)	985,00 €	- Preisvereinbarung zwischen KV Sachsen und AOK Sachsen, BKK-Landesverband Ost, IKK Sachsen, Bundesknappschaft, Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V. Landesvertretung Sachsen, AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Landesvertretung Sachsen
KV Thüringen (KV Thüringen 2015)	1.022,58 €	- LDL-Apherese

AEV: Arbeiter-Ersatzkassen-Verband; AOK: Allgemeine Ortskrankenkassen; BKK: Betriebskrankenkasse; H.E.L.P.: Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation; DALI: direkte Adsorption von Lipidproteinen; IKK: Innungskrankenkasse; KK: Krankenkasse; KV: Kassenärztliche Vereinigung; LDL: Low-density lipoprotein; LKK: Landwirtschaftliche Krankenkasse

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 3-7 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 3-7: 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**
Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis				
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene [...] mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.“	Beurteilung Nierenfunktion (40 mg Dosis)[1]	2-3 x jährlich	2-3
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015)[3]	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[1]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Pravastatin (BMS 2015)[3]	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[1]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
	zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“			
Lovastatin (1 A Pharma 2012e)[3]	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten."	Kontrolle Transaminasen-Spiegel[1]	2-3 x jährlich	2-3
Atorvastatin (Pfizer 2015)[3]	„Die Anwendung von [...] ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen [...] mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.“	Leberfunktionstest vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen.[1]	3-4 x jährlich[2]	3-4
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d)[3]	„Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nichtpharmakologische	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[1]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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**
	Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.“			
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[4]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[5]	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[1]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
Kombinierbare Monotherapien				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.“	Bei Gabe mit einem Statin sollte eine Überprüfung der Leberfunktion bei Behandlungsbeginn, sowie gemäß den Anweisungen des betreffenden Statins stattfinden.[1]	3-4 x jährlich[2]	3-4
Colesevelam (Sanofi 2014)	„Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hy-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen.[1]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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**
	droxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktase-inhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschliesslich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“			
Colestyramin (BMS 2014)[3]	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C-)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	Regelmäßige Überprüfung der Blutelektrolyte.[1]	2-3 x jährlich[2]	2-3
Fixe Kombinationstherapien[6]				
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a)[3]	„Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholes-	Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen im ersten	3 x jährlich[2]	3

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**
	terinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	Behandlungsjahr. [1]		
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c)[3]	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen.[1]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)				
LDL-Apherese (G-BA 2015b)	LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten [...] - mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cho-	Angiologische Beurteilung Kardiologische Beurteilung	Angiologische Beurteilung: Einmalig Kardiologische Beurteilung: Einmalig	Angiologische Beurteilung: 1 Kardiologische Beurteilung: 1

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**
	lesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“			
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[4]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[5]			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

C:Cholesterin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low-density lipoprotein

1: Es wird für alle Therapieoptionen davon ausgegangen, dass, wie in der Leitlinie der Lipid-Liga vorgegeben, vor Beginn der Behandlung und regelmäßig alle 6 bis 12 Monate der Lipidspiegel (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride) bestimmt wird. Aus diesem Grund wird diese Leistung nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet (DGFF (Lipid-Liga) 2011).

2: Die Anzahl der zusätzlichen GKV-Leistungen wird, sofern nicht anders in der Fachinformation angegeben, der Anzahl der in der Leitlinie (Lipid-Liga) angegebenen Kontrolluntersuchungen gleichgesetzt (DGFF (Lipid-Liga) 2011).

3: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen fassen Informationen gemäß den Fachinformationen des Originalpräparats und der generischen Präparate zusammen. Eine vollständige Auflistung aller Präparate pro Wirkstoff findet sich in Tabelle 3-J.

4: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Dies wird hier beibehalten.

5: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung von Evolocumab (Repatha®) ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg einmal monatlich wäre derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab (Repatha®) 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der monatlichen Dosierung abgesehen. Der Preis der monatlichen Dosierung mit Hilfe des AMD wird dem des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

6: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entnommen.

Eine regelmäßige Kontrolluntersuchung der Lipidwerte unter Therapie wird gemäß der Leitlinie der Lipid-Liga als reguläre Leistung gesehen (DGFF (Lipid-Liga) 2011). Aus diesem Grund wurde diese Untersuchung unabhängig von der Therapieoption nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet.

Insgesamt kann von einer Unterschätzung der Werte ausgegangen werden, da mögliche weitere Leistungen bei Dosisanpassungen außer Acht gelassen wurden. Für alle betrachteten Arzneimitteltherapien können gemäß den Fachinformationen patientenindividuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden (1 A Pharma 2012e; AstraZeneca 2015; BMS 2014, 2015, MSD SHARP & DOHME 2015a, 2015b, 2015c, 2015d; Novartis Pharma 2015; Pfizer 2015; Sanofi 2014).

Basistherapie mit maximal tolerierbarer Statin-Dosis

Für **Rosuvastatin** entstehen gemäß der Fachinformation zusätzliche GKV-Kosten durch die Forderung nach regelmäßiger Überwachung der Nierenfunktion bei Patienten, welche die 40 mg-Dosis einnehmen (AstraZeneca 2015).

Für **Fluvastatin** entstehen gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen (Novartis Pharma 2015).

Für **Pravastatin** entstehen gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen (BMS 2015).

Für **Lovastatin** entstehen gemäß der Fachinformation zusätzliche GKV-Kosten durch die Forderung nach regelmäßiger Kontrolle der Transaminasen-Spiegel (1 A Pharma 2012e).

Für **Atorvastatin** entstehen gemäß der Fachinformation zusätzliche GKV-Kosten durch die Forderung nach regelmäßigen Leberfunktionstests. Diese sollten vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden (Pfizer 2015).

Für **Simvastatin** entstehen gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen (MSD SHARP & DOHME 2015d).

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen

Für **Evolocumab (Repatha®)** entstehen gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen (Amgen Europe B.V. 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Kombinierbare Monotherapien

Für **Ezetimib** entstehen gemäß der Fachinformation zusätzliche GKV-Leistungen, da eine gleichzeitige Gabe mit einem Statin durch Leberfunktionstests bei Behandlungsbeginn und gemäß der Anweisung des jeweiligen Statins überprüft werden sollte (MSD SHARP & DOHME 2015b).

Für **Colesevelam** entstehen gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen (Sanofi 2014).

Für **Colestyramin** entstehen gemäß den Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen (BMS 2014). Die Fachinformation von Vasosan S 4 g Beutel spezifiziert jedoch, dass eine regelmäßige Kontrolle der Blutelektrolyte stattfinden sollte (Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015d).

Fixe Kombinationstherapien

Für das **Kombinationspräparat Ezetimib und Atorvastatin** entstehen gemäß der Fachinformation zusätzliche GKV-Leistungen durch die Durchführung von Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen im ersten Behandlungsjahr (MSD SHARP & DOHME 2015a).

Für das **Kombinationspräparat Ezetimib und Simvastatin** entstehen gemäß der Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen (MSD SHARP & DOHME 2015c).

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen für die LDL-Apherese wurden der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung entnommen. Patienten, die eine LDL-Apherese erhalten, müssen vor Therapiebeginn einmalig angiologisch und kardiologisch beurteilt werden (G-BA 2015b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Blutelektrolyte - Natrium: 0,25 € (EBM: 32083): - Kalzium: 0,25 € (EBM: 32082) - Phosphat (Saure Phosphatase): 0,25 € (EBM: 32079) - Kalium: 0,25 € (EBM: 32081) - Chlorid; 0,25 € (EBM: 32084)	1,25 €
Leberfunktionstest - Alkalische Phosphatase: 0,25 € (EBM: 32068) - Gesamt Bilirubin: 0,25 € (EBM: 32058) - Gamma-Glutamyl-Transferase: 0,25 € (EBM: 32071) - Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase (GOT/AST): 0,25 € (EBM: 32069) - Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase (GPT/ALT): 0,25 € (EBM: 32070)	1,25 €
Nierenfunktionstest - Bestimmung der endogenen Kreatininclearance (EBM: 32124)	0,80 €
Kontrolle Transaminasen-Spiegel: - Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/ Aspartat-Aminotransferase (GOT/AST): 0,25 € (EBM: 32069) - Glutamat-Pyruvat-Transaminase Alanin-Aminotransferase (GPT/ALT): 0,25 € (EBM: 32070)	0,50 €
Angiologische Untersuchung - Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 50. Lebensjahr: 20,75 € (EBM: 13290) - Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: 21,26 € (EBM: 13291) - Zusatzpauschale Angiologie: 63,07 € (EBM: 13300)	83,82 € bis 84,33 €
Kardiologische Untersuchung - Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahres: 21,26 € (EBM: 13541) - Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: 21,98 € (EBM: 13542) - Zusatzpauschale Kardiologie 1: 69,75 € (EBM: 13545)	91,01 € bis 91,73 €
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (KBV 2015), Stand: 3. Quartal 2015	

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

Für alle betrachteten Arzneimitteltherapien können gemäß den Fachinformationen patientenindividuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden. Ein regelhafter Unterschied zwischen den Alternativen besteht jedoch nur für die Messung der Blutelektrolyte (BMS 2014), der Leberfunktion (MSD SHARP & DOHME 2015a, 2015b;

Pfizer 2015), der Nierenfunktion (AstraZeneca 2015) und der Transaminasen-Spiegel (1 A Pharma 2012e).

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: 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 zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis				
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene [...] mit primärer Hyper-cholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hyper-cholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.“	Beurteilung der Nierenfunktion (40 mg Dosis)[2]	2-3 x 0,80 € = 1,60 € bis 2,40 €[3]	1.321.617,60 € bis 1.982.426,40 €
Fluvastatin (Novartis Pharma 2015)[4]	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[2]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
Pravastatin (BMS 2015)[4]	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[2]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Lovastatin (1 A Pharma 2012e)[4]	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten."	Kontrolle Transaminasen-Spiegel[2]	2-3 x 0,50 € = 1,00 € bis 1,50 €[3]	826.011,00 € bis 1.239.016,50 €
Atorvastatin (Pfizer 2015)[4]	„Die Anwendung von [...] ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo- Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen [...] mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.“	Leberfunktionstest vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen[2]	3-4 x 1,25 € = 3,75 € bis 5,00 €[3]	3.097.541,25 € bis 4.130.055,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d)[4]	„Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[2]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[5]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[6]	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[2]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
Kombinierbare Monotherapien				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht	Bei Gabe mit einem Statin sollte eine Überprüfung der Leberfunktion bei Behandlungsbeginn, sowie gemäß den Anweisungen des betreffenden	3-4 x 1,25 € = 3,75 € bis 5,00 €[3]	2.805.558,75 € bis 3.740.745,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
	familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.“	Statins stattfinden[2]		
Colesevelam (Sanofi 2014)	„Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschliesslich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[2]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Colestyramin (BMS 2014)[4]	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoAReduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C-)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kon-	Regelmäßige Überprüfung der Blutelektrolyte[2]	2-3 x 1,25 € = 2,50 € bis 3,75 €[3]	1.870.372,50 € bis 2.805.558,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
	trolle möglich ist.“			
Fixe Kombinationstherapien[7]				
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a)[4]	„Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen im ersten Behandlungsjahr[2]	3 x 1,25 € = 3,75 €[3]	2.805.558,75 €
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c)[4]	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht - Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[2]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind:				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)				
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten [...] - mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“	Angiologische Beurteilung Kardiologische Beurteilung[2]	Angiologische Beurteilung: 1 x 83,82 € bis 84,33 € Kardiologische Beurteilung: 1 x 91,01 € bis 91,73 € **Gesamt:** 83,82 € bis 91,73 €	6.526.392,84 € bis 7.142.281,26 €

C: Cholesterin; HMGCoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low-density lipoprotein

1: Für die Statin-Basistherapie und die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet. Die jeweilige ZVT wurde mit den entsprechenden Populationszahlen berechnet (Kapitel 3.2.4).

2: Es wird für alle Therapieoptionen davon ausgegangen, dass, wie in der Leitlinie der Lipid-Liga vorgegeben, vor Beginn der Behandlung und regelmäßig alle 6 bis 12 Monate der Lipidspiegel (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride) bestimmt wird (DGFF (Lipid-Liga) 2011). Aus diesem Grund wird diese Leistung nicht als zusätzliche GKV-Leistung betrachtet.

3: Die Anzahl der zusätzlichen GKV-Leistungen für Kreatinin-Clearance, Blutelektrolyte, Leberfunktiontest, Eisenstatus wurden, sofern nicht anders in der Fachinformation angegeben, der Anzahl der in der Leitlinie (Lipid-Liga) angegebenen Kontrolluntersuchungen gleichgesetzt (DGFF (Lipid-Liga) 2011).

4: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-**J** vollständig dargestellt.

5: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Dies wird hier beibehalten.

6: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung von Evolocumab (Repatha®) ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg einmal monatlich wäre derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab (Repatha®) 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der monatlichen Dosierung abgesehen. Der Preis der monatlichen Dosierung mit Hilfe des AMD wird dem des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

7: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie.

Für die Basistherapie mit Statinen und die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet, für die jeweilige ZVT wurde mit der entsprechenden Populationszahl gerechnet (siehe Kapitel 3.2.4).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) 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 3-10: 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[a;1]**
Basistherapie mit Statinen in maximal tolerierbarer Dosis			
Rosuvastatin (AstraZeneca 2015)	„Erwachsene [...] mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hyper-cholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.“	185,27 € bis 186,07 €	153.033.405,95 € bis 153.694.214,75 €
Fluvastatin (Aliud Pharma 2014c)[2]	„Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.“	88,22 €	72.871.103,43 €
Pravastatin (BMS 2015)[2]	„Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische	55,30 €	45.676.343,27 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a;1]**
	Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.“		
Lovastatin (1 A Pharma 2012e)[2]	„Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten."	177,44 € bis 177,94 €	146.568.217,85 € bis 146.981.223,35 €
Atorvastatin (Pfizer 2015)[2]	„Die Anwendung von [...] ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo- Lipoprotein-B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen [...] mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.“	69,67 € bis 70,92 €	57.547.360,36 € bis 58.579.874,11 €
Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015d)[2]	„Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.“	62,16 €	51.344.430,75 €
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Evolocumab (Repatha®) *in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis, die LDL-C-Ziele nicht erreichen*			
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[3]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[4]	8930,65 €	7.376.817.890,52 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a;1]**
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
a) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung			
Kombinierbare Monotherapien			
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015b)	„Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.“	641,44 € bis 642,69 €	479.893.816,78 € bis 480.829.003,03 €
Colesevelam (Sanofi 2014)	„Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-) Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-) Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. [...] Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschliesslich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden.“	1.563,66 € bis 2.345,49 €	1.169.850.665,34 € bis 1.754.775.998,01 €
Colestyramin (BMS 2014)[2]	„Die gleichzeitige Anwendung von [...] mit einem HMG-CoAReduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C-)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.“	179,12 € bis 1.063,49 €	134.011.067,40 € bis 795.649.728,16 €
Fixe Kombinationstherapien[5]			
Ezetimib und Atorvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015a)[2]	„Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht	817,70 €	611.761.437,30 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a;1]**
	familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“		
Ezetimib und Simvastatin (MSD SHARP & DOHME 2015c)[2]	„INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: - Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden.“	770,33 €	576.323.489,54 €
b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als "ultima ratio" bei therapierefraktären Verläufen)			
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015b)	„LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten [...] - mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“	46.077,82 € bis 63.027,33 €	3.587.711.220,84 € bis 4.907.433.968,46 €
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[3]: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen.[4]	8.930,65 €	6.681.456.866,85 €[6]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a;1]**
C: Cholesterin; HMGCoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDL: Low-density lipoprotein 1: Für die Statin-Basistherapie und die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet. Die jeweilige ZVT wurde mit den entsprechenden Populationszahlen berechnet (Kapitel 3.2.4). 2: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-**J** vollständig dargestellt 3: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Dies wird hier beibehalten. 4: Der Automatic-Mini-Doser (AMD) für die monatliche Dosierung von Evolocumab (Repatha®) ist zum Markteintritt noch nicht verfügbar. Die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) 420 mg einmal monatlich wäre derzeit nur mit drei subkutanen Injektionen von Evolocumab (Repatha®) 140 mg (Fertigpen) innerhalb von 30 Minuten möglich. Da die Wirksamkeit beider Dosierungen äquivalent ist, spielt die monatliche Dosierung im Versorgungsalltag vorerst keine Rolle. Aus diesem Grund wird von einer Darstellung der monatlichen Dosierung abgesehen. Der Preis der monatlichen Dosierung mit Hilfe des AMD wird dem des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen. 5: Die fixe Kombinationstherapie ersetzt die Statin-Basistherapie. 6: Da für Apherese-Patienten kein Zusatznutzen gefordert wird und sie daher aus der Versorgung herausfallen, beruht die Kostenberechnung auf einer angepassten Populationszahl (Gesamtpopulation abzüglich der Population für die Apherese).			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Für die Basistherapie mit Statinen und die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet, für die jeweilige ZVT wurde mit der entsprechenden Populationszahl gerechnet (siehe Kapitel 3.2.4). Die Kostenberechnung für Patienten mit bedeutsamem Zusatznutzen beruht auf der Gesamtpopulation abzüglich der Population für Apherese.

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.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dieses Dokuments bereits ausführlich diskutiert, können keine sicheren Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie innerhalb der nächsten Jahre in Deutschland getroffen werden. Aufgrund des steigenden Durchschnittsalters der deutschen Bevölkerung und der stärkeren Wahrnehmung der Erkrankung primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie, u. a. auch aufgrund der Einführung der neuartigen PCSK9-Inhibitor Klasse, kann mit einem leichten Anstieg der Prävalenz gerechnet werden.

Bei der im Folgenden dargestellten Entwicklung der Versorgungsanteile für Evolocumab (Repatha®) wird von einer konstanten jährlichen Wachstumsrate bzw. einem Anstieg der Prävalenz von 2 % jährlich ausgegangen (Tabelle 3-**L**).

Tabelle 3-L: Entwicklung der Versorgungsanteile für Evolocumab (Repatha®) – 2015 bis 2017

Jahre / **Vorgehen**	**2015**	**2016**	**2017**
Jährliche Wachstumsrate/ Anstieg der Prävalenz	-	2 %	2 %
Für eine Therapie mit Evolocumab (Repatha®) infrage kommende Patienten (abs.)	826.011	845.835	859.369
Entwicklung des Anteils der PCSK9-Klasse am deutschen Lipidmarkt (%)	0,15 %	0,60 %	1,50 %
Erwartete Patientenzahl für die PCSK9-Klasse (abs.)	1.239	5.075	12.891
Entwicklung des Versorgungsanteils für Evolocumab (Repatha®) am Anteil der PCSK9-Klasse (%)	70 %	60 %	60 %
Erwartete Patientenzahl, die mit Evolocumab (Repatha®) behandelt wird	867	3.045	7.734

Den Berechnungen der erwarteten Versorgungsanteile für Evolocumab (Repatha®) im Anwendungsgebiet A, Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die trotz einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, liegen folgende Annahmen zugrunde:

Die Ausgangspopulation für die Berechnung (826.011 Patienten) wurde Abschnitt 3.2.3 dieses Dokuments entnommen. Bei Annahme einer jährlichen Wachstumsrate von 2 % ergibt sich für 2017 eine, für eine Therapie mit Evolocumab (Repatha®) infrage kommende, Zielpopulation von 859.369 Patienten.

Evolocumab (Repatha®) ist der erste weltweit zugelassene vollhumane, monoklonale IgG2-Antikörper zur Inhibierung des PCSK9, der mit seinem neuartigen LDL-C-senkenden Wirkprinzip eine neue, effektive Therapieoption für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten

darstellt. In der Kardiologie ist Evolocumab (Repatha®) das erste zum Einsatz kommende biotechnologisch hergestellte lipidsenkende Arzneimittel. Evolocumab (Repatha®) wird, im Gegensatz zu allen bisher verfügbaren lipidsenkenden Therapien, nicht oral sondern subkutan mit Hilfe eines Fertigpens - vom Arzt oder vom Patienten selbst - injiziert. Dadurch ist es möglich die Persistenz längerfristig aufrecht zu erhalten und das medizinische Ergebnis dementsprechend positiv zu beeinflussen. Dieses Phänomen konnte bereits in anderen Indikationsgebieten, wie bspw. der Osteoporose umfassend bestätigt werden (Hadji et al. 2015).

Aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus und des effektiveren Applikationsweg wird ein moderater Anstieg des Anteils der PCSK9-Inhibitoren-Klasse am deutschen Lipidmarkt nach Markteintritt von Evolocumab (Repatha®) erwartet, der sich von 2015 bis 2017 von 0,15 % zu 1,5 % entwickeln wird. Mitte 2017 werden die Ergebnisse der großen Endpunktstudie FOURIER erwartet, in der nachgewiesen werden soll, dass durch die konsistente und intensive LDL-C-Senkung mit Evolocumab (Repatha®) die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität reduziert werden kann. Bis zur Veröffentlichung dieses Nachweises wird erwartet, dass das Verschreibungsverhalten der Ärzte sich auf Patienten mit dem höchsten medizinischen Bedarf beschränkt. Des Weiteren haben die erwarteten Ergebnisse der FOURIER-Studie in 2017 auch Auswirkungen auf den hier präsentierten Ausblick zu den erwarteten Versorgungsanteilen, weshalb infolgedessen nur die Jahre 2015 bis 2017 berücksichtig werden.

Evolocumab (Repatha®) ist der erste in Europa zugelassene Vertreter der PCSK9-Inhibitoren-Klasse. Aus diesem Grund wird erwartet, dass Evolocumab (Repatha®) die Marktführerschaft unter den PCSK9-Inhibitoren übernehmen wird. Durch den erwarteten Eintritt eines potenziellen Mitbewerbers im Jahr 2016 wird eine Reduktion des Marktanteils an der PCSK9-Klasse von 2015 auf 2016 von 70 % auf 60 % angenommen.

Der Verschreibungsanteil von Evolocumab (Repatha®) im stationären Bereich wird auf 10 % geschätzt.

Auf Basis der klinischen Daten des PROFICIO-Studienprogramms ist unter Evolocumab (Repatha®) mit einer niedrigen Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen zu rechnen. Hinsichtlich Patientenpräferenz kann wiederum auf ein Beispiel in der Indikation Osteoporose verwiesen werden, in der mittels der Denosumab Adherence Preference Study (DAPS)-Studie nachgewiesen wurde, dass Patienten eine subkutane Injektion alle sechs Monate einer täglichen oralen Medikation vorziehen (Freemantle et al. 2012). Im Fall von Evolocumab (Repatha®) erfolgt die Gabe, laut Fachinformation, immer in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis, weshalb Patientenpräferenzen hinsichtlich oraler Gabe vs. subkutaner Injektion nicht ins Gewicht fallen.

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.

Die Amgen GmbH macht sich zum Ziel insbesondere kardiovaskulären Hochrisikopatienten, die ihre LDL-C-Ziele trotz einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis nicht erreichen und ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, auch durch Vorliegen bestimmter Begleitdiagnosen (siehe auch Abschnitt 3.2.2), mit Evolocumab (Repatha®) eine neue Therapieoption auf dem Markt zur Verfügung zu stellen. Daher fokussiert die Amgen GmbH auf die Zusammenarbeit mit spezialisierten Facharztgruppen, da zu erwarten ist, dass Patienten mit dem höchsten medizinischen Bedarf dort vorstellig werden.

Die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten stellen eine klare Überschätzung dar, da nur ein geringer Anteil der für eine Therapie mit Evolocumab (Repatha®) infrage kommenden Patienten dem Patientenbild der Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko entspricht. In Tabelle 3-**M** werden für Deutschland repräsentative Hochrechnungen für Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko in Deutschland, abhängig vom vorliegenden LDL-C-Wert und bestehender Begleitdiagnose, dargestellt. Dabei werden nur Sekundärpräventionspatienten betrachtet, da diese ein um ein vielfaches erhöhtes Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis aufweisen (siehe Abschnitt 3.2.2).

Tabelle 3-M: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten

	≥ 100 mg/dl LDL-C*	**≥ 130 mg/dl LDL-C***	**≥ 160 mg/dl LDL-C***	**≥ 190 mg/dl LDL-C***
KVK	189.419	93.952	45.056	18.184
KVK$^+$				
KVK + 1 Begleitdiagnose	270.257	114.672	44.789	17.144
KVK + 2 Begleitdiagnosen	158.877	61.898	22.644	7.268
KVK + 3 Begleitdiagnosen	71.197	25.112	8.679	2.516
KVK + 4 Begleitdiagnosen	23.115	8.044	2.793	559
KVK + > 4 Begleitdiagnosen	9.656	3.433	499	93

KVK: Kardiovaskuläre Krankheit

KVK$^+$: mind. 2 Risikofaktoren aus T1DM, T2DM, Angina pectoris, Myokardinfarkt, KHK, TIA, Schlaganfall, pAVK, Atherosklerose, Chronische Niereninsuffizienz

*: Patienten unter intensiver lipidsenkender Therapie (Simvastatin ≥ 40 mg pro Tag oder äquivalente Dosis anderer Statine oder Kombinationstherapie aus mind. zwei Lipidsenkern)

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.

Für die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3 wurde keine systematische bibliografische oder orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Im Weiteren wird abschnittsweise die Vorgehensweise für die Informationsbeschaffung beschrieben.

Abschnitt 3.3.1: Angaben zum genauen Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage oder der Lauer-Taxe entnommen. Die Recherche erfolgte am 06.08.2015 für die ZVT. Die Fachinformation von Evolocumab (Repatha®) lag der Amgen GmbH vor. Die Angaben zur nicht-medikamentösen ZVT (Apherese) wurden der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA (G-BA 2015b) und einer aktuellen Apherese-Umfrage von Amgen (Amgen GmbH 2015a) entnommen.

Abschnitt 3.3.2: Die Angaben zum Arzneimittelverbrauch finden sich in den Fachinformationen und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage oder der Lauer-Taxe entnommen. Die Recherche erfolgte am 06.08.2015 für die ZVT. Die Fachinformation von Evolocumab (Repatha®) stammt von der Amgen GmbH. Die Angaben zur nicht-medikamentösen ZVT (Apherese) wurden der „Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des G-BA (G-BA 2015b) und einer aktuellen Apherese-Umfrage der Amgen GmbH (Amgen GmbH 2015a) entnommen.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben und Festbeträge wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.07.2015) entnommen Lauer-Fischer 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e, 2015f, 2015g, 2015h, 2015i, 2015j, 2015k. Die Preisangaben zu Evolocumab (Repatha ®) wurden der IFA-Meldung entnommen (Amgen GmbH 2015b). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen genutzt. Die Recherche erfolgte am

06.08.2015 für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Fachinformation von Evolocumab (Repatha®) stammt von der Amgen GmbH.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben ergeben sich aus eigenen Berechnungen.

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. 1 A Pharma 2012a. *Fachinformation Atorvastatin - 1 A Pharma® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
2. 1 A Pharma 2012b. *Fachinformation Atorvastatin - 1 A Pharma® 30 mg Filmtabletten: März 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
3. 1 A Pharma 2012c. *Fachinformation Fluvastatin - 1 A Pharma® 20mg/40mg Hartkapseln: Oktober 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
4. 1 A Pharma 2012d. *Fachinformation Fluvastatin - 1 A Pharma® 80mg Retardkapseln: November 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
5. 1 A Pharma 2012e. *Fachinformation Lovastatin - 1 A Pharma® 10mg/20mg/40mg Tabletten: Augsut 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
6. 1 A Pharma 2012f. *Fachinformation Pravastatin - 1 A Pharma® 10mg/20mg/30mg/40mg Tabletten: August 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
7. 1 A Pharma 2012g. *Fachinformation Simvastatin - 1 A Pharma® 5mg/10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: April 2012*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
8. AAA-Pharma 2007a. *Fachinformation Pravastatin AAA 10mg Tabletten: April 2007*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_pravastatin10.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
9. AAA-Pharma 2007b. *Fachinformation Pravastatin AAA 20mg Tabletten: April 2007*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_pravastatin20.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

10. AAA-Pharma 2007c. *Fachinformation Pravastatin AAA 40mg Tabletten: April 2007*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_pravastatin40.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
11. AAA-Pharma 2008. *Fachinformation Simvastatin AAA-Pharma 80mg Filmtabletten: Februar 2008*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/Archiv/Fachinformationen/fachinfo_simvastatin80.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.
12. AAA-Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin AAA-Pharma 10mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
13. AAA-Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin AAA-Pharma 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
14. AAA-Pharma 2015c. *Fachinformation Simvastatin AAA-Pharma 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
15. AbZ Pharma 2013a. *Fachinformation Lovastatin-CT 20/40mg Tabletten: August 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
16. AbZ Pharma 2013b. *Fachinformation Simvastatin AbZ 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Januar 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
17. AbZ Pharma 2014a. *Fachinformation Atorvastatin-CT 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
18. AbZ Pharma 2014b. *Fachinformation Colestyr-CT Pulver 4g pro Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
19. AbZ Pharma 2015a. *Fachinformation Atorvastatin AbZ 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
20. AbZ Pharma 2015b. *Fachinformation Atorvastatin AbZ 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
21. AbZ Pharma 2015c. *Fachinformation Atorvastatin-CT 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
22. AbZ Pharma 2015d. *Fachinformation Fluvastatin AbZ 20mg/40mg Hartkapseln: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
23. AbZ Pharma 2015e. *Fachinformation Fluvastatin AbZ® 80mg Retardtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
24. AbZ Pharma 2015f. *Fachinformation Fluvastatin-CT 20mg/40mg Hartkapseln: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
25. AbZ Pharma 2015g. *Fachinformation Fluvastatin-CT 80 mg Retardtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

26. AbZ Pharma 2015h. *Fachinformation Pravastatin AbZ 10mg/20mg/40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

27. AbZ Pharma 2015i. *Fachinformation Pravastatin-CT 10mg/20mg/40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

28. AbZ Pharma 2015j. *Fachinformation Simvastatin-CT 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

29. AbZ Pharma 2015k. *Fachinformation Simvastatin-CT 30mg/60mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

30. Actavis 2013. *Fachinformation Fluvastatin-Actavis 80mg Retardtabletten: Februar 2013*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.

31. Actavis 2014a. *Fachinformation Fluvastatin-Actavis 20mg/40mg Hartkapseln: April 2014*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.

32. Actavis 2014b. *Fachinformation Simvastatin-Actavis 80mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.

33. Actavis 2015. *Fachinformation Simvastatin-Actavis 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.de.aurobindo.com, abgerufen am: 07.08.2015.

34. ADL Pharma 2015a. *Fachinformation Simvadoc 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

35. ADL Pharma 2015b. *Fachinformation Simvadoc 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

36. Aliud Pharma 2014a. *Fachinformation Atorvastatin AL 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

37. Aliud Pharma 2014b. *Fachinformation Fluvastatin AL 20mg/40mg Hartkapseln: März 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

38. Aliud Pharma 2014c. *Fachinformation Fluvastatin AL 80mg Retardtabletten: März 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

39. Aliud Pharma 2014d. *Fachinformation Pravastatin AL 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

40. Aliud Pharma 2014e. *Fachinformation Simvastatin AL 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

41. Aliud Pharma 2014f. *Fachinformation Simvastatin AL 80mg Filmtabletten: August 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

42. Aliud Pharma 2015. *Fachinformation Lovastatin AL 20mg/40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

43. Amgen Europe B.V. 2015. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File*.

44. Amgen GmbH 2015a. *Apherese Frequenz. Data on File*.

45. Amgen GmbH 2015b. *IFA-Meldung*. *data on file*.

46. Aristo Pharma 2015a. *Fachinformation Atorvastatin Aristo® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.aristo-pharma.de, abgerufen am: 06.08.2015.

47. Aristo Pharma 2015b. *Fachinformation Simva-Aristo® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.aristo-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.

48. Aristo Pharma 2015c. *Fachinformation Simva-Aristo® 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.aristo-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.

49. AstraZeneca 2015. *Fachinformation CRESTOR® 5mg/10mg/20mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

50. Aurobindo Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 10mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

51. Aurobindo Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

52. Aurobindo Pharma 2015c. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

53. Aurobindo Pharma 2015d. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 5mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

54. Aurobindo Pharma 2015e. *Fachinformation Simvastatin Aurobindo 80mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

55. axcount Generika 2015a. *Fachinformation Simvastatin axcount 10mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

56. axcount Generika 2015b. *Fachinformation Simvastatin axcount 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

57. axcount Generika 2015c. *Fachinformation Simvastatin axcount 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

58. axcount Generika 2015d. *Fachinformation Simvastatin axcount 80mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

59. Basics 2015a. *Fachinformation Prava Basics 10mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

60. Basics 2015b. *Fachinformation Prava Basics 20mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

61. Basics 2015c. *Fachinformation Prava Basics 40mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

62. Basics 2015d. *Fachinformation Simva Basics 10mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

63. Basics 2015e. *Fachinformation Simva Basics 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

64. Basics 2015f. *Fachinformation Simva Basics 30mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

65. Basics 2015g. *Fachinformation Simva Basics 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

66. Basics 2015h. *Fachinformation Simva Basics 60mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

67. Berlin-Chemie 2015a. *Fachinformation GOLTOR® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.berlin-chemie.de, abgerufen am: 13.07.2015.

68. Berlin-Chemie 2015b. *Fachinformation Tioblis® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.berlin-chemie.de, abgerufen am: 13.07.2015.

69. Betapharm 2015a. *Fachinformation Lovabeta® 10mg/20mg/40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.betapharm.de, abgerufen am: 06.08.2015.

70. Betapharm 2015b. *Fachinformation Simvabeta® 5mg/-10mg/-20mg/-30mg/-40mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.betapharm.de, abgerufen am: 07.08.2015.

71. Betapharm 2015c. *Fachinformation Simvabeta® 80 mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.betapharm.de, abgerufen am: 07.08.2015.

72. Biomo Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin corax 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

73. Biomo Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin corax 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

74. Biomo Pharma 2015c. *Fachinformation Simvastatin corax 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

75. Bluefish Pharma 2012. *Fachinformation Simvastatin Bluefish 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

76. Bristol-Myers Squibb (BMS) 2014. *Fachinformation Quantalan® zuckerfrei 4mg Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): April 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

77. Bristol-Myers Squibb (BMS) 2015. *Fachinformation Pravasin protect® 10mg/20mg/40mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

78. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF (Lipid-Liga)) 2011. *Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis*. Verfügbar unter:

http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51, abgerufen am: 19.11.2014.

79. Dexcel Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin Atid® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.dexcel-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
80. Dexcel Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin Atid® 80mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.dexcel-pharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
81. Docpharm Arzneimittelvertrieb 2015a. *Fachinformation Simvadoc® 20mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
82. Docpharm Arzneimittelvertrieb 2015b. *Fachinformation Simvadoc® 40mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
83. DOLORGIET 2014. *Fachinformation Simvastatin real 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
84. Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015a. *Fachinformation Vasosan P 400g Granulat Dose (zur Herstellung einer Suspension): Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
85. Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015b. *Fachinformation Vasosan P 4g Granulat Beutel (zur Herstellung einer Suspension): Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
86. Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015c. *Fachinformation Vasosan S 400g Granulat Dose (zur Herstellung einer Suspension): Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
87. Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015d. *Fachinformation Vasosan S 4g Granulat Beutel (zur Herstellung einer Suspension): April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
88. Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.-T. et al. 2012. *Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study*: *A 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women.* Osteoporos Int 23 (1), S. 317–326.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-011. Data on file*.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung*: *(Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/7/, abgerufen am: 13.07.2015.
91. GKV-Spitzenverband 2015. *Thema: Apothekenhonorierung*. Verfügbar unter: www.gkv-spitzenverband.de, abgerufen am: 07.08.2015.

92. Hadji P., Kyvernitakis I., Kann P. et al. 2015. *GRAND-4: THE GERMAN RETROSPECTIVE ANALYSIS ON PERSISTENCE IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS TREATED WITH BISPHOSPHONATES OR DENOSUMAB*: *Vortrag*. *Data on File*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 2015.

93. Hennig Arzneimittel 2014a. *Fachinformation Atorvastatin Hennig® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

94. Hennig Arzneimittel 2014b. *Fachinformation Simva-Hennig® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

95. Hettich R. und Heigl F. 2014. *Lipidapherese.* Der Nephrologe 9 (4), S. 319-331.

96. Heumann Pharma 2014. *Fachinformation Simvastatin Heumann 5mg/10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

97. Heumann Pharma 2015a. *Fachinformation Atorvastatin Heumann 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

98. Heumann Pharma 2015b. *Fachinformation Pravastatin Heumann 10mg/20mg/40mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

99. Hexal 2012a. *Fachinformation Atorvastatin HEXAL® 10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: Mai 2012* . Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.

100. Hexal 2012b. *Fachinformation Fluvastatin HEXAL® 20mg/40mg Hartkapseln: Oktober 2012*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.

101. Hexal 2012c. *Fachinformation Fluvastatin HEXAL® 80mg Retardtabletten: November 2012*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.

102. Hexal 2012d. *Fachinformation LovaHEXAL® 10mg/20mg/40mg Tabletten: September 2012*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.

103. Hexal 2013. *Fachinformation Pravastatin HEXAL® 10mg/20mg/30mg/40mg Tabletten: November 2013*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.

104. Hexal 2014a. *Fachinformation Colestyramin® 4g Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): April 2014*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.

105. Hexal 2014b. *Fachinformation SimvaHEXAL® 5mg/10mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: September 2014*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.

106. Hormosan Pharma 2015. *Fachinformation Simvastatin-Hormosan® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden*: *Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

108. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2015. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. Verfügbar unter: www.kbv.de, abgerufen am: 10.07.2015.

109. Kassenärztliche Vereinigung Berlin (KV Berlin) 2015. *Sachkosten - Pseudonummernverzeichnis: Juni 2015*. Verfügbar unter: https://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/pseudonummern_aktuell.pdf, abgerufen am: 15.07.2015.

110. Kassenärztliche Vereinigung Bremen (KV Bremen) 2015. *Sachkosten - Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung: Juli 2015*. Verfügbar unter: http://www.kvhb.de/sites/default/files/pseudonrn20150701.pdf, abgerufen am: 15.07.2015.

111. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg (KV Hamburg) 2015. *Sachkosten Apherese - Sonderabrechnungsnummern der KV Hamburg: Mai 2015*. Verfügbar unter: http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2011/05/250/codiernummernstand2015_05_29.pdf, abgerufen am: 15.07.2015.

112. Kassenärztliche Vereinigung Hessen (KV Hessen) 2015. *Sachkosten Apherese - Hessenspezifische Abrechnungsnummern: Juli 2015*. Verfügbar unter: http://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/3-15_Hess-Abrechnungsnummern_Stand-2015-07-01.pdf, abgerufen am: 15.07.2015.

113. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KV Nordrhein) 2015. *Sachkosten Apherese - Übersicht der Symbolnummern und weiteren Einzelleistungen: April 2015*. Verfügbar unter: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/uebersicht_symbolnummern.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

114. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen (KV Sachsen) 2005. *Sachkosten Apherese - Vereinbarung über die Vergütung von Sach- und Dienstleistungen bei der ambulanten Durchführung von Apheresen: August 2005*. Verfügbar unter: http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/downloads/vertrag/apherese_vb_05.pdf, abgerufen am: 15.07.2015.

115. Kassenärztliche Vereinigung Thüringen (KV Thüringen) 2015. *Sachkosten - Besondere Gebührenordnungspositionen der KV Thüringen Quartal III/2015: Juli 2015*. Verfügbar unter: http://www.kv-thueringen.de/mitglieder/abr_hon/10_la/40_allgem/30_spez_gop/80_GONR_315_20150701.pdf, abgerufen am: 15.07.2015.

116. KSK-Pharma 2015a. *Fachinformation Simvastatin KSK 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

117. KSK-Pharma 2015b. *Fachinformation Simvastatin KSK 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

118. Lauer-Fischer 2015a. *Atorvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

119. Lauer-Fischer 2015b. *Colesevelam - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

120. Lauer-Fischer 2015c. *Colestyramin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

121. Lauer-Fischer 2015d. *Ezetimib - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

122. Lauer-Fischer 2015e. *Ezetimib | Atorvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

123. Lauer-Fischer 2015f. *Ezetimib | Simvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

124. Lauer-Fischer 2015g. *Fluvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

125. Lauer-Fischer 2015h. *Lovastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

126. Lauer-Fischer 2015i. *Pravastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

127. Lauer-Fischer 2015j. *Rosuvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

128. Lauer-Fischer 2015k. *Simvastatin - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

129. Merz Pharmaceuticals 2015. *Fachinformation Lipocol-Merz® 2g Kautabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

130. Mibe 2012. *Fachinformation Simvalip® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: August 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

131. Mibe 2015. *Fachinformation Simvalip® 80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

132. MIP Pharma 2014. *Fachinformation Simvastatin-saar® 20mg/40mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

133. MSD SHARP & DOHME 2015a. *Fachinformation Atozet® 10/10mg, 10/20mg, 10/40mg, 10/80mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

134. MSD SHARP & DOHME 2015b. *Fachinformation Ezetrol® 10mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

135. MSD SHARP & DOHME 2015c. *Fachinformation INEGY® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg oder 10 mg/80 mg Tabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

136. MSD SHARP & DOHME 2015d. *Fachinformation ZOCOR®/ZOCOR® FORTE 5mg/10mg/20mg (ZOCOR®) 40mg (ZOCOR® FORTE) 80mg (ZOCOR® FORTE XL) Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

137. Mylan dura 2012. *Fachinformation Pravastatin dura® 10mg/20mg/40mg Tabletten: September 2012*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.

138. Mylan dura 2013. *Fachinformation Simvastatin dura® Mylan dura 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2013*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.

139. Mylan dura 2015. *Fachinformation simvadura® 80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.

140. Novartis Pharma 2015. *Fachinformation LOCOL® 20mg/40mg Hartkapseln; 80mg Retardtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

141. Pfizer 2015. *Fachinformation Sortis® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

142. Q-Pharm 2015a. *Fachinformation Simvastatin Q-Pharm 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

143. Q-Pharm 2015b. *Fachinformation Simvastatin Q-Pharm 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

144. Q-Pharm 2015c. *Fachinformation Simvastatin Q-Pharm 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

145. Ratiopharm 2012a. *Fachinformation Fluvastatin-ratiopharm® 20mg/40mg Hartkapseln: August 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

146. Ratiopharm 2012b. *Fachinformation Simvastatin-ratiopharm® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: November 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

147. Ratiopharm 2014a. *Fachinformation Colestyramin-ratiopharm® 4g Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

148. Ratiopharm 2014b. *Fachinformation Simvastatin-ratiopharm® Ratiopharm 5mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

149. Ratiopharm 2015a. *Fachinformation Atorvastatin-ratiopharm® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

150. Ratiopharm 2015b. *Fachinformation Atorvastatin-ratiopharm® 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

151. Ratiopharm 2015c. *Fachinformation Fluvastatin-ratiopharm® 80mg Retardtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

152. Ratiopharm 2015d. *Fachinformation Lovastatin- ratiopharm® 20mg/40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

153. Ratiopharm 2015e. *Fachinformation Pravastatin-ratiopharm® 10mg/20mg/40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

154. Ratiopharm 2015f. *Fachinformation Simvastatin-ratiopharm® 30mg/60mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

155. Rose O. 2015. *Dyslipidämie, Hyperlipidämie*, in: Rose O. und Friedland K. (Hrsg.), *Angewandte Pharmakotherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 74–85.

156. Sandoz 2011. *Fachinformation Lovastatin Sandoz® 20mg Tabletten: April 2011*. Verfügbar unter: www.sz-produkte.de/pdf/fi/2011_06_20mg_51002883.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

157. Sandoz 2012. *Fachinformation Simvastatin Sandoz® 5mg/20mg/30mg/40mg/60mg/80mg Filmtabletten: April 2012*. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2012_08_alle_51004307._it.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

158. Sandoz 2013. *Fachinformation Pravastatin Sandoz® 20mg/40mg Tabletten: Januar 2013*. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2013_03_fi_20_40mg_51005029_it.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

159. Sandoz 2015. *Fachinformation Pravastatin Sandoz® 40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.sz-produkte.de/pdf/fi/2013_03_fi_30mg_51005028_it.pdf, abgerufen am: 07.08.2015.

160. Sanofi 2014. *Fachinformation Colestagel® 625mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

161. STADApharm 2012a. *Fachinformation Simvastatin STADA® 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: März 2012*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.

162. STADApharm 2012b. *Fachinformation Simvastatin STADA® 80mg Filmtabletten: Juli 2012*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.

163. STADApharm 2014a. *Fachinformation Atorvastatin STADA® 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.

164. STADApharm 2014b. *Fachinformation Fluvastatin STADA® 80mg Retardtabletten: März 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.

165. STADApharm 2014c. *Fachinformation Lovastatin STADA® 10mg/20mg/40mg Tabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.

166. STADApharm 2014d. *Fachinformation Pravastatin STADA® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.

167. Synthon 2015a. *Fachinformation Simvastatin Sandoz 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

168. Synthon 2015b. *Fachinformation Simvastatin Sandoz 20mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

169. Synthon 2015c. *Fachinformation Simvastatin Sandoz 5mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

170. TAD Pharma 2012. *Fachinformation Atoris® 30mg/60mg/80mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.

171. TAD Pharma 2014. *Fachinformation Atoris® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: September 2014*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.

172. TAD Pharma 2015a. *Fachinformation Simva TAD® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.

173. TAD Pharma 2015b. *Fachinformation Simva TAD® 30mg/60mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.tad.de, abgerufen am: 07.08.2015.

174. Teva Pharmaceutical Industries 2012a. *Fachinformation Simvastatin-Teva® 80mg Filmtabletten: Juli 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

175. Teva Pharmaceutical Industries 2012b. *Fachinformation Simvastatin-Teva® 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: Juni 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

176. Teva Pharmaceutical Industries 2015. *Fachinformation Prava-TEVA® 10mg/20mg/40mg Tabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

177. Wörwag Pharma 2012a. *Fachinformation Atorgamma® 10mg/20mg/40mg Filmtabletten: September 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

178. Wörwag Pharma 2012b. *Fachinformation Simvagamma® 5mg/10mg/20mg/40mg Filmtabletten: September 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

179. Wörwag Pharma 2014. *Fachinformation Atorgamma® 80mg Filmtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

180. Wörwag Pharma 2015a. *Fachinformation Pravagamma® 10mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

181. Wörwag Pharma 2015b. *Fachinformation Pravagamma® 20mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

182. Wörwag Pharma 2015c. *Fachinformation Pravagamma® 40mg Tabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

183. Wörwag Pharma 2015d. *Fachinformation Simvagamma® 80mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

184. Zentiva Pharma 2012. *Fachinformation Fluvastatin Winthrop® 20mg/40mg Hartkapseln: September 2012*. Verfügbar unter: https://www.zentiva.de/Home/Medikamente-und-Produkte/Produkte.htm?ID=28&cmd=getFile&getFile_cid=0900972f8020fd27, abgerufen am: 07.08.2015.

185. Zentiva Pharma 2015a. *Fachinformation Bel Simvastatin 10mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

186. Zentiva Pharma 2015b. *Fachinformation Bel Simvastatin 40mg Filmtabletten: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

187. Zentiva Pharma 2015c. *Fachinformation PravaLich® 10mg/20mg/40mg Tabletten: März 2015*. Verfügbar unter: http://www.zentiva.de/Home/Medikamente-und-Produkte/Produkte.htm?ID=28&cmd=getFile&getFile_cid=0900972f80210629, abgerufen am: 07.08.2015.

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.

Aus der Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015a) ergeben sich unter Beachtung des Anwendungsgebiets A folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung (die nachfolgenden Angaben wurden der Fachinformation und der Gebrauchsinformation entnommen):

Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Repatha® begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Hyperlipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

Dosierung

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis von Repatha® ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte Repatha® sobald wie möglich nach der versäumten Dosis angewendet werden. Anschließend sollte der zuständige Arzt konsultiert werden, der Auskunft darüber gibt, wann die nächste Dosis geplant werden soll. Der Patient sollte dem neuen Zeitplan genauso folgen, wie es der Arzt empfohlen hat.

Art der Anwendung

Repatha® ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Repatha® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich erfolgt durch drei Fertigspritzen / Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Repatha® ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Repatha® kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde (Amgen Europe B.V. 2015b).

Jede Fertigspritze / jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss die Lösung visuell untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte die Fertigspritze / der Fertigpen vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt der Fertigspritze / des Fertigpens injizieren. Der Fertigpen wurde so entwickelt, dass er den gesamten Inhalt als Fixdosis abgibt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m2) sollte Repatha® mit Vorsicht eingesetzt werden (vgl. Besondere Warnhinweise).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte Repatha® mit Vorsicht angewendet werden (vgl. Besondere Warnhinweise).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha® bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (Amgen Europe B.V. 2015a).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) wurden nicht untersucht. Repatha® sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (vgl. Patienten mit Nierenfunktionsstörung).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht. Repatha® sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (vgl. Patienten mit Leberfunktionsstörung).

Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze / des Fertigpens aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Repatha® durchgeführt.

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien mit Repatha® beurteilt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Statinen behandelt wurden, wurde ein Anstieg der Clearance von Evolocumab von etwa 20 % beobachtet. Diese erhöhte Clearance wird teilweise durch Statine vermittelt, die die Konzentration von Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9 (PCSK9) erhöhen, was nicht die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide ungünstig beeinflusste. Es sind keine Anpassungen der Statin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Repatha® erforderlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Repatha® und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln als Statinen und Ezetimib durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Repatha® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (Amgen Europe B.V. 2015a). Repatha® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Repatha® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (AUC, Fläche unter der Konzentrationszeitkurve), die viel höher lagen als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten (Amgen Europe B.V. 2015a).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha® hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung bzw. Notfallmaßnahmen

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Repatha® 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Repatha®. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Der European Assessment Report (EPAR) vom 03.08.2015, der sich auf Anwendungsgebiet A bezieht, wurde für diesen Abschnitt herangezogen (EMA 2015a).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen.

- **Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**
  Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**
  Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden 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 European Assessment Report (EPAR) vom 03.08.2015, der sich auf Anwendungsgebiet A bezieht, wurde für diesen Abschnitt herangezogen (EMA 2015a).

Für Repatha® sind keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels verlangt, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind (entsprechend Anhang IV zur Entscheidung der Europäischen Kommission).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen (siehe 3.4.2).

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Der European Assessment Report (EPAR) vom 03.08.2015, der sich auf Anwendungsgebiet A bezieht, wurde für diesen Abschnitt herangezogen (EMA 2015a).

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Evolocumab zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch (on-label-use) zu sichern. Die Tabelle 3-N beschreibt alle Maßnahmen zur Risiko-Minimierung („proposed risk minimization activities“). Die folgenden Angaben basieren auf dem EU-RMP und werden zusammenfassend im EPAR veröffentlicht (EMA 2015b).

Tabelle 3-N: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)**	**Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)** [1]
Bedeutende identifizierte Risiken		
keine		
Bedeutende potenzielle Risiken		
Hypersensitivität	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive eines Follow-up Fragebogens	Kontinuierliche Überwachung möglicher unerwünschter Ereignisse, des Schweregrads, der Schwerwiegendheit („Seriousness“), möglicher Risikofaktoren sowie der Auswirkungen des Risikos (Spontanfälle und laufende Studien) und Dokumentation neuer Erkenntnisse im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (PSUR, Periodic Safety Update Report) Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.3: Kontraindikationen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Hautausschlag (häufig), Urtikaria (gelegentlich) Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation: • Was vor der Anwendung von Evolocumab zu beachten ist: Evolocumab darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6 (Gebrauchsinformation) genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind. Mögliche unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag; Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)**	**Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)** [1]
Immunogenität	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Relevante Inhalte aus der Fachinformation : • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen In klinischen Studien wurden 0,1 % der Patienten (7 von 4846 Patienten mit primärer Hyperlipidämie und gemischter Dyslipidämie), die mit mindestens einer Repatha-Dosis behandelt wurden, mit positivem Befund auf die Bildung von bindenden Antikörpern getestet (4 dieser Patienten hatten vorübergehend Antikörper); Die Patienten, deren Seren mit positivem Befund auf bindende Antikörper getestet wurden, wurden weitergehend auf neutralisierende Antikörper untersucht. Keiner der Patienten wurde mit positivem Befund auf neutralisierende Antikörper getestet. Das Vorhandensein von bindenden Anti-Evolocumab-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil, klinische Ansprechen oder die Sicherheit von Repatha.
Fehlende Informationen		
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz inklusive eines Follow-up Fragebogens zur Datenerhebung bezüglich der Nutzung von Evolocumab bei schwangeren und stillenden Frauen. Hintergrundraten für relevante Auswirkungen werden zur Signaldetektion verwendet. **Studie 20150162**: „A multinational observational study to evaluate the safety of Repatha® in Pregnancy“ (Kategorie 3 Pharmakovigilanzaktivität)	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Fertilität: Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (AUC, Fläche unter der Konzentrationszeitkurve), die bis zu 300 mal höher lagen als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3). Schwangerschaft: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) [1]
		Erfahrungen mit der Anwendung von Evolocumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Evolocumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Evolocumab verzichtet werden soll/die Behandlung mit Evolocumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation: • Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität: Evolocumab ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Evolocumab anwenden und beabsichtigen, schwanger zu werden, vermuten, schwanger zu sein oder schwanger sind. Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in der Muttermilch vorgefunden wird.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) [1]
		Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Evolocumab verzichtet werden soll. Dabei wird sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden. Falls Sie während der Evolocumab Behandlung stillen, informieren Sie bitte den behandelnden Arzt.
Einsatz bei Kindern	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz.	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Die Sicherheit und Wirksamkeit von Evolocumab bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Relevante Inhalte aus der Gebrauchsinformation: • Kinder und Jugendliche: Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren, die aufgrund primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie behandelt wurden, nicht untersucht worden.
Einsatz bei älteren Patienten (>75 Jahre)	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Hinweis auf die geringe

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)**	**Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)** [1]
		Datenlage für diese Altersgruppe
Schwere Nierenfunktions-störungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) siehe Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Hinweis bezüglich fehlender Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) und dass Evolocumab bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden muss
Schwere Leberfunktions-störungen	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 4.2: Dosierung und Anwendung Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Hinweis bezüglich fehlender Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und dass Evolocumab bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden muss; Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) [1]
		Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.
Patienten mit Hepatitis C	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz	Keine
Patienten mit Diabetes Typ 1	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgende Studie als Pharmakovigilanzaktivität (Kategorie 3) **Studie 20110118**: „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study assessing the impact of additional LDL-Cholesterol reduction on major cardiovascular events when evolocumab (AMG 145) is used in combination with statin therapy in patients with clinically evident cardiovascular disease“	Keine
Patienten mit HIV	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgende Studie als Pharmakovigilanzaktivität (Kategorie 3) **Studie 20130286**: „A double blind, randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy on LDL-C of evolocumab in HIV positive patients with hyperlipidemia and mixed dyslipidemia”	Keine
Langzeittherapie (inkl. Auswirkungen von LDL-C < 40 mg/dl oder 1,03 mmol/l)	Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz sowie die folgenden Studien als Pharmakovigilanzaktivitäten (Kategorie 3) **Studie 20110110**: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)“ **Studie 20120138**: „A multicenter, controlled, open-label extension (OLE) study to assess the long-term safety and efficacy of evolocumab (AMG 145)” **Studie 20110118**: „A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study assessing the impact of additional LDL-Cholesterol reduction on major cardiovascular events when evolocumab (AMG 145) is used in combination with statin therapy in patients with clinically	Relevante Inhalte aus der Fachinformation: • Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften Die klinische Bedeutung, einschließlich der Langzeitsicherheit, von dauerhaft sehr niedrigen LDL-C Spiegeln (d. h. < 0,65 mmol/l [< 25 mg/dl]) ist noch nicht erwiesen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen bei Patienten mit LDL-C Spiegeln < 0,65 mmol/l und jenen mit höherem LDL-C gibt.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) [1]
	evident cardiovascular disease" **Studie 20120153**: „A double-blind, randomized, multi-center, placebo-controlled, parallel-group study to determine the effects of evolocumab (AMG 145) treatment on atherosclerotic disease burden as measured by intravascular ultrasound in subjects undergoing coronary catheterization" **Studie 20110271**: „Multicenter, open-label study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab (AMG 145) on LDL-C in subjects with severe familial hypercholesterolaemia (and HoFH)" **Studie 20120332**: „A double blind, randomized, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of evolocumab (AMG 145), compared with ezetimibe, in hypercholesterolaemic subjects unable to tolerate an effective dose of a HMG CoA reductase inhibitor due to muscle related side effects" (nur Teil C) **Studie 20130385**: „Double-blind, placebo controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid lowering therapy: A study for subjects enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial." **Studie 20130295**: „A multicenter, open-label extension study to assess long-term safety and efficacy of evolocumab therapy in patients with clinically evident cardiovascular disease (FOURIER-OLE)"	
Quelle: (Amgen Ltd. 2015) [1]Bei allen vorgeschlagenen Aktivitäten handelt es sich um Routineaktivitäten. Es werden keine Zusatzaktivitäten genannt.		

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

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Repatha® ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen 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.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war die Darstellung der aktuellen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Evolocumab. Die verfügbaren Quellen wurden mittels Handsuche auf beste Evidenz durchsucht. Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der SmPC, dem EPAR und dem RMP entnommen.

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. Amgen Europe B.V. 2015a. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015. Data on File.*
2. Amgen Europe B.V. 2015b. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Repatha®. Data on file.*
3. Amgen Ltd. 2015. *European Risk Management Plan. Data on file.*
4. EMA 2015a. *Assessment report*: *Repatha*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf, abgerufen am: 04.08.2015.
5. EMA 2015b. *Summary of the risk management plan (RMP) for Repatha (Evolocumab).* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003766/WC500187337.pdf, abgerufen am: 04.08.2015.