Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Evolocumab (Repatha®)

Amgen GmbH

Modul 3B

Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und Statinintoleranz

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
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 97
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 97
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 110

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 32
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 37
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 47
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 55
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 59
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 65
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 71
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 77
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) 78
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 83

Tabellenverzeichnis für zusätzliche Tabelle

Tabelle 3-A: Epidemiologische Erhebung zu Hochrisikopatienten mit SI in Deutschland auf Basis von LDL-C-Werten und Begleitdiagnosen 24

Tabelle 3-B: Prävalenz und Inzidenz von Statinintoleranz bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie in der Hochrisikokategorie entsprechend einer nicht-interventionellen Datenbankstudie von 2011 bis 2013 (erwachsene Bevölkerung ab 20 Jahren)..... 30

Tabelle 3-C: Altersverteilung in Deutschland gemäß Zensus 2011..... 33

Tabelle 3-D: Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Präparate pro Wirkstoff..... 53

Tabelle 3-E: Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen für LDL-Apherese..... 69

Tabelle 3-F: Entwicklung der Versorgungsanteile für Evolocumab (Repatha®) – 2015 bis 2017..... 87

Tabelle 3-G: Prävalenz der Sekundärpräventionspatienten nach Begleitdiagnosen und LDL-C-Werten..... 89

Tabelle 3-H: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (EU-Risk-Management-Plan) 103

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Anzahl der Hochrisikopatienten mit bestätigter SI UK: Großbritannien (United Kingdom); US: Vereinigte Staaten von Amerika (United States) Quelle: (Amgen Inc 2014b) 28

Abbildung 2: Herleitung der GKV-Zielpopulation für Statin-intolerante Hochrisikopatienten in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse (Anwendungsgebiet B)..... 35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ACC	American College of Cardiology
ADA	American Diabetes Association
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen-Verband
AHA	American Heart Association
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
AST	Aspartat-Aminotransferase
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
C	Cholesterin
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Commitee for Medicinal Products for Human Use)
CK	Kreatinkinase
CYP	Cytochrom P450 Enzymsystem
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4 Gen
DALI	Direkte Adsorption von Lipidproteinen
DAV	Deutscher Apothekenverband
DDD	Defined Daily Dose
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (Study)
DGFF	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von

	Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage (engl. European Union reference date list)
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FB	Festbetrag
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (Study)
GAUSS-2	Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects -2 (Study)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA 2010	Gesundheit in Deutschland aktuell 2010 (Studie)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High-density lipoprotein
H.E.L.P.	Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HIV	Humanes Immundefizienzvirus (engl. Human Immunodeficiency Virus)
HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HoFH	Homozygot familiäre Hypercholesterinämie
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
IKK	Innungskrankenkassen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkasse
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KVK	Kardiovaskuläre Krankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
mg/dl	Miligramm pro deziliter
LKK	Landwirtschaftliche Krankenkasse
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
OLE	open-label extension
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RL	Richtlinie
RMP	Risikomanagement-Plan
SAMS	Statin-assoziierte Muskelsymptome
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels (engl. Summary of Product Characteristics)
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
St	Stück
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TG	Triglyzeride
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 bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu einer diätetischen Therapie, alleine oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist (Modulteil B).

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

a) 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.

b) 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:

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

a) 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.

b) 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 Mortalität bzw. Morbidität vorlagen. Folglich wurde Therapien wie bspw. Ezetimib, Anionenaustauscher oder auch der 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 B dieses Dossiers bezieht sich auf Hypercholesterinämie-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen. Für diese Patienten bleiben durch Ausschluss einer Statintherapie nur folgende Behandlungsoptionen zur Lipidsenkung übrig: Fibrate, Anionenaustauscher und Cholesterinresorptionshemmer.

Bei Fibraten ist zu beachten, dass sich ihre Hauptwirkung nicht auf die Senkung des LDL-C, sondern auf die Reduktion der Triglyzeride (TG) bezieht. So kann eine Behandlung mit Fibraten eine Senkung der TG von 21 % bewirken, LDL-C hingegen wird nur um 8 % reduziert (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ 2012). Fibrate sind daher für die Behandlung einer Hypertriglyzeridämie und weniger für Behandlung der Hypercholesterinämie geeignet.

Laut Leitlinie der AkdÄ haben Anionenaustauscher und Cholesterinresorptionshemmer ein vergleichbares LDL-C-Senkungs-Potential von etwa ca. 20 % (AkdÄ 2012). Aus diesem Grund werden beide bei Patienten mit Statinunverträglichkeit eingesetzt.

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 wurde bisher kein Beschluss durch den G-BA hinsichtlich des patientenrelevanten Nutzens erlassen.

Aus diesem Grund entscheidet sich die Amgen GmbH für Ezetimib als ZVT bei Patienten für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommen.

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

Neben der zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2015-B-011 (Protokoll) samt den im Beratungsantrag verwendeten Quellen und Informationen wurde die aktuelle Fassung der AkdÄ-Leitlinie zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen als weitere Quelle herangezogen.

Die Indikation von Evolocumab ist der Fachinformation zu Evolocumab (Repatha®) entnommen (Amgen Europe B.V. 2015).

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. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen*: *Therapieempfehlungen*. *Band 39, 3. Auflage*. Triple MPR Group GmbH, Bonn.
3. 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.
4. 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 zugelassen bei erwachsenen Hypercholesterinämie-Patienten allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Statinintoleranz/-unverträglichkeit (SI) bei Hypercholesterinämie-Patienten

Zur Beschreibung der Grunderkrankung Hypercholesterinämie wird auf Kapitel 3.2.1 des Moduls 3A verwiesen.

Statine sind in Deutschland der Therapiestandard für Patienten, die aufgrund ihres hohen Risikos für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (> 20 % für die nächsten 10 Jahre) für eine medikamentöse lipidsenkende Therapie infrage kommen (AkdÄ 2012). Statine sind Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA) Reduktase. Sie werden in erster Linie zur Senkung des LDL-C-Spiegels bei Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen (u.a. primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) eingesetzt. Es gibt jedoch Hypercholesterinämie-Patienten, bei denen eine lipidsenkende Therapie bereits mit einem niedrigdosierten Statin zu erheblichen Nebenwirkungen, insbesondere Muskelsymptomen, führen kann. Diese Patienten weisen eine partielle oder komplette SI auf.

Diagnose der SI

Für die Diagnose der SI existieren keine einheitlichen Kriterien (Bays 2006; Guyton et al. 2014; Rosenson et al. 2014). Als wichtige differentialdiagnostische Maßnahme kommt – die Zustimmung des Patienten vorausgesetzt – neben Anamnese, klinischen Untersuchungen und Labordiagnostik nach Dosisreduktion oder Absetzen des Statins auch die Re-Exposition mit einem Statin zum Einsatz. In ausgewählten Fällen kommen weitere spezifische Verfahren wie Elektromyographie und Muskelbiopsie infrage (Rosenson et al. 2014).

Als aussagekräftiger Beleg für eine SI in der klinischen Praxis hat sich das Auftreten von Muskelsymptomen etabliert, die ein Patient im Zusammenhang mit einer Statintherapie berichtet. Stroes et al. bezeichnen diese als Statin-assoziierte Muskelsymptome (SAMS) und geben für entsprechende Patienten einen Therapiealgorithmus vor (Stroes et al. 2015). SAMS stellen in der medizinischen Praxis den Hauptabbruchgrund für eine Statintherapie dar

(Bruckert et al. 2005; Nichols und Koro 2007). Die Muskelbeschwerden sind bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes sehr heterogen und erschweren somit eine einheitliche Definition der SI (Stroes et al. 2015). SAMS reichen von den relativ häufigen Myalgien über Myopathien und Myositis bis hin zu wesentlich seltener auftretenden Rhabdomyolysen (Bitzur et al. 2013; Joy und Hegele 2009; Mancini et al. 2011; Nichols und Koro 2007).

In einer Stellungnahme zur Anwendung und Sicherheit der Statine veröffentlichten die American College of Cardiology / American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI) 2002 folgende Terminologie:

- Myalgie: Muskelschmerzen und / oder -schwäche ohne Anstieg der CK,
- Myopathie: jede Art von Muskelerkrankung,
- Myositis: Muskelsymptome mit erhöhtem CK-Spiegel und
- Rhabdomyolyse: Muskelsymptome mit deutlich erhöhtem CK-Spiegel auf mehr als den 10-fachen oberen Normwert und mit erhöhter Kreatinkonzentration (gewöhnlich mit rot-braunem Urin und Myoglobinurie) (Pasternak et al. 2002).

Zur differentialdiagnostischen Abklärung von Statin-induzierten Muskelbeschwerden kann die Bestimmung des Muskelenzyms Kreatinkinase (CK) verwendet werden. Die membranständige CK wird bei einer Schädigung der Muskelsarkomere – insbesondere der quergestreiften Muskelfasern (Skelettmuskulatur, Herz- und Zwerchfellmuskel) – freigesetzt. Durch die Muskelauflösung kommt es zudem zum Anstieg von Eisen und Myoglobin im Blut. Ein Anstieg der CK gilt als bester Indikator einer Statin-induzierten Myopathie (NCEP 2002; Reiner et al. 2011). Erhöhte CK-Werte können in einem entsprechenden klinischen Zusammenhang und nach Ausschluss einer Makro-CK (Fung und Crook 2012) auch bei ausbleibenden Muskelsymptomen ein Indiz einer Statin-induzierten Muskelschädigung darstellen (Stroes et al. 2015). Ein Anstieg der CK-Konzentration auf das 4- bis 5-Fache des oberen Normwertes zu zwei Untersuchungszeitpunkten wird als noch tolerabel angesehen (Reiner et al. 2011). Allerdings ist zu beachten, dass Statin-induzierte Muskelschmerzen ohne eine CK-Erhöhung auftreten (Reiner et al. 2011; Stroes et al. 2015).
Die Rhabdomyolyse gilt als besonders schwere Form der Myositis und ist durch eine sehr hohe CK-Serumkonzentration gekennzeichnet. Die folgenschwerste Komplikation einer statininduzierten Myopathie ist die Entwicklung einer Rhabdomyolyse, die über eine kontinuierliche Auflösung der Muskelzellen und Myoglobinfreisetzung aus diesen zerstörten Zellen letztlich zu Nierenversagen und Tod führen kann (Chapman und Carrie 2005; Reiner et al. 2011).

Bisherige Definitionen von SI beschränken sich auf das Auftreten von Muskelsymptomen und CK-Erhöhungen und berücksichtigen die klinischen Diagnosekriterien nur in geringem Maße (Stroes et al. 2015). Die Autoren schlagen daher vor, weitere Kriterien wie Art der Muskelsymptome, Ausmaß der CK-Erhöhung sowie die zeitliche Assoziation mit der Statineinnahme zu berücksichtigen (Stroes et al. 2015). Letztere ist ein wichtiger Indikator für SI und bezieht sich auf das Abklingen der Symptome nach Absetzen des Statins und das

Wiederauftreten nach erneuter Einnahme desselben oder eines anderen Statins (Re-Exposition) (Guyton et al. 2014; Mancini et al. 2011). Der genaue zeitliche Zusammenhang zwischen Behandlungs- und Symptombeginn sowie zwischen Absetzen des Statins und dem Abklingen der Symptome kann dabei variabel sein (Arca und Pigna 2011). Typischerweise sind die Beschwerden zwei Wochen nach Absetzen nicht mehr vorhanden. Es gibt jedoch Fälle, in denen die Symptome erst einige Wochen nach Absetzen des Statins abklingen (Armour und Zhou 2013).

Manche Ärzte und Patienten lehnen eine Statintherapie auch aus Bedenken gegenüber einer möglichen Lebertoxizität ab (Arca und Pigna 2011; Bruckert et al. 2005). Denn neben der Statin-induzierten Muskeltoxizität sind Auswirkungen auf die Lebertransaminasen gut dokumentierte und unerwünschte Effekte der Statine (Arca und Pigna 2011; Armitage 2007; Cohen et al. 2006; Mancini et al. 2011), weshalb auch eine Untersuchung der Lebertransaminasen zur ergänzenden Diagnose der SI genutzt werden kann. Bei Persistieren erhöhter Transaminasen auf Werten über dem dreifachen des oberen Normbereichs, auch unter reduzierter Statin-Dosis, sollte die Therapie beendet werden, auch wenn die Manifestation eines Leberschadens bis hin zum Leberversagen extrem selten ist (Reiner et al. 2011).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

In einigen klinischen Untersuchungen werden höheres Alter und weibliches Geschlecht als Faktoren beschrieben, die das Risiko für Statin-induzierte Muskelsymptome erhöhen (El-Salem et al. 2011; Joy und Hegele 2009; Link et al. 2008; Reiner et al. 2011; Voora et al. 2009). Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse aus einer Beobachtungsstudie mit knapp 8.000 Patienten mit Hypercholesterinämie, in der keine alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Entwicklung von Muskelsymptomen unter hochdosierter Statintherapie beobachten werden konnten (Bruckert et al. 2005). Demnach kann hier keine klare Aussage im Hinblick auf alters- und / oder geschlechtsspezifische Besonderheiten abgeleitet werden.

Risikofaktoren für eine Statin-induzierte Myopathie

Patientenbezogene Risikofaktoren

Klinisch relevante patientenbezogene Risikofaktoren sind u.a. Muskelsymptome in der Patienten- und Familienanamnese mit oder ohne (andere/n) lipidsenkende/n Therapie/n, ungeklärte Krämpfe, anamnestisch bekannter CK-Anstieg, Hypothyreose sowie Multimorbidität, geringeres Körpergewicht und extreme körperliche Belastung (Bruckert et al. 2005; Joy und Hegele 2009).

Medikamentenbezogene Risikofaktoren

Zu den medikamentenbezogenen Risikofaktoren zählen im Wesentlichen eine Hochdosis-Statintherapie, Multimedikation und Arzneimittelinteraktionen (Abd und Jacobson 2011; Bruckert et al. 2005; Joy und Hegele 2009; McKenney et al. 2006; Reiner et al. 2011). Insbesondere die Kombinationen mit Fibraten und Medikamenten aus der Klasse der

CYP3A4-Inhibitoren, wie Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin), Antimykotika (z. B. Itrakonazol), Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin), Proteaseinhibitoren, Amiodaron oder Verapamil, beeinflussen den Metabolismus und die Plasmakonzentration der Statine und erhöhen so das Myopathierisiko (Bottorff 2006; Gotto, Jr 2006; Joy und Hegele 2009; Nichols und Koro 2007). Cziraky et al. berichten ein sechsfach erhöhtes Myopathierisiko bei Kombinationstherapie mit einem Lipidsenker und einem CYP3A4-Inhibitoren (Cziraky et al. 2006).

Des Weiteren ist die Anwendung von Statinen mit einem moderaten, statistisch signifikanten Anstieg des Risikos eines neu auftretenden Diabetes mellitus verbunden (Maki et al. 2014). Insbesondere Patienten mit gestörter Glukosetoleranz, einer Vorform des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), an der weltweit ca. 6,9 % der Erwachsenen leiden (IDF 2013), haben ein erhöhtes Risiko, einen T2DM zu entwickeln. Das Risiko steigt allgemein mit einer Statintherapie um 10–12 % und ist unter intensiver Statintherapie 12 % höher als unter moderater Statintherapie (Maki et al. 2014).

Dosisabhängigkeit der SI

Im Vergleich mit Statinen in niedriger Dosierung ist deren Anwendung in höherer Dosierung mit einem signifikanten Anstieg an Behandlungsabbrüchen, erhöhten Lebertransaminasen und Myopathien assoziiert (Josan et al. 2008). Auch eine zum Teil deutlich höhere Prävalenz der Myopathie mit 2 bis 10,5 % im Praxisalltag sowie 1 bis 2 % in randomisierten klinischen Studien wird berichtet (Hamilton-Craig 2012).

Für Simvastatin wurde von der FDA eine Warnung für die Hochdosisanwendung (80 mg qd) aufgrund vermehrt auftretender Nebenwirkungen, wie muskoloskelettaler Beschwerden, herausgegeben. Danach ist die Gabe von 80 mg qd auf Patienten zu beschränken, die diese Dosis mindestens ein Jahr ohne Ausbildung von Myopathien toleriert haben. Eine Neueinstellung von Patienten auf 80 mg qd sollte nicht erfolgen (FDA 2011). Demzufolge ist, anstatt der möglichen Erhöhung einer nicht ausreichend wirksamen Statin-Dosierung, als Therapieanpassung die Hinzunahme eines weiteren Lipidsenkers empfohlen. Die Kombination eines Statins mit Ezetimib führt zu einer synergistischen LDL-C-Senkung (NVL 2014) und führt aufgrund der guten Verträglichkeit von Ezetimib zu keinem Anstieg des Myopathie- oder Rhabdomyolyserisikos (Slim 2008, Cannon 2015). Genauso verhält es sich bei der Hinzunahme von Evolocumab (Repatha®) zu einem Statin, was in Modul 4 B näher beleuchtet wird (Amgen Inc 2014c; Stroes et al. 2014). Aus diesem Grund umfasst das Anwendungsgebiet zu Ezetimib und Evolocumab (Repatha®) den Zusatz, dass die Gabe in der Monotherapie bei Patienten mit einer SI oder Kontraindikation für Statine zulässig ist (Amgen Europe B.V. 2015; MSD SHARP & DOHME 2015).

Ursachen und Verlauf der Statin-induzierten Myopathie

Die Pathophysiologie einer Statin-induzierten Muskelschädigung ist bisher nicht eindeutig geklärt (Guyton et al. 2014; Joy und Hegele 2009; Reiner et al. 2011). Diskutiert werden ein verminderter Cholesteringehalt der Myozytenmembranen mit induzierter Zellinstabilität, ein Abbau von Isoprenoiden (Farnesylphosphat) oder Coenzym Q10, eine Dysfunktion der

Mitochondrien sowie deren ultrastruktureller Integrität oder eine Beeinträchtigung der intrazellulären Calciumsignaltransduktion (Harper und Jacobson 2010; Joy und Hegele 2009). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Statine die Produktion von Regulatorproteinen reduzieren, die zur Aufrechterhaltung der Myozytenstabilität notwendig sind (Thompson et al. 2003).

Als weitere mögliche Ursache werden die von den pharmakokinetischen Eigenschaften des Statins und seinem Potenzial für Interaktionen mit anderen Medikamenten beeinflusste Blutkonzentration, die Dosis sowie myopathische Risikofaktoren des Patienten, z. B. Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus, vermutet (McKenney et al. 2006). Demnach führen nicht nur höhere Dosierungen eines Statins in Monotherapie zu gesteigerter Muskeltoxizität, sondern auch die gleichzeitige Einnahme bestimmter Medikamente, z. B. Fibrate, Proteaseinhibitoren, Erythromycin, Itraconazol oder Immunsuppressiva wie Cyclosporin, die den Blutspiegel der Statine erhöhen und damit das Myopathierisiko verstärken können (Gotto, Jr 2006). Diese Interaktion beruht insbesondere auf der Verstoffwechselung der Statine über das Cytochrom P450 (CYP) Enzymsystem, wodurch es bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4 Inhibitoren zu einem Anstieg der Statinkonzentration im Blut kommt (Neuvonen et al. 2006).

Auch ein genetischer Marker wurde identifiziert, der Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. Single Nucleotide Polymorphism – SNP) des Transportergens, SLCO1B1, welches die Aufnahme von Statinen aus dem Blut in die Leberzellen ermöglicht (Joy und Hegele 2009; Link et al. 2008). Varianten des SLCO1B1-Gens führen zu einer Hemmung der Transportfunktion mit der Konsequenz eines erhöhten Myopathierisikos (Link et al. 2008).

Wie bereits ausgeführt, ist die folgenschwerste Komplikation einer Statin-induzierten Myopathie die Entwicklung einer Rhabdomyolyse, die über eine kontinuierliche Auflösung der Muskelzellen und Eisen- sowie Myoglobinfreisetzung aus den zerstörten Zellen letztlich zu Nierenversagen und Tod führen kann (Reiner et al. 2011).

Charakterisierung der Zielpopulation für Evolocumab (Repatha®)

Die Zielpopulation für die Anwendung von Evolocumab (Repatha®) umfasst erwachsene Hypercholesterinämie-Patienten mit bestehender SI, die in der Primärprävention ein hohes kardiovaskuläres Risiko (> 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre) aufweisen oder Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben (Sekundärprävention).

SI wird im Folgenden definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder eine Dosiserhöhung über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklangen oder sich verminderten. Die wöchentliche Maximaldosis wurde definiert als:

Atorvastatin ≤ 70 mg/Woche, Simvastatin ≤ 140 mg/Woche, Pravastatin ≤ 140 mg/Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg/Woche, Lovastatin ≤ 140 mg/Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg/Woche.

Um eine SI bei den eingeschlossenen Patienten sicherzustellen, forderte die GAUSS-2-Studie zusätzlich zum Auftreten Muskel-assoziierter Symptome, dass diese durch Absetzen oder durch Dosisreduktion des Statins abklingen oder minimiert werden. Demnach kann die GAUSS-2-Definition der SI als klinisch realistische Einschätzung einer Statinintoleranz angesehen werden, da alle klinisch angezeigten und durchführbaren Vorgehensweisen im Zuge einer ausschließenden Diagnostik entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien im Studienprotokoll berücksichtigt wurden. So wurden nicht-tolerierbare Muskelsymptome definiert als Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK Erhöhung). Dadurch fokussierte GAUSS-2 insbesondere auf die Befundlage bezüglich der genannten Muskelbeschwerden, ohne multikausale Beschwerden wie z. B. muskuloskelettale Schmerzen zu berücksichtigen (Amgen Inc 2014c). Dieses Vorgehen ist nach heutigem Stand der Wissenschaft sowie Expertenmeinungen die sorgfältigste Art und Weise Statinunverträglichkeit zu definieren (Stroes et al. 2015). Letztlich ist anzumerken, dass Statin-assoziierte Muskelsymptome immer eine klinisch diagnostiziert werden, da der Nachweis eines Kausalzusammenhangs ultimativ beweisend nicht möglich ist.

Zur Zielpopulation zählen außerdem Patienten, bei denen eine Statintherapie bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln mit Interaktionspotenzial kontraindiziert ist (Amgen Inc 2014). Zu diesen Medikamenten gehören u.a. Fibrate, Cyclosporin oder bestimmte CYP3A4-Inhibitoren, beispielsweise Clarithromycin, Itraconazol und Proteaseinhibitoren (Bottorff 2006; Gotto, Jr 2006; Joy und Hegele 2009; Nichols und Koro 2007). Die Definition der Zielpopulation entspricht dem klinisch üblichen und als pragmatisch erachteten Vorgehen (Banach et al. 2015; Stroes et al. 2015).

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

Die Behandlungsziele der Grunderkrankung Hypercholesterinämie sind in Kapitel 3.2.1 des Moduls 3A beschrieben.

Bestehende und leitlinienbasierte Behandlung

Fachgesellschaften empfehlen in medizinischen Leitlinien für Sekundärpräventionspatienten eine Senkung der LDL-C-Konzentration auf Werte < 100 mg/dl (AkdÄ 2012; Reiner et al. 2011). Zur Erreichung dieses LDL-C-Zielwertes ist, neben einer Änderung des Lebensstils, z. B. Änderung des Rauchverhaltens, Ernährungsumstellung und regelmäßige körperliche Aktivität, eine medikamentöse lipidsenkende Therapie angezeigt. Die Therapie der ersten Wahl sind Statine (AkdÄ 2012; NCEP 2002; Reiner et al. 2011).

Für Patienten mit einer SI kommen als Behandlungsoption zur Lipidsenkung Cholesterinresorptionshemmer (z. B. Ezetimib), Fibrate oder Anionenaustauscher in der Monotherapie, ggf. auch in Kombination mit einem niedrigdosierten Statin, infrage (Arca und Pigna 2011; AWMF et al. 2014; Rosenson et al. 2014).

In Deutschland in der Monotherapie bei Patienten mit SI zugelassene Fibrate sind Bezafibrat (z. B. (AbZ Pharma 2014)), Fenofibrat (z. B. AbZ Pharma 2013) und Gemfibrozil (1 A Pharma 2011). Fibrate senken die LDL-C-Plasmakonzentration nachweislich um maximal 20 % (NCEP 2002). Sie sind allerdings bereits in der Monotherapie ebenso wie Statine mit einem erhöhten Myopathierisiko assoziiert (Davidson und Robinson 2007; NCEP 2002; Pasternak et al. 2002; Reiner et al. 2011). Insbesondere bei der Kombination von Gemfibrozil und Simvastatin steigt nicht nur das Myopathie-, sondern vor allem auch das Rhabdomyolyserisiko deutlich an, diese Kombination ist daher kontraindiziert (Floyd et al. 2012).

Anionenaustauscher wie Colesevelam (Sanofi 2014) und Colestyramin (BMS 2014) sind ebenso in Deutschland in der Monotherapie bei Patienten mit SI zugelassen. Die LDL-C-Senkung unter einem Anionenaustauscher beträgt maximal 30 % (NCEP 2002). Die Vertreter dieser Wirkstoffklasse bergen allerdings das Risiko einer Triglyzerid-Erhöhung (Graham et al. 2007; Reiner et al. 2011). Außerdem sind sie bereits in niedriger Dosierung mit einer Vielzahl von gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert (NCEP 2002; Reiner et al. 2011).

Im betrachteten Patientensegment ebenso in der Monotherapie zugelassen ist der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015). Entsprechend des bestehenden Therapiehinweises des G-BA zu Ezetimib, ist die Monotherapie bei Patienten als wirtschaftlich zu erachten, „[…] bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen)“ (G-BA 2010). Die maximale LDL-C-Senkung unter Ezetimib wird in der Literatur mit etwa 20 % angegeben (Gupta und Ito 2002; Jeu und Cheng 2003; Nutescu und Shapiro 2003; Sudhop et al. 2002). Obwohl für die Ezetimib-Monotherapie bisher keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet wurden, treten gastrointestinale Beschwerden und Müdigkeit sowie gelegentlich Muskelschmerzen und Erhöhungen der Lebertransaminasen auf (AkdÄ 2012; MSD SHARP & DOHME 2015; Reiner et al. 2011).

Die aufgeführten maximalen LDL-C-Reduktionsraten der drei Wirkstoffgruppen zeigen, dass keiner dieser Lipidsenker in Monotherapie an die Wirksamkeit einer moderaten bis

hochdosierten Statintherapie heranreicht. Bei SI ist daher bei vielen Patienten eine LDL-C-Zielwerterreichung mit diesen Wirkstoffen nicht möglich.

Therapeutische Limitationen und daraus resultierender therapeutischer Bedarf bei Patienten mit SI

Statine werden von den meisten Patienten gut vertragen und stellen die Therapie der ersten Wahl dar. Allerdings treten im Praxisalltag bei ca. 10 % der Patienten unter Statintherapie Symptome einer Myopathie unterschiedlichen Schweregrades auf (Bruckert et al. 2005; Kashani et al. 2006; Mancini et al. 2011; Nichols und Koro 2007) (siehe Abschnitt 3.2.1), die ein endgültiges oder temporäres Absetzen des Statins bedingen (Hansen et al. 2005; Nichols und Koro 2007; Zhang et al. 2013). Zur Diagnose einer tatsächlichen Unverträglichkeit wird das jeweilige Statin üblicherweise abgesetzt, nach Abklingen der Symptome mit derselben oder häufiger einer niedrigeren Dosis wieder eingesetzt und bei erneutem Auftreten der Myopathie durch ein anderes Statin ersetzt (Re-Exposition) (Mancini et al. 2011). Hansen et al. beobachteten nach wiederholter Re-Exposition und Wechsel zu einem anderen Statin bei ca. 60 % der Patienten ein Wiederauftreten der Muskelsymptome (Hansen et al. 2005). Die wiederholte Re-Exposition von Statinen infolge von Unverträglichkeit stellt ein aufwändiges und riskantes Verfahren dar, weil Nebenwirkungen, z. B. Muskelsymptome, bedenklichen Schweregrades ausgelöst werden können. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten und Patienten mit vorliegender muskuloskelettaler Komorbidität.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass potente Statine (z. B. Atorvastatin) häufiger zu wiederholten Muskelsymptomen führen als weniger potente (z. B. Lovastatin) (Cham et al. 2010). Als Therapieoptionen für Patienten mit wiederkehrender Statin-induzierter Myopathie kommt neben der Reduktion der Dosis bzw. einem Statinwechsel, der Einnahme eines Statins mit längerer Halbwertszeit nur jeden zweiten oder dritten Tag (was entgegen der gültigen Fachinformationen der Statine ist), die Behandlung mit einem anderen Lipidsenker (z. B. mit einem Fibrat, Anionenaustauscher oder Ezetimib) in der Monotherapie oder in Kombination mit einem niedrigdosierten Statin infrage (Arca und Pigna 2011; AWMF et al. 2014; Rosenson et al. 2014). Sowohl Dosisreduktion als auch intermittierende Gabe eines Statins sind mit einer geringeren Senkung der LDL-C-Konzentration und demzufolge mit einem höheren residualen kardiovaskulären Risiko assoziiert (Arca und Pigna 2011; Mampuya et al. 2013; Reiner et al. 2011). Bei intermittierender Gabe wird eine um ca. 10-18 % niedrigere LDL-C-Senkung gegenüber der täglichen Einnahme berichtet (Arca und Pigna 2011; Mampuya et al. 2013).

Statinunverträglichkeit, die ein Absetzen oder eine Dosisreduktion der Statintherapie bedingt, bedeutet für den betroffenen Patienten ein Persistieren erhöhter LDL-C-Werte und demzufolge ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Reiner et al. 2011). Eine reduzierte Einnahmetreue von Statinen ist linear mit erhöhten LDL-C Konzentrationen und mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Choudhry et al. 2011; Shalev et al. 2009). Eine retrospektive Analyse der Daten von 1.605 Patienten mit Symptomen einer SI zeigte, dass nur 44 % der Patienten nach Absetzen der Statintherapie den von der NCEP

empfohlenen LDL-C-Zielwert erreichten (NCEP 2002), im Vergleich zu 61 % bei intermittierender und 79 % bei kontinuierlicher Einnahme (Mampuya et al. 2013).

In einer deutschlandweiten Umfrage berichteten die beteiligten Ärzte, dass sie etwa 42 % ihrer Patienten mit SAMS weiterhin ein Statin in einer niedrigeren als der therapeutisch empfohlenen Dosis verschreiben. Insgesamt erhielten 24 % der Patienten eine Kombinationstherapie aus Statin und einem anderen Lipidsenker und 44 % einen anderen Lipidsenker in Monotherapie, in den meisten Fällen handelte es sich um Ezetimib (77.6 % in Monotherapie und 81.3 % in Kombination mit einem niedrigdosierten Statin). Im Vergleich dazu wurde geschätzten 15 % der Patienten keine lipidsenkende Therapie verschrieben (Amgen Inc 2014a).

Lediglich 38 % der Patienten unter Ezetimib-Monotherapie und 42 % der Patienten mit Statin / Ezetimib-Kombination erreichten dabei den empfohlenen LDL-C-Zielwert, und nur 40 % (Ezetimib-Monotherapie) bzw. 44 % (Statin / Ezetimib-Kombination) waren nach Ansicht der beteiligten Ärzte zufriedenstellend therapiert (Amgen Inc 2014a). Dieser Sachverhalt verdeutlicht den Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen zur effizienten lipidsenkenden Therapie bei Patienten, die entweder nur unzureichend mit einem niedrigdosierten Statin therapiert sind und demzufolge persistierend hohe LDL-C-Werte aufweisen, die Statin-intolerant sind oder die Behandlung aus Bedenken gegenüber einem möglichem Auftreten von Muskelsymptomen oder Lebertoxizität ablehnen.

Wie bereits erwähnt, reicht die erzielbare LDL-C-Reduktion mittels Cholesterinresorptionshemmern, Fibraten oder Anionenaustauschern in Monotherapie nicht an das Senkungspotenzial eines Statins in moderater bis intensiver Dosierung heran. Aus diesem Grund ist die LDL-C-Zielwerterreichung bei Hochrisikopatienten mit SI im Vergleich zu den Hochrisikopatienten in Modul 3A noch komplizierter bzw. selten zu bewerkstelligen. Auch in Modul 3 B sind Hochrisikopatienten als Patienten in der Sekundärprävention oder Patienten in der Primärprävention, mit einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis > 20 %, zu verstehen. Der Bedarf an effektiveren, besser verträglichen medikamentösen Therapien zur ausreichenden Senkung der LDL-C-Konzentration und der damit einhergehenden Senkung des kardiovaskulären Risikos ist evident, da diese Patienten sonst Gefahr laufen, (weitere) kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden oder zu versterben, da ihnen die stärkste Säule der lipidsenkenden Therapie aufgrund der SI wegbricht.

Die Behandlung mittels der nicht-medikamentösen LDL-Apherese ist auch bei Patienten mit SI indiziert, die bereits alle medikamentösen und diätetischen Therapien zur Lipidsenkung erhalten, ohne dass ihre LDL-C-Spiegel ausreichend kontrolliert werden können. Eine detaillierte Beschreibung der Wirkungsweise sowie der therapeutischen Limitationen der LDL-Apherese findet sich in Modul 3A in diesem Dossier.

Bedeutung von Evolocumab (Repatha®) für die Behandlung von Patienten mit SI

Patienten, bei denen aufgrund von Intoleranz oder anderen Kontraindikationen keine Statine eingesetzt werden können, haben im Gegensatz zu den in Modul 3A dargestellten Hochrisiko-Patientenkollektiven keine oder nur sehr limitierte Möglichkeiten einer adäquaten und

umfänglichen LDL-C-Senkung, da mit anderen lipidsenkenden Therapien keine den Statinen vergleichbare Reduzierung der LDL-C-Konzentration möglich ist. Damit sind die Möglichkeiten für eine effektive lipidsenkende Therapie stark limitiert und das residuale Risiko für (weitere) kardiovaskuläre Ereignisse zusätzlich erhöht.

Die Diagnostik von Statinintoleranz war in der Vergangenheit mangels einer klaren und eindeutigen Definition schwierig, jedoch wurde der Bedarf erkannt und in speziellen Gremien medizinischer Fachgesellschaften eingehend diskutiert. So wurden definierte Vorgehensweisen zur Identifikation von Statin-intoleranten Patienten in zwei aktuellen Konsensus-Statements publiziert (Rosenson et al. 2014; Stroes et al. 2015).

Eine repräsentative Amgen-Befragung von 60 sehr erfahrenen deutschen Ärzten (40 Spezialisten und 20 Allgemeinmediziner) hatte zum Ergebnis, dass lediglich bei 4 % der medikamentös behandelten Patienten eine bestätigte SI vorliegt (Amgen Inc 2014a). Dabei müssen nach mehrheitlicher Meinung der Ärzte (ca. 85 %) mindestens zwei unterschiedliche Statine ausprobiert und nicht vertragen worden sein (z. B. durch das Auftreten von - in den meisten Fällen - muskulären Beschwerden). Dieses Vorgehen stimmt überein mit den Regeln der bereits erwähnten Konsensus-Statements, sowie mit den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency - EMA) bezüglich der Definition der SI. Auf Basis von Empfehlungen der EMA wurde im Zuge des Evolocumab (Repatha®)-Studienprogramms die GAUSS-2-Studie durchgeführt, die zur Zulassung für dieses spezielle Hochrisikopatientenkollektiv führte. Den Ärzten ist es somit möglich, ihre Statin-intoleranten Patienten anhand dieser, in der GAUSS-2-Studie aufgegriffenen, definierten klinischen Kriterien zu identifizieren und entsprechend effektiv zu behandeln.

Die in Deutschland für eine medikamentöse lipidsenkende Therapie infrage kommenden Patienten mit SI wurden nach den derzeitig verordneten Therapien identifiziert und aufgrund der repräsentativen Stichprobe auf die Gesamtpopulation in Deutschland hochgerechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl an Begleitdiagnosen ermittelt und in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3-A) dargestellt:

Tabelle 3-A: Epidemiologische Erhebung zu Hochrisikopatienten mit SI in Deutschland auf Basis von LDL-C-Werten und Begleitdiagnosen

	≥ 100 mg/dl LDL-C*	**≥ 130 mg/dl LDL-C***	**≥ 160 mg/dl LDL-C***	**≥ 190 mg/dl LDL-C***
KVK	45.521	23.363	10.204	3.690
KVK$^+$				
KVK + 1 Begleitdiagnose	52.431	22.441	7.869	2.316
KVK + 2 Begleitdiagnosen	30.611	11.936	4.236	1.374
KVK + 3 Begleitdiagnosen	12.162	4.688	1.657	395
KVK + 4 Begleitdiagnosen	4.010	1.864	621	113
KVK + > 4 Begleitdiagnosen	1.092	433	56	38

KVK: Kardiovaskuläre Krankheit

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

*: Patienten unter lipidsenkender Therapie in der Monotherapie (Ezetimib oder andere Lipidsenker) und ggf. niedrigdosiertes Statin

Quelle: Amgen GmbH 2015

Evolocumab (Repatha®) ist ein neues biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel aus der Gruppe der PCSK9-Inhibitoren, welches eine wesentliche Veränderung in der lipidsenkenden Therapie für Patienten mit SI oder einer Kontraindikation für Statine bedeuten wird. Mit Evolocumab (Repatha®) wird es möglich sein, LDL-C-Plasmaspiegel effektiv und konsistent auf Werte zu senken, die in dieser Patientenpopulation bisher nicht erreichbar waren. Dieser robuste und konsistente Effekt von Evolocumab (Repatha®) konnte im Rahmen der GAUSS-2-Studie bei Hochrisikopatienten mit SI, die zu Studienbeginn im Mittel LDL-C-Werte von 190 mg/dl aufwiesen, klar bestätigt werden (Amgen Inc 2014c). Einem Großteil der Statin-intoleranten Patienten wird es nun möglich sein, seine LDL-C-Werte unter den empfohlenen Zielwert zu senken, wodurch eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle zu erwarten ist.

Bei Patienten mit SI

- reduzierte Evolocumab (Repatha®) die LDL-C-Konzentration im Vergleich zu der mit Ezetimib behandelten Kontrollgruppe signifikant um zusätzlich 35 - 39 %,
- erreichten unter Evolocumab (Repatha®) signifikant mehr Patienten das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl im Vergleich zu Ezetimib, da im Ezetimib-Arm kein Patient diesen LDL-C-Zielwert über 12 Wochen erreichte,
- waren Evolocumab (Repatha®) 140 mg alle zwei Wochen und 420 mg einmal im Monat klinisch äquivalent,
- reduzierte Evolocumab die Konzentration von Lipoprotein(a) (Lp(a)) nach 12 Wochen signifikant mehr im Vergleich zu Ezetimib,
- verbesserte Evolocumab (Repatha®) andere atherogene Lipidparameter innerhalb von 10 bis 12 Wochen stärker als Ezetimib,

- traten unter Evolocumab (Repatha®) bei lediglich 12 % der Patienten Muskelsymptome auf im Vergleich zu 23 % Patienten unter Ezetimib,
- traten behandlungsinduzierte unerwünschte Ereignisse und abnorme Laborparameter unter Evolocumab (Repatha®) und Ezetimib in vergleichbarer Häufigkeit auf,
- lagen die Abbruchraten aufgrund behandlungsinduzierter unerwünschter Ereignisse unter Evolocumab (Repatha®) bei 8 % und unter Ezetimib bei 13 % ,
- zeigte Evolocumab (Repatha®) ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Ezetimib,
- konnten keine neutralisierenden Anti-Antikörper gegen Evolocumab (Repatha®) nachgewiesen werden (Amgen Inc 2014c).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der SI in Deutschland ist trotz der Bedeutung dieser Kondition heterogen und limitiert. Dies liegt unter anderem an der fehlenden allgemeingültigen Definition der SI (siehe auch Modul 3.2.1). Des Weiteren stammen die verfügbaren Daten aus methodisch unterschiedlichen Erhebungen wie z. B. Beobachtungsstudien oder prospektiven, randomisierten Studien. Diese weisen in der Regel Ausschlusskriterien für Patienten auf, die zur SI prädisponieren (Fernandez et al. 2011). Demnach gestaltet es sich schwierig, eine einheitliche Aussage zur SI für die Versorgungsrealität aus diesen Erhebungen und, damit einhergehend, valide Schätzer für Prävalenz- und Inzidenzzahlen abzuleiten.

In einem Update aus dem Jahr 2014 beschreibt der von der National Lipid Association (NLA) ins Leben gerufene Ausschuss zur Sicherheitsbeurteilung der Statine eine SI im Einzelfall als das Vorliegen pathologischer Symptome, Unannehmlichkeiten oder laborchemischer Anomalien (Guyton et al. 2014). Unter diese sehr allgemein gehaltene Definition fallen die Muskulatur betreffende Nebenwirkungen, welche am stärksten mit SI assoziiert sind (Buettner et al. 2008; Harris et al. 2011; Zhang et al. 2013).

Die europäische Gesellschaft für Atherosklerose (EAS) verzichtet auf den Begriff ‚Statinintoleranz bzw. –unverträglichkeit' und macht vom Begriff der ‚Statin-induzierten Myopathie' Gebrauch. Infolgedessen und da es sich bei den muskulären Komplikationen um die häufigsten Unverträglichkeiten handelt, erscheint es plausibel, das Auftreten dieser muskulärer Komplikationen im Zusammenhang mit einer Statintherapie als Näherungswert

für die Prävalenz und Inzidenz der SI heranzuziehen. Allerdings gilt es zu beachten, dass andere, seltenere Formen der Unverträglichkeit wie Transaminasenanstiege und gastrointestinale Formen (Wright 2013) hierbei unberücksichtigt bleiben, weshalb mit einer Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz der SI zu rechnen ist.

Das Auftreten muskulärer Komplikationen in Verbindung mit einer Statintherapie wird in zahlreichen Untersuchungen adressiert, es liegen jedoch nur wenige Deutschland-spezifische Daten vor. Daher wird nachfolgend auf Ergebnisse aus anderen Ländern zurückgegriffen, um aus der Literatur zumindest einen Anhaltspunkt für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von SI bei Hypercholesterinämie-Patienten zu erhalten.

Prävalenz der SI bei Hypercholesterinämie-Patienten

Zhang et al. untersuchten in einer amerikanischen, retrospektiven Kohortenstudie mit Statin-behandelten Patienten die Ursachen für den Abbruch einer Statintherapie im Zeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2008 (Zhang et al. 2013). Das Auftreten einer Myalgie oder Myopathie war mit 27 % das am häufigsten berichtete Statin-induzierte Ereignis. Weitere 2,5 % der Patienten berichteten andere Störungen des Bewegungsapparates sowie des Bindegewebes infolge der Statintherapie. Über alle Studienteilnehmer hinweg gaben 18 % an, von Statin-induzierten Unverträglichkeiten betroffen zu sein. Dieses Ergebnis bestätigt die Schätzer aus früheren Beobachtungsstudien aus dem Praxisalltag, bei denen die Prävalenz von SI zwischen 9 % und 25 % liegen (Bruckert et al. 2005; Buettner et al. 2008; Fernandez et al. 2011; Maningat und Breslow 2011).

Die PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions)-Studie ist eine der größten Beobachtungsstudien zum Auftreten muskulärer Komplikationen, die mit einer Statintherapie einhergehen (Bruckert et al. 2005). Dabei wurden in einer ambulanten Einrichtung in Frankreich 7.924 Patienten mit Hypercholesterinämie im Alter von 18 bis 75 Jahren untersucht, die bereits seit mindestens drei Monaten mit hochdosierten Statinen behandelt wurden. Je nach verabreichtem Statin berichteten durchschnittlich 10,5 % der Patienten (mit einer Spannweite von 5,1 % für Fluvastatin XL bis 18,2 % für Simvastatin) muskuläre Symptome nach initialer Statintherapie. Diese Observationsstudie ergibt insofern einen robusten Schätzwert der SI-Prävalenz unter Bedingungen der klinischen Routine, da keine Algorithmen zum Ausschluss prädisponierter oder muskulär vorerkrankter Patienten Anwendung finden. Hervorzuheben ist, dass 38 % der aufgrund der beobachteten Nebenwirkungen als Statin-intolerant klassifizierten Patienten nicht einmal moderate körperliche Aktivitäten im täglichen Leben absolvieren konnten und 4 % dieser Patienten in der Erhebung bettlägerig bzw. arbeitsunfähig waren. Die Symptome traten i.d.R. in den ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn auf und führten bei ca. 20 % der betroffenen Patienten zum Absetzen des jeweiligen Statins. Bei etwa einem Drittel der Patienten wurde eine analgetische Therapie – teils passager – eingeleitet (Bruckert et al. 2005).

Buettner et al. analysierten die im Rahmen der NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)-Studie erhobenen Daten von 3.580 Erwachsenen im Alter ab 40 Jahren auf die Prävalenz Statin-induzierter muskuloskelettaler Schmerzen. Während unter den

Statintherapierten 22 % muskuloskelettale Schmerzen innerhalb der letzten 30 Tage angaben, waren dies in der Vergleichsgruppe ohne Statinbehandlung 16,7 %, wobei die Befragung ausschließlich Patienten ohne arthritische Vorerkrankung adressierte (Buettner et al. 2008).

Aus den Ergebnissen einer weiteren amerikanischen, prospektiven Vergleichsstudie, welche 345 Patienten im Alter von 59 (± 8 Jahren) nach initialer Statintherapie sowie 85 Personen einer Kontrollgruppe ohne Statinbehandlung einschloss, konnte ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz muskulärer Symptome von 21 % versus 5,9 % (nach Adjustierung für Alter und Geschlecht) errechnet werden. Außer der Statinbehandlung hatten weder Krankheitsgeschichte noch sonstige Patientencharakteristika zwischen den Gruppen Einfluss auf das Auftreten der muskulären Komplikationen (El-Salem et al. 2011).

Nichols und Koro untersuchten in einer retrospektiven Datenanalyse von Mitgliedern einer Gesundheitsorganisation in Pennsylvania die Prävalenzraten myopathischer Ereignisse infolge einer Statinbehandlung im Zeitraum von 1997 - 2004. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus stellte das Unterscheidungsmerkmal der beiden untersuchten Kohorten dar. In die Diabetiker-Kohorte wurden 10.247 Erwachsene im Alter von 41 - 72 Jahren aufgenommen und mit den Ergebnissen von 21.978 Nicht-Diabetikern verglichen. In beiden Kohorten war die Initiierung einer Statintherapie signifikant mit dem Auftreten myopathischer Ereignisse assoziiert. Die Prävalenz der Myopathie wurde für die Diabetiker auf 7,9 % mit Statin (versus 5,5 % ohne Statin) und Nicht-Diabetiker auf 9,0 % mit Statin (versus 3,7 % ohne Statin) geschätzt (Nichols und Koro 2007).

Inzidenz der SI bei Hypercholesterinämie-Patienten

Die Angaben zur Inzidenz von Statin-assoziierten Myopathien hängen im Wesentlichen vom Studiendesign ab und nach welchen Kriterien SI definiert wird. Inzidenzen Statin-induzierter Myopathien werden in RCTs mit 0,1 % bis 5 % berichtet (Hamilton-Craig 2001; Jacobson 2006; Kashani et al. 2006; Thompson et al. 2003). Generell sehr niedrige Zahlen werden für die Rhabdomyolyse mit 0,01 % genannt (Jacobson 2006), dies gilt sowohl für Observationsstudien als auch für RCTs. Bei der Interpretation dieser niedrigen Raten muss berücksichtigt werden, dass in den meisten klinischen Studien das Auftreten von muskulär bedingten unerwünschten Ereignissen nicht hinterfragt wurde oder dass Patienten mit bekannter SI und / oder einer Anamnese von Muskelerkrankungen sowie sehr hohen Alters und kachektischem Befund von einer Studienteilnahme explizit ausgeschlossen waren (Bays 2006; Blom 2011; Cziraky et al. 2006; Guyton et al. 2014; Mancini et al. 2011; Thompson et al. 2003).

Für den klinischen Praxisalltag zeigen retrospektive Beobachtungs- oder Kohortenstudien höhere Inzidenzen der SI von etwa 10 % (Bruckert et al. 2005; Hansen et al. 2005; Nichols und Koro 2007) bzw. > 20 % (Buettner et al. 2008; Cohen et al. 2012; El-Salem et al. 2011). Während die hier angeführten Studien nicht explizit zwischen Risiko- und Hochrisikopatienten unterscheiden, erfasste eine internationale Internetumfrage aus dem Jahr 2014 das Hochrisikosegment Statin-intoleranter Patienten. Die Ergebnisse von 810 Kardiologen, Lipidologen und Allgemeinmedizinern zeigen, dass bei 11 % bis 44 % der

Hochrisikopatienten Anzeichen und Symptome einer SI im klinischen Praxisalltag auftraten und diese (länderspezifisch) bei 2 % bis 12 % der Patienten als SI bestätigt werden konnten. Für Deutschland wurde die Anzahl Statin-intoleranter Hochrisikopatienten mit 4 % ermittelt (Abbildung 1). Durchschnittlich gaben 73 % (63 % bis 85 %, länderspezifisch) der Ärzte an, eine SI bei ihren Patienten erst nach Einsatz wenigstens zweier Statine in Betracht zu ziehen (Amgen Inc 2014b). Bei diesen Erhebungen gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass die Ausschlussdiagnostik anderer muskuloskelettaler und tendinöser Beschwerden teils unterschiedlich tief und präzise vorgenommen wurde, was z. B. den Ausschluss metabolischer oder neuromuskulärer Erkrankungen betrifft. Deswegen ist hier eine gewisse inter-rater Variabilität erklärbar.

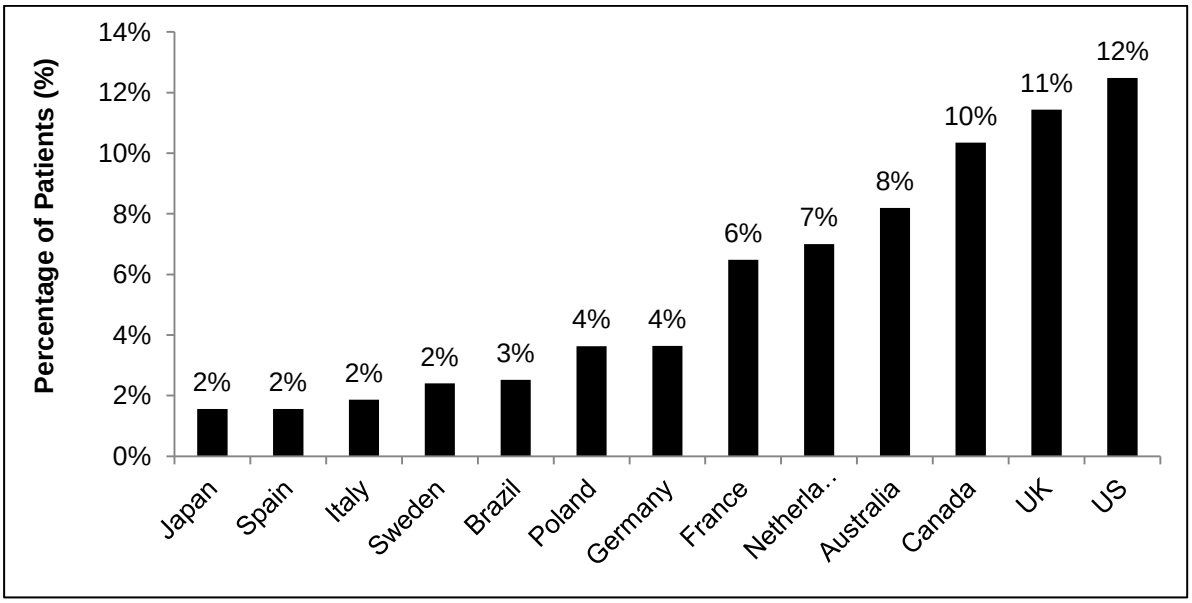

Abbildung 1: Anzahl der Hochrisikopatienten mit bestätigter SI
UK: Großbritannien (United Kingdom); US: Vereinigte Staaten von Amerika (United States)
Quelle: (Amgen Inc 2014b)

Einflüsse auf die Prävalenz und Inzidenz der Statinintoleranz

Hinsichtlich der Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der SI ist generell zu berücksichtigen, dass das Auftreten der Erkrankung durch diverse Faktoren stark beeinflusst wird (Abd und Jacobson 2011). Neben den in Abschnitt 3.2.1 genannten Faktoren ist unter anderem auch der individuelle Lebensstil eine entscheidende Komponente. Ergebnisse der PRIMO-Studie zeigen beispielsweise, dass die Inzidenz muskulärer Komplikation mit zunehmendem körperlichem Aktivitätslevel ansteigt, von geschätzten 10,8 % bei Gelegenheitsportlern auf 14,7 % bei regelmäßig Trainierenden (Bruckert et al. 2005; Rosenson et al. 2014). In einer Studie an Leistungssportlern mit familiärer Hypercholesterinämie tolerierten nur 20 - 22 % der Athleten eines der zu diesem Zeitpunkt auf dem Markt befindlichen Statine (Sinzinger und O'Grady 2004).

Mittels multivariater Analyse von Daten der Patientengruppe der Statinintoleranten identifizierten El-Salem et al. weitere Risikofaktoren. So sind Alter > 60 Jahre, medikamentöse Behandlungsdauer > 10 Monate, Diabetes, Herzinfarkt und niedrigerer BMI statistisch signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko, muskuläre Komplikationen infolge einer Statinbehandlung zu entwickeln (El-Salem et al. 2011). Des Weiteren steht erhöhter Alkoholkonsum sowie der Missbrauch von Kokain in positivem Zusammenhang mit einem Rhabdomyolyse-Risiko (Rosenson 2004).

Prävalenz und Inzidenz der SI auf Basis deutscher Versorgungsdaten

Aufgrund der heterogenen Suchergebnisse öffentlich zugänglicher epidemiologischer Daten zu muskulären Ereignissen, zur Schätzung des Anteils Statin-intoleranter Hypercholesterinämie-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, und um den direkten Bezug zur deutschen Bevölkerung herzustellen, 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 (Amgen GmbH 2014) ermittelt. Dabei wurden 873 Praxen mit 1.108 Ärzten, sowohl Allgemeinmediziner als auch Diabetologen und Kardiologen, aus einem Panel von 2.500 Praxen ausgewählt. Es wurden männliche und weibliche Erwachsene ab 20 Jahren mit einer ICD-10 Diagnose für Hypercholesterinämie (E78.0) oder gemischter Dyslipidämie (E78.2, E78.4, E78.5, E78.8 und E78.9) eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum umfasste Januar 2011 – Dezember 2013. Von den Patienten, bei denen eine diagnostizierte Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie vorlag, wurde ein Anteil von 4 % berechnet, da dies, gemäß den Ergebnissen der internationalen Umfrage zum klinischen Praxisalltag, dem Anteil Statin-intoleranter Hochrisikopatienten in der deutschen Bevölkerung entspricht (Amgen Inc 2014a). 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. Unter den Angaben des Statistischen Bundesamts, dass im Jahr 2011 65.580.395 Menschen, im Jahr 2012 65.863.615 Menschen und im Jahr 2013 66.131.023 Menschen im Alter ab 20 Jahren in Deutschland lebten, ergeben sich die in Tabelle 3-B dargestellten Schätzer für Prävalenz und Inzidenz.

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

	Schätzer für Prävalenz 95 %-KI der Patientenzahl	**Schätzer für Inzidenz 95 %-KI der Patientenzahl**
2011	289.040 KI [287.990; 290.093]	52.042 KI [51.597; 52.491]
2012	270.479 KI [269.464; 271.498]	40.194 KI [39.803; 40.589]
2013	266.568 KI [265.560; 267.580]	38.409 KI [38.027; 38.795]
Quelle: (Amgen GmbH 2014) KI: Konfidenzintervall		

Bei der nicht-interventionellen Datenbankstudie handelt es sich um die Auswertung der Daten von Patienten mit diagnostizierter primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer lipidsenkenden Therapie behandelt wurden und deshalb entsprechend der aktuellen Arzneimittelrichtlinie (G-BA 2015) als Hochrisikopatienten (> 20 % Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten 10 Jahre oder Sekundärprävention) einzustufen waren. Es werden hier ausschließlich Hochrisikopatienten mit Statinintoleranz betrachtet.

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.

Im Folgenden werden Annahmen zu wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz in Deutschland knapp zusammengefasst. Für eine detailliertere Darstellung wird auf Modul 3.2.3 A verwiesen.

Angaben zur zukünftigen Prävalenz und Inzidenz der Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in Deutschland lassen sich aus den vorliegenden epidemiologischen Übersichten nur beschränkt ableiten, da die Fachliteratur diesbezüglich keine Prognosen anstellt. Leitet man dagegen retrospektiv aus der letzten bundesweiten repräsentativen Datenerhebung zur Prävalenz der primären Hypercholesterinämie bei Erwachsenen in Deutschland, dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) (Laaser und Breckenkamp 2006), Trends für die zu erwartende Entwicklung ab, ist festzuhalten, dass ein direkter Vergleich der Messwerte mit den Ergebnissen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) aufgrund zwischenzeitlich geänderter Grenzwerte (von 200 auf 190 mg/dl für erhöhtes und von 250 auf 240 mg/dl für stark erhöhtes Gesamtcholesterin) nicht möglich ist. Die in der DEGS1 präsentierten Zahlen zur Prävalenz

erhöhten Gesamtcholesterins lassen allerdings auf einen Rückgang der Hypercholesterinämie bei Erwachsenen in Deutschland schließen (Scheidt-Nave et al. 2013).

Die Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ (GEDA 2012) bildet die Lebenszeitprävalenz erhöhter Lipidwerte bei Frauen und Männern in den Jahren 2003, 2009, 2010 und 2012 ab. Die Ergebnisse der Studie deuten auf einen Rückgang diagnostizierter Fettstoffwechselstörungen seit 2003 hin. Es ist anhand der vorliegenden Daten jedoch keine Aussage darüber möglich, ob Fettstoffwechselstörungen als solche zurückgegangen sind oder sich möglicherweise nur der Bekanntheitsgrad in der Bevölkerung verändert hat (RKI 2014).

Diese Überlegungen zur Abschätzung zukünftiger Trends sind insgesamt – angesichts der für die nächsten Jahre prognostizierten demographischen Entwicklung – mit Vorbehalt zu betrachten. Den Hochrechnungen des Statistischen Bundesamtes zufolge steigt das Durchschnittsalter der Bevölkerung kontinuierlich an (Statistisches Bundesamt 2009) und lässt damit aufgrund der Altersabhängigkeit der Erkrankung auch auf eine zunehmende Prävalenz primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie in den nächsten Jahren schließen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1die 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)**
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®) in der Monotherapie gesamt	218.906 KI [21804 ; 219773]	198.257 KI [197435; 199083]
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®) in der Monotherapie für die ZVT andere Lipidsenker	198196 KI [197.369; 199.026]	179.501 KI [178.714; 180.291]
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®) in der Monotherapie für die ZVT LDL-Apherese	20.710 KI [20.431; 20.992]	18.756 KI [18.491; 19.025]
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.

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

Tabelle 3-C: 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 Patienten von Bedeutung, da Evolocumab (Repatha®) in der hier diskutierten Subindikation B nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen ist. Dadurch beläuft sich die Gesamtzahl der erwachsenen Frauen auf 34.679.983 und die Gesamtzahl der erwachsenen Männer auf 32.405.360.

Weiterhin ist bei der Berechnung der Population mit einem Zusatznutzen der Anteil der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Versicherten zu berücksichtigen. In der deutschen Bevölkerung waren im Jahr 2011 ca. 69.640.000 Personen gesetzlich krankenversichert (Mitglieder und familienversicherte Angehörige) (BMG 2012). Auf die Gesamtpopulation hochgerechnet sind somit ca. 87 % der Bevölkerung in Deutschland über die GKV versichert (Jahr 2011).

Die Berechnung der in Tabelle 3-1 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basiert auf Versorgungsdaten der unter Abschnitt 3.2.3 vorgestellten nicht-interventionellen Datenbankstudie. Laut dem IMS® Disease Analyzer waren im Untersuchungsjahr 2013 24.724 von den 27.299 Patienten, bei denen das Ärztepanel primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie diagnostizierte, gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht einem Anteil von 90,57 % und stimmt damit in etwa mit dem allgemeinen Anteil der gesetzlichen Krankenversicherten in Deutschland aus dem Jahr 2013 in Höhe von 90 % (WIdO 2013) überein, was die Validität der Datenquelle unterstützt.

Zur Berechnung der relevanten Zielpopulation für Evolocumab (Repatha®) auf Basis des IMS® Disease Analyzers wurden die Verschreibungen von insgesamt 1.026 Allgemeinmedizinern im Jahr 2013 betrachtet. Weitere Facharztgruppen wurden dabei aufgrund potentieller 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 teilweise bis 1992 zurückreichen. Die IMS® Disease Analyzer-Daten zeigen in Untersuchungen 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 Untersuchungszeitraum 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 B für eine Behandlung mit Evolocumab (Repatha®) Statin-intolerante oder Statin-kontraindizierte Hochrisikopatienten mit der gesicherten Diagnose primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie in Frage (Amgen Europe B.V. 2015). Das Wirkungsprofil und die klinische Erfahrung in der Therapie mit Evolocumab (Repatha®) grenzt die Zielpopulation nicht auf besondere Patientengruppen ein. Damit wird für die Herleitung der Zielpopulation aus der nicht-interventionellen Datenbankstudie die Gesamtheit aller erfassten Patienten ab 20 Jahren betrachtet. Für die Praxis kann daher die in Abbildung 2 dargestellte Größe der Zielpopulation als eine valide Schätzung angenommen werden[1]. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass die Population der Patienten unter Therapie mit Lipidsenkern außer Statinen und Ezetimib, wie Fibraten oder Anionenaustauschern, möglicherweise überschätzt wird, da die ICD-10 Diagnosecodes E78.5 (Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet), E78.8 (Sonstige Störungen des Lipoproteinstoffwechsels) und E78.9 (Störung des Lipoproteinstoffwechsels, nicht näher bezeichnet) keine vollständige Einschränkung auf primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie zulassen und diese Therapieoptionen auch für andere Erkrankungsbilder indiziert sind (AbZ Pharma 2013; BMS 2014).

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

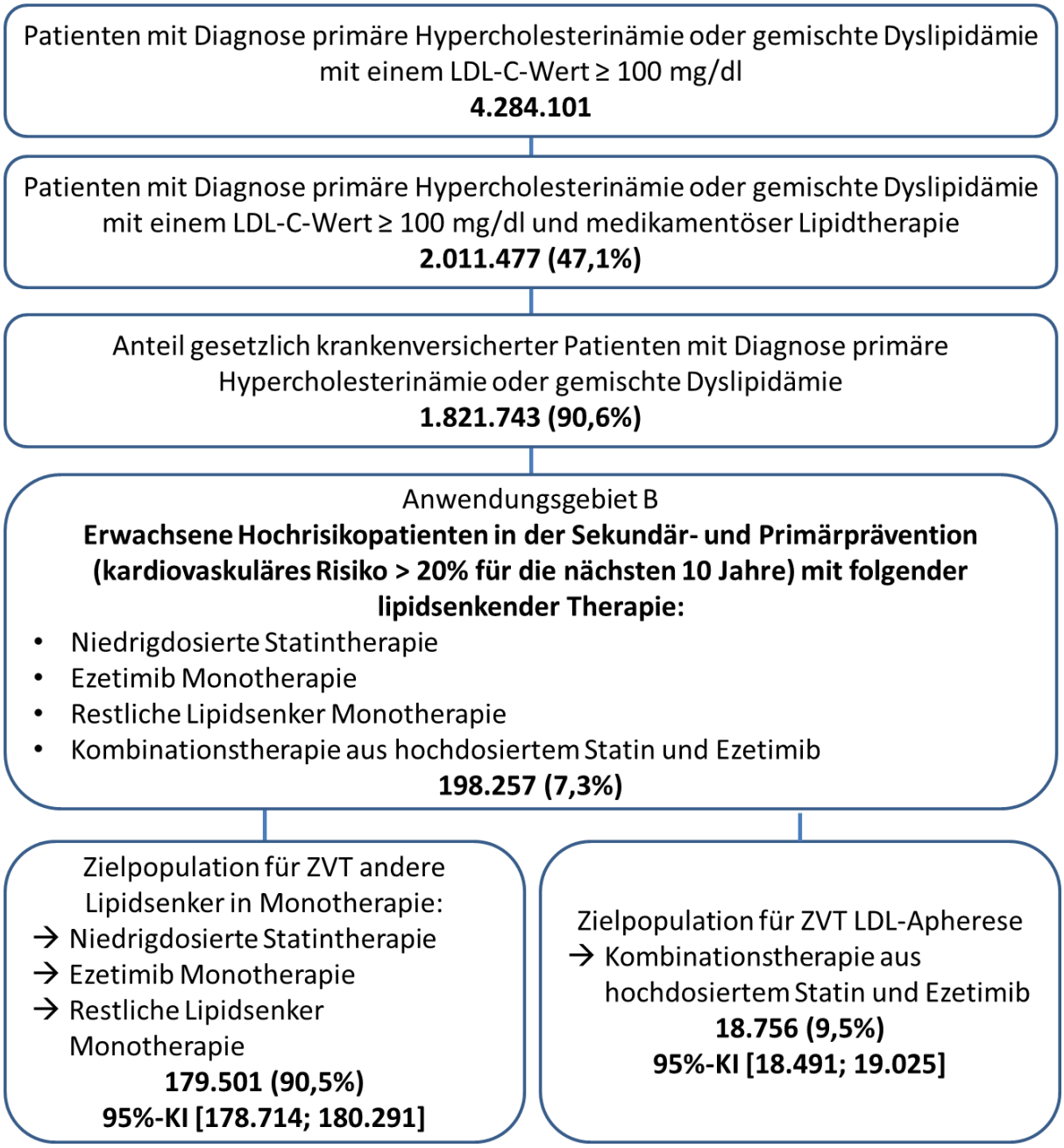

Abbildung 2: Herleitung der GKV-Zielpopulation für Statin-intolerante Hochrisikopatienten in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse (Anwendungsgebiet B)
Quelle: Eigene Berechnung (Amgen GmbH 2014)

Laut den IMS® Disease Analyzer Auswertungen wurden im Jahr 2013 47,1 % (n = 2.001.477) aller Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit einem LDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl (n = 4.284.101) medikamentös behandelt und gelten damit entsprechend der aktuell gültigen Arzneimittelrichtlinie als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten (kardiovaskuläres Risiko > 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre) (G-BA 2015). Somit bilden unter Berücksichtigung des Anteils von 90,57 % in der GKV in

Deutschland 1.821.743 Patienten die Grundgesamtheit der Zielpopulation. Anhand der Verordnungshäufigkeit einer Kombinationstherapie aus niedrigdosiertem Statin und Ezetimib, einer niedrig dosierten Statintherapie (4 % von allen Statin-behandelten Patienten), einer Ezetimib-Monotherapie und anderen Lipidsenkern können Patienten mit SI identifiziert werden. Hieraus ergibt sich, dass insgesamt 198.257 Patienten (95 %-KI [197.435; 199.083]) das Hochrisikosegment für SI bilden. Dies entspricht einem Anteil von 7,3 % aller Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in der GKV (IMS Health 2013). Teilt man diese Population nun auf die beiden ZVTs auf, so ergibt sich für die ZVT andere Lipidsenker in Monotherapie aus den Anteilen der Patienten unter Therapie mit einem niedrigdosierten Statin, Ezetimib-Monotherapie und anderen Lipidsenkern eine Zielpopulation von 179.501 Patienten (95 %-KI [178.714; 180.291]), was 90,5 % der Gesamtzielpopulation entspricht. Für die ZVT LDL-Apherese ergibt sich aus den Patienten eine Zielpopulation von 18.756 Patienten (95 %-KI [18.491; 19.025]), was 9,5 % der Gesamtzielpopulation entspricht.

Die dargestellten Angaben basieren auf den Hochrechnungen von Patienten, deren Erkrankung bereits medikamentös behandelt wird. Da sich die Beschreibung der Zielpopulation damit primär auf Erkenntnisse bisheriger Behandlungen stützt, ist eine Unterschätzung der Zielpopulation nicht auszuschließen. So zeigte beispielsweise die DETECT-Studie, dass lediglich 27 % der Dyslipidämie-Patienten überhaupt eine lipidsenkende Therapie erhalten (Böhler et al. 2007). Auf welchen Prozentsatz sich dies für die Hochrisikokategorie beläuft, kann anhand der gegenwärtigen Literatur nicht beziffert werden. Dagegen wird aus der nicht-interventionellen Datenbankstudie diesbezüglich deutlich, dass 42,1 % der Hypercholesterinämie- oder Dyslipidämie-Patienten vor Eintritt des kardiovaskulären Ereignisses keine Therapie in Anspruch nehmen, sondern erst nach dem Ereignis medikamentös behandelt werden. Mit einem weiteren Anteil von 22,4 % der Hypercholesterinämie- oder Dyslipidämie-Patienten, die weder vor noch binnen 90 Tagen nach dem Ereignis therapiert werden (Amgen GmbH 2014), ist davon auszugehen, dass sich der Schätzer für die Zielpopulation erhöht, würde der konkrete Anteil an insgesamt nicht therapierten Patienten in der Hochrisikokategorie berücksichtigt werden.

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®)	Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und SI, die für eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen (ZVT andere Lipidsenker)	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	179.501 KI [178.714; 180.291]
Ergänzende Therapie mit Evolocumab (Repatha®)	Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und SI, bei denen medikamentöse diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (ZVT LDL-Apherese)	kein Zusatznutzen belegt	18.756 KI [18.491; 19.025]

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.

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der SI in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung heterogen und limitiert. Aufgrund der unzureichenden Suchergebnisse öffentlich zugänglicher epidemiologischer Daten, 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 198.257 Patienten (95 %-KI [197.435; 199.083]) das Hochrisikosegment für SI bilden. Teilt man diese Population nun auf die beiden ZVTs auf, so ergibt sich für die ZVT andere Lipidsenker in Monotherapie eine Zielpopulation von 179.501 Patienten (95 %-KI [178.714; 180.291]) und für die ZVT Apherese ergibt sich aus den Patienten eine Zielpopulation von 18.756 Patienten (95 %-KI [18.491; 19.025]).

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 Fettstoffwechselstörungen. 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 primären Hypercholesterinämie und SI 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“, „Fettstoffwechselstörungen“, „Lipidstoffwechselstörungen“, „Statinintoleranz“ und „Statinunverträglichkeit“. 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. „alternative Therapien“, „Therapieoptionen“ 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 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und SI

• 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 am 22.06.2015 ebenfalls per Handrecherche verschiedene Veröffentlichungen zu Prävalenz und Inzidenz der SI bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie herangezogen. Dazu wurde die Literaturdatenbank MEDLINE (Suchoberfläche PubMed) mit den Suchbegriffen „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“ und „statin intolerance“ genutzt. Ergänzend hierzu wurde eine spezifische Recherche in den Suchmaschinen Google und Google Scholar durchgeführt. Die Recherche wurde nicht systematisch durchgeführt. Treffer wurden online gescreent.

Aufgrund der schwierigen Datenlage bei öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz wurden eine nicht-interventionelle Datenbankstudie auf Basis des IMS® Disease Analyzers und eine internationale Umfrage zur Behandlung von Statin-intoleranten Hochrisikopatienten im klinischen Praxisalltag 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. 1 A Pharma 2011. *Fachinformation Gemfi 450 - 1 A Pharma® 450mg Filmtabletten; Gemfi 600 - 1 A Pharma® 600mg Filmtabletten: April 2011*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
2. Abd T. T. und Jacobson T. A. 2011. *Statin-induced myopathy: a review and update.* Expert opinion on drug safety 10 (3), S. 373–387.
3. AbZ Pharma 2013. *Fachinformation Fenofibrat-CT 100 mg Hartkapseln: Januar 2013*. Verfügbar unter: www.ct-arzneimittel.de, abgerufen am: 06.08.2015.
4. AbZ Pharma 2014. *Fachinformation Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten: August 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
5. Amgen Europe B.V. 2015. *Fachinformation Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Juli 2015*. *Data on File*.
6. Amgen GmbH 2014. *Amgen GmbH: IMS® Disease Analyzer Versorgungsrealität der Hypercholesterinämie*. *Data on file*.
7. Amgen GmbH 2015. *Anonymisierte real-life Daten aus dem IMS® Disease Analyzer zu Hypercholesterinämie: Prävalenz von Begleitdiagnosen*. *Data on file*.
8. Amgen Inc 2014a. *Identification and management of statin intolerance in clinical practice* Results of a web-based clinician survey in Germany.
9. Amgen Inc 2014b. *Identification and management of statin intolerance in clinical practice: a clinician survey Introduction, methodology, and overview of results*. *Data on file*.

10. Amgen Inc 2014c. *Studienbericht zu Studie 20110116 (GAUSS-2). Data on file*.
11. 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.
12. Arca M. und Pigna G. 2011. *Treating statin-intolerant patients.* Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy 4, S. 155–166.
13. Armitage J. 2007. *The safety of statins in clinical practice.* Lancet 370 (9601), S. 1781–1790.
14. Armour R. und Zhou L. 2013. *Outcomes of statin myopathy after statin withdrawal.* Journal of clinical neuromuscular disease 14 (3), S. 103–109.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen*: *Therapieempfehlungen*. *Band 39, 3. Auflage.* Triple MPR Group GmbH, Bonn.
16. Banach M., Rizzo M., Toth P. P. et al. 2015. *Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel.* Expert opinion on drug safety 14 (6), S. 935–955.
17. Bays H. 2006. *Statin safety: an overview and assessment of the data--2005.* The American Journal of Cardiology 97 (8A), S. 6C-26C.
18. 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.
19. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y. und Harats D. 2013. *Intolerance to statins: mechanisms and management.* Diabetes care 36 (Suppl 2), S. S325-30.
20. Blom D. J. 2011. *Statins: adherence and side-effects.* South African Family Practice 53 (3), S. 205–215.
21. 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.
22. Bottorff M. B. 2006. *Statin safety and drug interactions: clinical implications.* The American Journal of Cardiology 97 (8A), S. 27C-31C.
23. 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.
24. Bruckert E., Hayem G., Dejager S., Yau C. und Begaud B. 2005. *Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study.* Cardiovascular Drugs and Therapy 19 (6), S. 403–414.

25. Buettner C., Davis R. B., Leveille S. G., Mittleman M. A. und Mukamal K. J. 2008. *Prevalence of musculoskeletal pain and statin use.* Journal of general internal medicine 23 (8), S. 1182–1186.

26. 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.

27. Cham S., Evans M. A., Denenberg J. O. und Golomb B. A. 2010. *Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients.* Pharmacotherapy 30 (6), S. 541–553.

28. Chapman M. J. und Carrie A. 2005. *Mechanisms of statin-induced myopathy: a role for the ubiquitin-proteasome pathway?* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 25 (12), S. 2441–2444.

29. Choudhry N. K., Avorn J., Glynn R. J. et al. 2011. *Full coverage for preventive medications after myocardial infarction.* The New England journal of medicine 365 (22), S. 2088–2097.

30. Cohen D. E., Anania F. A. und Chalasani N. 2006. *An assessment of statin safety by hepatologists.* The American Journal of Cardiology 97 (8A), S. 77C-81C.

31. Cohen J. D., Brinton E. A., Ito M. K. und Jacobson T. A. 2012. *Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users.* Journal of clinical lipidology 6 (3), S. 208–215.

32. Cziraky M. J., Willey V. J., McKenney J. M. et al. 2006. *Statin safety: an assessment using an administrative claims database.* The American Journal of Cardiology 97 (8A), S. 61C-68C.

33. Davidson M. H. und Robinson J. G. 2007. *Safety of aggressive lipid management.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 49 (17), S. 1753–1762.

34. El-Salem K., Ababneh B., Rudnicki S. et al. 2011. *Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins.* Muscle & nerve 44 (6), S. 877–881.

35. Fernandez G., Spatz E. S., Jablecki C. und Phillips P. S. 2011. *Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials.* Cleveland Clinic Journal of Medicine 78 (6), S. 393–403.

36. Floyd J. S., Heckbert S. R., Weiss N. S., Carrell D. S. und Psaty B. M. 2012. *Use of administrative data to estimate the incidence of statin-related rhabdomyolysis.* JAMA 307 (15), S. 1580–1582.

37. Fung E. C. und Crook M. A. 2012. *Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge.* Cardiovascular therapeutics 30 (5), S. e212-8.

38. 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.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der ertragsärztlichen Versorgung*: *(Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1049/AM-RL_2013-05-16_iK-2015-08-01.pdf, abgerufen am: 04.08.2015.
40. Gotto A. M., Jr 2006. *Statins, cardiovascular disease, and drug safety.* The American Journal of Cardiology 97 (8A), S. 3C-5C.
41. 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.
42. Gupta E. K. und Ito M. K. 2002. *Ezetimibe: the first in a novel class of selective cholesterol-absorption inhibitors.* Heart disease (Hagerstown, Md.) 4 (6), S. 399–409.
43. Guyton J. R., Bays H. E., Grundy S. M., Jacobson T. A. und The National Lipid Association Statin Intolerance, Panel 2014. *An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update.* Journal of clinical lipidology 8 (3 Suppl), S. S72-81.
44. Hamilton-Craig I. 2001. *Statin-associated myopathy.* The Medical journal of Australia 175 (9), S. 486–489.
45. Hamilton-Craig I. 2012. *Managing myopathy in the statin-intolerant patient.* Cardiology Today 2 (4), S. 15–19.
46. Hansen K. E., Hildebrand J. P., Ferguson E. E. und Stein J. H. 2005. *Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy.* Archives of Internal Medicine 165 (22), S. 2671–2676.
47. Harper C. R. und Jacobson T. A. 2010. *Evidence-based management of statin myopathy.* Current atherosclerosis reports 12 (5), S. 322–330.
48. Harris L. J., Thapa R., Brown M. et al. 2011. *Clinical and laboratory phenotype of patients experiencing statin intolerance attributable to myalgia.* Journal of clinical lipidology 5 (4), S. 299–307.
49. International Diabetes Federation (IDF) 2013. *IDF DIABETES ATLAS*: *Sixth edition*. Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf, abgerufen am: 05.08.2015.
50. Jacobson T. A. 2006. *Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins.* The American Journal of Cardiology 97 (8A), S. 44C-51C.

51. Jeu L. und Cheng J. W. M. 2003. *Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor.* Clinical therapeutics 25 (9), S. 2352–2387.

52. 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.

53. Joy T. R. und Hegele R. A. 2009. *Narrative review: statin-related myopathy.* Annals of Internal Medicine 150 (12), S. 858–868.

54. Kashani A., Phillips C. O., Foody J. M. et al. 2006. *Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials.* Circulation 114 (25), S. 2788–2797.

55. Laaser U. und Breckenkamp J. 2006. *Trends in risk factor control in Germany 1984-1998: high blood pressure and total cholesterol.* European journal of public health 16 (2), S. 217–222.

56. Link E., Parish S., Armitage J. et al. 2008. *SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study.* The New England journal of medicine 359 (8), S. 789–799.

57. Maki K. C., Ridker P. M., Brown, W. Virgil, Grundy S. M., Sattar N. und The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert, Panel 2014. *An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update.* Journal of clinical lipidology 8 (3 Suppl), S. S17-29.

58. Mampuya W. M., Frid D., Rocco M. et al. 2013. *Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience.* American Heart Journal 166 (3), S. 597–603.

59. Mancini J., Baker S., Bergeron J. et al. 2011. *Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference.* The Canadian Journal of Cardiology 27 (5), S. 635–662.

60. Maningat P. und Breslow J. L. 2011. *Needed: pragmatic clinical trials for statin-intolerant patients.* The New England journal of medicine 365 (24), S. 2250–2251.

61. McKenney J. M., Davidson M. H., Jacobson T. A. und Guyton J. R. 2006. *Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force.* The American Journal of Cardiology 97 (8A), S. 89C-94C.

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

63. 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.

64. Neuvonen P. J., Niemi M. und Backman J. T. 2006. *Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance.* Clinical Pharmacology and Therapeutics 80 (6), S. 565–581.

65. Nichols G. A. und Koro C. E. 2007. *Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients.* Clinical therapeutics 29 (8), S. 1761–1770.

66. Nutescu E. A. und Shapiro N. L. 2003. *Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor.* Pharmacotherapy 23 (11), S. 1463–1474.

67. Pasternak R. C., Smith, Sidney C Jr, Bairey-Merz C. N., Grundy S. M., Cleeman J. I. und Lenfant C. 2002. *ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins.* Circulation 106 (8), S. 1024–1028.

68. 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.

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

70. Rosenson R. S. 2004. *Current overview of statin-induced myopathy.* The American Journal of Medicine 116 (6), S. 408–416.

71. Rosenson R. S., Baker S. K., Jacobson T. A., Kopecky S. L., Parker B. A. und The National Lipid Association's Muscle Safety Expert, Panel 2014. *An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update.* Journal of clinical lipidology 8 (3 Suppl), S. S58-71.

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

73. 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.

74. Shalev V., Chodick G., Silber H., Kokia E., Jan J. und Heymann A. D. 2009. *Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study.* Archives of Internal Medicine 169 (3), S. 260–268.

75. Sinzinger H. und O'Grady J. 2004. *Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems.* British Journal of Clinical Pharmacology 57 (4), S. 525–528.

76. 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.

77. Statistisches Bundesamt 2014. *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.

78. Stroes E., Colquhoun D. M., Sullivan D. et al. 2014. *Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 63 (23), S. 2541–2548.

79. Stroes E. S., Thompson P. D., Corsini A. et al. 2015. *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management.* European heart journal Epub 2015 Feb 18, S. .

80. Sudhop T., Lutjohann D., Kodal A. et al. 2002. *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.* Circulation 106 (15), S. 1943–1948.

81. Thompson P. D., Clarkson P. M. und Karas R. H. 2003. *Statin-associated myopathy.* JAMA 289 (13), S. 1681–1690.

82. Voora D., Shah S. H., Spasojevic I. et al. 2009. *The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects.* J Am Coll Cardiol (Journal of the American College of Cardiology) 54 (17), S. 1609–1616.

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

84. Wright B. 2013. *Statin-Related Myopathies: Identification and Management.* Psychiatric Times 2013, S. 1–3.

85. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S. et al. 2013. *Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study.* Annals of Internal Medicine 158 (7), S. 526–534.

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 Hypercholesterinämie-Patienten, für die Statine nicht infrage kommen, stehen in der Monotherapie Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher oder Fibrate zur Verfügung, um den LDL-C-Zielwert entsprechend der AkdÄ-Leitlinie von < 100 mg/dl zu erreichen. Für den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib beschreibt die Leitlinie der AkdÄ eine LDL-C-Senkung von ca. 18 %, während zu Fibraten und Anionenaustauschern aufgrund der geringen Wirkung auf die LDL-C-Konzentration keine Information zu finden ist (AkdÄ 2012).

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)**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[1], bei denen eine Statinintoleranz[2] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[3]	Kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015)	„Eine Monotherapie [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365	1
Colesevelam (Sanofi 2014)	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Kontinuierlich: 1-2 x täglich	365	1
Colestyramin (BMS 2014)[4]	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Kontinuierlich: Je nach Darreichungsform 1-12 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)**
Bezafibrat (Actavis 2015a, 2015b)[4]	„Als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nichtmedikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	Kontinuierlich: Je nach Wirkstärke: 1 x oder 3 x täglich	365	1
Fenofibrat (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c)[4]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nichtmedikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - [...].“	Kontinuierlich: Je nach Wirkstärke: 1 - 4 x täglich	365	1
Gemfibrozil (Pfizer 2015)[4]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	Kontinuierlich: Je nach Wirkstärke: 1 - 2 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)**
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 2015)	„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 oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[1], bei denen eine Statinintoleranz[2] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[3]			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

C: Cholesterin; HDL: High-density-lipoprotein; LDL: Low density-lipoprotein

1: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Diesem Vorgehen wird hier entsprochen.

2: Statinunverträglichkeit wird definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosierung, über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und das die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg / Woche, Simvastatin ≤ 140 mg / Woche, Pravastatin ≤ 140 mg / Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg / Woche, Lovastatin ≤ 140 mg / Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg / Woche.

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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

4: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am

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)**
längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-D vollständig dargestellt.				
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.				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf den Fachinformationen von Evolocumab (Repatha®) (Amgen Europe B.V. 2015), Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015), Colesevelam (Sanofi 2014), Colestyramin (BMS 2014), Bezafibrat (Actavis 2015a, 2015b), Fenofibrat (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c) und Gemfibrozil (Pfizer 2015).

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-D.

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

Die Therapien der ZVT werden als Spanne zwischen Erhaltungs- und Maximaldosierung dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

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, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ezetimib wird im Regelfall einmal täglich mit einer Tablette von 10 mg eingenommen (MSD SHARP & DOHME 2015).

Colesevelam wird im Regelfall ein- (6 Tabletten von 625 mg) oder zweimal (3 Tabletten von 625 mg) täglich zu den Mahlzeiten eingenommen (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. Die Einnahme von Colestyramin kann auch als Kautablette (2.000 mg) ein bis zwölfmal täglich erfolgen (BMS 2014).

Bezafibrat wird im Regelfall dreimal täglich mit einer Tablette von 200 mg oder einmal täglich als Retardtablette von 400 mg eingenommen (Actavis 2015a, 2015b).

Fenofibrat wird im Regelfall ein bis viermal täglich mit einer Tablette von 100 mg eingenommen. Wirkstärken mit 145 mg / 160 mg / 200 mg und 250 mg (Retardtabletten) werden einmal täglich eingenommen (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c).

Gemfibrozil wird im Regelfall je nach Dosierung ein- (900 mg) bis zweimal (600 mg) täglich vor der Mahlzeit eingenommen (Pfizer 2015).

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 2015). Die Indikation zur LDL-Apherese besteht bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über mindestens zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend auf den gemäß Leitlinien angestrebten Zielwert gesenkt werden kann. Die Dauer der Anwendung ist auf ein Jahr zu beschränken, es dürfen ausschließlich Verfahren angewendet werden, welche den LDL-Ausgangswert um mindestens 60 % je Therapiesitzung senken und maximal sechs Stunden dauern. Folgeanträge sind nach Genehmigung des ersten Therapiejahres möglich (G-BA 2015). 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 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 einem wöchentlichen Behandlungsrythmus (vier Behandlungen pro Monat) ausgegangen.

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

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

Wirkstoff	**Hersteller Originalpräparat**	**Hersteller Generikum**
Colesevelam	Sanofi (Colestagel® 625 mg Filmtabletten (Sanofi 2014))	-
Colestyramin	Bristol-Myers Squibb (Quantalan® zuckerfrei 4 g Pulver (BMS 2014))	AbZ Pharma (Colestyr-CT Pulver® 4 g Pulver (AbZ Pharma 2014b)), Hexal (Colestyramin® Hexal 4 g Pulver (Hexal 2014)), Merz Pharmaceuticals (Lipocol-Merz® 2 g Kautabletten (Merz Pharmaceuticals 2015)), Ratiopharm (Colestyramin-ratiopharm® 4 g Pulver (Ratiopharm 2014c)), Dr. Felgenträger & Co. – Ökochem. und Pharma GmbH (Vasosan 4 g / 400 g Granulat (Dr. Felgenträger & Co. - Ökochem. und Pharma GmbH 2015a, 2015b, 2015c, 2015d))
Ezetimib	MSD SHARP & DOHME (Ezetrol® 10 mg Tabletten (MSD SHARP & DOHME 2015))	-
Bezafibrat	Actavis (Cedur 200 mg Filmtabletten, 400 mg Retardtabletten (Actavis 2015a, 2015b))	1 A Pharma (Bezafibrat 400 ret - 1 A Pharma® 400 mg Retardtabletten (1 A Pharma 2013)), AbZ Pharma (Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten (AbZ Pharma 2014a)), Aliud Pharma(Bezafibrat AL 200 mg Filmtabletten / 400 mg Retardtabletten (Aliud Pharma 2014a)), Hennig Arzneimittel (Befibrat® 200 mg Dragees, 400 mg retard Filmtabletten (Hennig Arzneimittel 2015)), Heumann Pharma (Bezafibrat Heumann 200 mg Tabletten / 400 mg Retardtabletten (Heumann Pharma 2011)), Hexal (Bezafibrat HEXAL® 400 mg Retardtabletten (Hexal 2013a)), Mylan Dura (Bezafibrat dura® 400 mg Retardtabletten (Mylan dura 2011a)), Ratiopharm (Bezafibrat-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten, 400 mg Retardtabletten (Ratiopharm 2014a, 2014b)), Sandoz (Bezafibrat Sandoz® 400 mg Retardtabletten (Sandoz 2013)), STADApharm (Bezafibrat STADA® 200 mg Tabletten / 400 mg Retardtabletten

Wirkstoff	Hersteller Originalpräparat	Hersteller Generikum
		(STADApharm 2014)), Wörwag Pharma (Bezagamma® 200 mg Tabletten / 400 mg Retardtabletten (Wörwag Pharma 2014))
Fenofibrat	AbZ Pharma (Fenofibrat-CT 100 mg Hartkapseln, Fenofibrat AbZ 100 mg Hartkapseln / 250 mg Retardkapseln (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c))	Mylan Healthcare (Lipidil® 200 mg Hartkapseln, Lipidil-Ter® 160 mg Filmtabletten, LIPIDIL 145 ONE® 145 mg Filmtabletten, Elipsia® 145 mg Filmtabletten (Abbott Arzneimittel 2013, 2014, 2015a, 2015b)) Aliud Pharma (Fenofibrat AL 250 mg Retardkapseln (Aliud Pharma 2014b)), CHEPLAPHARM Arzneimittel (Normalip® pro 200 mg Hartkapseln (CHEPLAPHARM Arzneimittel 2008)), Heumann Pharma (Fenofibrat Heumann 200 mg Hartkapseln, 250 mg Retardkapseln (Heumann Pharma 2015a, 2015b)), Hexal (Fenofibrat HEXAL® 200 mg, 160 mg Hartkapseln (Hexal 2011, 2013b)), Ratiopharm (Fenofibrat-ratiopharm®, 250 mg Retardkapseln (Ratiopharm 2014d)), STADApharm (Fenofibrat STADA® 250 mg retardierte Hartkapseln (STADApharm 2013)), Zentiva Pharma (CiL® 160 mg / 200 mg Hartkapseln (Zentiva Pharma 2015)) Mylan Dura (durafenat® MF 200 mg Hartkapseln, durafenat® retard 250 mg retardierte Hartkapseln (Mylan dura 2011b, 2011c))
Gemfibrozil	Pfizer (Gevilon® 600 mg / 900 mg Filmtabletten (Pfizer 2015))	1 A Pharma (Gemfi 450 / 600 - 1 A Pharma® 450 mg / 600 mg Filmtabletten (1 A Pharma 2011))

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)**
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Evolocumab (Repatha®) *allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien*			
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[1], bei denen eine Statinintoleranz[2] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[3]	Kontinuierlich: 1 x alle zwei Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
a) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung			
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015)	„Eine Monotherapie [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.“	Kontinuierlich: 1 x täglich	365
Colesevelam (Sanofi 2014)	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Kontinuierlich: 1-2 x täglich	365
Colestyramin (BMS 2014)[4]	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Kontinuierlich: Je nach Darreichungsform: 1-12 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Bezafibrat (Actavis 2015a, 2015b)[4]	„Als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nicht-medikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	Kontinuierlich: Je nach Wirkstärke: 1 x oder 3 x täglich	365
Fenofibrat (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c)[4]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - [...].“	Kontinuierlich: Je nach Wirkstärke: 1 - 4 x täglich	365
Gemfibrozil (Pfizer 2015)[4]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardio-	Kontinuierlich: Je nach Wirkstärke: 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)**
	vaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“		
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 2015)	„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
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen			
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[1], bei denen eine Statinintoleranz[2] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[3]		Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

C: Cholesterin; HDL: High-density-lipoprotein; LDL: Low density-lipoprotein

1: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Diesem Vorgehen wird hier entsprochen.

2: Statinunverträglichkeit wird definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosierung, über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und das die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg / Woche, Simvastatin ≤ 140 mg / Woche, Pravastatin ≤ 140 mg / Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg / Woche, Lovastatin ≤ 140 mg / Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg / Woche.

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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

4: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Popula-tion bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
längsten zugelassene Präparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-D vollständig dargestellt.			
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 zugrundeliegende 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[1], bei denen eine Statinintoleranz[2] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[3]	26	140 mg	**Verbrauch:** 1 x 140 mg x 26 = 3.640 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015)	„Eine Monotherapie [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.“	365	10 mg	**Verbrauch:** 1 x 10 mg x 365 = 3.650 mg
Colesevelam (Sanofi 2014)	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird	365	Je nach Dosierung: 1.875 mg oder 3.750 mg	**Verbrauch:** 2 x 1.875 mg x 365 = 1.368.750 mg oder 1 x 3.750 mg x 365 = 1.368.750 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	oder nicht gut vertragen wird.“			
Colestyramin (BMS 2014)[3]	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	365	2.000 mg – 24.000 mg (2 g-24 g)	**Verbrauch:** 2 x 2.000 mg x 365 = 1.460.000 mg bis 24.000 mg x 365 = 8.760.000 mg **Spanne:** 1.460.000 mg bis 8.760.000 mg
Bezafibrat (Actavis 2015a, 2015b)[3]	„Als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nichtmedikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	365	Je nach Wirkstärke: 200 mg, 400 mg	**Verbrauch:** 1 x 400 mg x 365 = 146.000 mg oder 3 x 200 mg x 365 = 219.000 mg **Spanne:** 146.000 mg bis 219.000 mg
Fenofibrat (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c)[3]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nichtmedikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidamie, wenn ein Statin kontra-	365	Je nach Wirkstärke: 100 mg, 145 mg, 160 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg	**Verbrauch:** 2 x 100 mg x 365 = 73.000 mg bis 4 x 100 mg x 365 = 1 x 400 mg x 365 = 146.000 mg oder 1 x 145 mg x 365 = 52.925 mg oder 1 x 160 mg x 365 = 58.400 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	indiziert ist oder nicht vertragen wird - [...].“			1 x 200 mg x 365 = 73.000 mg oder 1 x 250 mg x 365 = 91.250 mg **Spanne:** 52.925 mg bis 146.000 mg
Gemfibrozil (Pfizer 2015)[3]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	365	Je nach Dosierung: 600 mg, 900 mg	**Verbrauch:** 1 x 900 mg x 365 = 328.500 mg oder 2 x 600 mg x 365 = 438.000 mg **Spanne:** 328.500 mg bis 438.000 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
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 2015)	„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.“	52	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

HDL: High-density-lipoprotein; LDL: Low density-lipoprotein

1: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Diesem Vorgehen wird hier entsprochen.

2: Statinunverträglichkeit wird definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosierung, über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und das die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg / Woche, Simvastatin ≤ 140 mg / Woche, Pravastatin ≤ 140 mg / Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg / Woche, Lovastatin ≤ 140 mg / Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg / Woche.

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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

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-D vollständig dargestellt.

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 dargestellten Angaben zu jedem der aufgeführten Wirkstoffe beziehen sich auf die Erhaltungstherapie. Bei einer Abweichung zwischen der Erhaltungs- und Maximaldosis wird die Spanne zwischen Erhaltungs- und Maximaldosis dargestellt. Sondergruppen unter den Patienten werden nicht betrachtet.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresorptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Für **Ezetimib** werden bei einer Dosierung von 10 mg täglich insgesamt 3.650 mg pro Jahr benötigt (MSD SHARP & DOHME 2015).

Für **Colesevelam** benötigt ein Patient 1.368.750 mg (zweimal täglich 1.875 mg oder einmal täglich 3.750 mg) pro Jahr (Sanofi 2014).

Für **Colestyramin** sind laut 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).

Für **Bezafibrat** werden bei einer Dosierung von einmal täglich 400 mg (Retardtablette) insgesamt 146.000 mg pro Jahr und bei einer Dosierung von dreimal täglich 200 mg insgesamt 219.000 mg pro Jahr benötigt (Actavis 2015a, 2015b).

Für **Fenofibrat** benötigt der Patient jährlich minimal 52.925 mg (bei einer täglichen Dosierung von 145 mg) und maximal 146.000 mg (bei einer täglichen Dosierung von 400 mg). In dieser Spanne liegen auch die Jahresdosierungen bei Verwendung einer Tagesdosis von 160 mg, 200 mg oder 250 mg (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c).

Für **Gemfibrozil** beträgt der jährliche Verbrauch 328.500 mg bei einer täglichen Dosis von 900 mg und 438.000 mg bei einer Dosis von zweimal täglich 600 mg (Pfizer 2015).

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 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**
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Evolocumab (Repatha®) *allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien*		
Evolocumab (Repatha®, Amgen), PZN 11158307	742,26 € (140 mg Fertigpen, 2 Stück)[3]	700,00 €
Evolocumab (Repatha®, Amgen), PZN 11158313	2184,15 € (140 mg Fertigpen, 3 x 2 Stück)[3]	2.060,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
a) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung		
Ezetimib (Ezetrol®, MSD Sharp&Dohme), PZN 3209545	66,82 € (10 mg Tabletten, 30 Stück)	58,86 €
Ezetimib (Ezetrol®, MSD Sharp&Dohme), PZN 3210086	197,10 € (10 mg Tabletten, 100 Stück)	174,71 €
Colesevelam (CHOLESTAGEL®, Sanofi-Aventis), PZN 3390728	205,31 € (625 mg Filmtabletten, 180 Stück)	192,78 €
Colestyramin (LIPOCOL®, Merz Pharma), PZN 6735524	56,82 € (2 g Kautabletten, 102 Stück)	52,51 €
Colestyramin (QUANTALAN®, Bristol-Myers Squibb), PZN 1274001	40,07 € (4 g zuckerfrei Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 50 Stück), FB: 40,06 €	35,99 €
Colestyramin (QUANTALAN®, Bristol-Myers Squibb), PZN 1274018	66,41 € (4 g zuckerfrei Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 100 Stück), 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 €
Bezafibrat (BEZAFIBRAT®, Stadapharm), PZN 7580466	12,86 € (200 mg Überzogene Tabletten, 30 Stück), FB: 13,40 €	11,63 €
Bezafibrat (BEZAGAMMA 200®, Woerwag), PZN 1337457	15,01 € (200 mg überzogene Tabletten, 50 Stück),	12,92 €

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**
	FB: 15,01 €	
Bezafibrat (BEZAGAMMA 200®, Woerwag), PZN 4900315	19,03 € (200 mg überzogene Tabletten, 100 Stück), FB: 19,03 €	16,62 €
Bezafibrat (BEZAFIBRAT®, Hennig), PZN 6998086	16,35 € (400 mg retard Filmtabletten, 30 Stück), FB: 16,35 €	14,17 €
Bezafibrat (BEZAFIBRAT®, Stadapharm), PZN 7580472	18,22 € (400 mg Retard-Tabletten, 50 Stück), FB: 19,94 €	18,16 €
Bezafibrat (BEZAFIBRAT®, Sandoz), PZN 782592	28,92 € (400 mg Retard-Tabletten, 100 Stück), FB: 28,92 €	25,73 €
Fenofibrat (FENOFIBRAT-CT®, AbZ), PZN 7493224	18,18 € (100 mg Hartkapseln, 100 Stück), FB: 18,18 €	16,41 €
Fenofibrat, Nanopartikel (ELIPSIA®, Mylan Healthcare), PZN 10253185	22,54 € (145 mg Filmtabletten, 30 Stück)	20,13 €
Fenofibrat, Nanopartikel (LIPIDIL 145 one®, Mylan Healthcare), PZN 6152308	48,54 € (145 mg Filmtabletten, 100 Stück)	44,69 €
Fenofibrat, mikronisiert, supra-bio-verfügbar (FENOFIBRAT®, Hexal), PZN 713993	18,59 € (160 mg Hartkapseln, 30 Stück)	16,46 €
Fenofibrat, mikronisiert, supra-bio-verfügbar (FENOFIBRAT®, Hexal), PZN 729014	24,69 € (160 mg Hartkapseln, 50 Stück)	22,27 €
Fenofibrat, mikronisiert, supra-bio-verfügbar (FENOFIBRAT®, Hexal), PZN 839748	38,25 € (160 mg Hartkapseln, 100 Stück)	35,19 €
Fenofibrat, mikronisiert (LIPIDIL®, Mylan Healthcare), PZN 4031397	18,18 € (200 mg Hartkapseln, 28 Stück), FB: 18,18 €	16,41 €
Fenofibrat, mikronisiert (FENOFIBRAT®, Heumann), PZN 2245125	17,75 € (200 mg Kapseln, 30 Stück), FB: 18,68 €	16,91 €
Fenofibrat, mikronisiert (FENOFIBRAT®, Hexal), PZN 1423139	22,84 € (200 mg Hartkapseln, 50 Stück), FB: 23,82 €	22,05 €
Fenofibrat, mikronisiert	33,70 € (200 mg Kapseln, 98	34,38 €

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**
(FENOFIBRAT®, Heumann), PZN 2174425	Stück), FB: 36,15 €	
Fenofibrat, mikronisiert (FENOFIBRAT®, Heumann), PZN 2245148	33,75 € (200 mg Kapseln, 100 Stück), FB: 36,66 €	34,89 €
Fenofibrat (DURAFENAT®, Mylan dura), PZN 3816920	17,22 € (250 mg retard Hardapseln, 30 Stück), FB: 17,22 €	14,96 €
Fenofibrat (DURAFENAT®, Mylan dura), PZN 4894690	29,80 € (250 mg Retard-Kapseln, 100 Stück), FB: 31,77 €	30,00 €
Gemfibrozil (GEVILON®, Pfizer Pharma), PZN 256857	15,34 € (600 mg Filmtabletten, 30 Stück), FB: 15,34 €	13,57 €
Gemfibrozil (GEVILON®, Pfizer Pharma), PZN 256863	25,50 € (600 mg Filmtabletten, 100 Stück), FB: 25,50 €	23,73 €
Gemfibrozil (GEVILON®, Pfizer Pharma), PZN 379399	17,95 € (900 mg Filmtabletten, 30 Stück), FB: 17,95 €	16,18 €
Gemfibrozil (GEVILON®, Pfizer Pharma), PZN 379407	34,20 € (900 mg Filmtabletten, 100 Stück), FB: 34,20 €	32,43 €
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 LDL-Apherese[4]		869,20 € bis 1195,00 €
		Gesamtkosten-Spanne pro LDL-Apheresesitzung : 884,50 € bis 1.210,30 €

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

1: Preis- und Produktstand der Lauer-Taxe: 01.07.2015.

2: Es wird jeweils nur das günstigste Präparat oder ein Vertreter bei mehreren gleich günstigen Präparaten dargestellt. Eine vollständige Auflistung befindet sich in Tabelle 3-D.

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

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**
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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen. 4: Die Sachkostenpauschale wurde anhand der frei verfügbaren Kostenpauschalen der Kassenärztlichen Vereinigungen erstellt. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 3-E.		

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

Die Berechnung der Kosten von Evolocumab (Repatha®) und 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 gemäß § 130a SGB V 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.

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 Lipidapherese durch die jeweilige KV. Die Pauschalen unterscheiden sich zwischen den KVen je nach LDL-Apherese-Verfahren und Kassenart. Eine Auflistung der frei verfügbaren Kostenpauschalen der einzelnen KVen erfolgt in Tabelle 3-E. Welches Verfahren bei Hypercholesterinämie nach § 3 Absatz 1 im Einzelfall Anwendung findet, entscheiden gemäß der Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung, der behandelnde Arzt und der begutachtende Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots (G-BA 2015). Aus diesem Grund werden die Kosten hier als Spanne dargestellt.

Tabelle 3-E: 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, Membrandifferential-filtration; - 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**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[1], bei denen eine Statinintoleranz[2] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[3]	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[4]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) *Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung*				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015)	„Eine Monotherapie [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[4]	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**
	nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.“			
Colesevelam (Sanofi 2014)	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[4]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Colestyramin (BMS 2014)[5]	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Regelmäßige Überprüfung der Blutelektrolyte[4]	2-3 x jährlich[6]	2-3
Bezafibrat (Actavis 2015a, 2015b)[5]	„Als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nicht-medikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung Gewichtsabnahme) für folgende Erkrank-	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[4]	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**
	ungen: - [...] gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“			
Fenofibrat (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c)[5]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [...].“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[4]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Gemfibrozil (Pfizer 2015)[5]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontra-	Regelmäßige Durchführung von Leberfunktionstests[4]	2-3 x jährlich[6]	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**
	indiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“			
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 2015)	„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[4]	Angiologische Beurteilung: Einmalig Kardiologische Beurteilung: Einmalig	Angiologische Beurteilung: 1 Kardiologische Beurteilung: 1
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-			Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit thera-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
B.V. 2015))	familiär) oder gemischter Dyslipidämie[1], bei denen eine Statinintoleranz[2] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[3]			peutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

C: Cholesterin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDL: High-density-lipoprotein; LDL: Low density-lipoprotein

1: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Diesem Vorgehen wird hier entsprochen.

2: Statinunverträglichkeit wird definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosierung, über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und das die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg / Woche, Simvastatin ≤ 140 mg / Woche, Pravastatin ≤ 140 mg / Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg / Woche, Lovastatin ≤ 140 mg / Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg / Woche.

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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

4: 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.

5: 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-D vollständig dargestellt.

6: Die Anzahl der zusätzlichen GKV-Leistungen für die Durchführung der Blutelektrolytemessung und des Leberfunktiontests wird, sofern keine eindeutige Anzahl in der Fachinformation genannt wird, der in der Leitlinie der Lipid-Liga angegebenen Anzahl Kontrolluntersuchungen gleichgesetzt (DGFF (Lipid-Liga) 2011).

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.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Evolocumab (Repatha®) allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

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

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

Für **Colestyramin** entstehen gemäß den Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Die Fachinformation von Vasosan S 4 g Beutel spezifiziert jedoch, dass eine regelmäßige Kontrolle der Blutelektrolyte stattfinden sollte (BMS 2014).

Für **Bezafibrat** entstehen gemäß den Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen (Actavis 2015a, 2015b).

Für **Fenofibrat** entstehen gemäß den Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c).

Die Einnahme von **Gemfibrozil** sollte gemäß den Fachinformationen durch die regelmäßige Durchführung eines Leberfunktionstests kontrolliert werden (Pfizer 2015).

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 2015).

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 €
Blutbild (mechanisiertes Blutbild, EBM: 32120)	0,50 €
Monitoring Eisenstatus (EBM: 32085)	0,25 €
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 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; 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 Patienten-individuell weitere GKV-Leistungen erforderlich werden. Ein regelhafter Unterschied

zwischen den Alternativen besteht aber nur für die Messung der Blutelektrolyte (BMS 2014) und des Leberfunktionstests (Pfizer 2015).

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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Evolocumab (Repatha®) *allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien*				
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nichtfamiliär) oder gemischter Dyslipidämie[2] bei denen eine Statinintoleranz[3] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[4]	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[5]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
a) *Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung*				
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015)	„Eine Monotherapie [...] ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[5]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
Colesevelam (Sanofi 2014)	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[5]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Colestyramin (BMS 2014)[6]	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	Regelmäßige Überprüfung der Blutelektrolyte[5]	2-3 x 1,25 € = 2,50 € bis 3,75 €[7]	448.752,50 € bis 673.128,75 €
Bezafibrat (Actavis 2015a, 2015b)[6]	„Als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nichtmedikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[5]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
Fenofibrat (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c)[6]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nichtmedikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [...].“	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen[5]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Gemfibrozil (Pfizer 2015)[6]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nichtmedikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	Regelmäßige Durchführung von Leberfunktionstests[5]	2-3 x 1,25 € = 2,50 € bis 3,75 €[7]	448.752,50 € bis 673.128,75 €
b) *Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)*				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**
LDL-Apherese (Amgen GmbH 2015a; G-BA 2015)	„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[5]	Angiologische Beurteilung: 1 x 83,82 € bis 84,33 € Kardiologische Beurteilung: 1 x 91,01 € bis 91,73 € **Gesamt:** 83,82 € bis 91,73 €	1.572.127,92 € bis 1.720.487,88 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro[1]**

C: Cholesterin; HDL: High-density-lipoprotein; LDL: Low density-lipoprotein

1: Für die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet. Die jeweilige ZVT wurde mit den entsprechenden Populationszahlen berechnet (Kapitel 3.2.3).

2: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Diesem Vorgehen wird hier entsprochen.

3: Statinunverträglichkeit wird definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosierung, über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und das die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg / Woche, Simvastatin ≤ 140 mg / Woche, Pravastatin ≤ 140 mg / Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg / Woche, Lovastatin ≤ 140 mg / Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg / Woche.

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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

5: 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).

6: 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-D vollständig dargestellt.

7: Die Anzahl der zusätzlichen GKV-Leistungen für die Durchführung der Blutelektrolytemessung und des Leberfunktiontests wird, sofern keine eindeutige Anzahl in der Fachinformation genannt wird der in der Leitlinie der Lipid-Liga angegebenen Anzahl Kontrolluntersuchungen gleichgesetzt (DGFF (Lipid-Liga) 2011).

Für die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet. Die jeweilige ZVT wurde mit den entsprechenden Populationszahlen der Subpopulationen berechnet (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, Tabelle 3-1, 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 soll 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**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a,1]**
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Evolocumab (Repatha®) *allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien*			
Evolocumab (Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Amgen Europe B.V. 2015))	Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[2] bei denen eine Statinintoleranz[3] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.[4]	8.930,65 €	1.770.564.537,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
a) *Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: Andere Lipidsenker (Cholesterinresoptionshemmer, Fibrate, Anionenaustauscher) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung*			
Ezetimib (MSD SHARP & DOHME 2015)	„Eine Monotherapie [...] ist begleitend zur Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.“	637,69 €	114.466.261,94 €
Colesevelam (Sanofi 2014)	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten	2.345,49 €	421.017.800,49 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a,1]**
	mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“		
Colestyramin (BMS 2014)[5]	„[...] als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.“	179,12 € bis 1.063,49 €	32.152.847,37 € bis 190.897.697,99 €
Bezafibrat (Actavis 2015a, 2015b)[5]	„Als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nicht-medikamentöser Therapien (z. B. sportlicher Betätigung Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“	93,91 €[6]	16.857.746,66 €[6]
Fenofibrat (AbZ Pharma 2013a, 2013b, 2014c)[5]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - [...].“	163,12 € bis 239,59 €	29.279.933,87 € bis 43.005.926,59 €
Gemfibrozil (Pfizer 2015)[5]	„[...] ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medika-	120,87 € bis 176,98 €	21.696.196,12 € bis 31.767.907,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a,1]**
	mentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen - [...] - gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird - primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“		
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 2015)	„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.“	46.077,82 € bis 63.027,33 €	864.235.591,92 € bis 1.182.140.601,48 €
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 oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie[2] bei denen eine Statinintoleranz[3] vorliegt oder für welche ein Statin kontraindi-	8.930,65 €	1.603.060.605,65 €[7]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a,1]**
	ziert ist.[4]		

C: Cholesterin; HDL: High-density-lipoprotein; LDL: Low density-lipoprotein

1: Für die Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet. Die jeweilige ZVT wurde mit den entsprechenden Populationszahlen berechnet (Kapitel 3.2.3).

2: Die Begriffe „Dyslipidämie“ und „Hyperlipidämie“ werden in den Fachinformationen synonym verwendet. Diesem Vorgehen wird hier entsprochen.

3: Statinunverträglichkeit wird definiert als Unverträglichkeit wenigstens zweier unterschiedlicher Statine. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass aufgrund des Auftretens nicht-tolerierbarer Muskelsymptome, z. B. Myalgie (Muskelschmerzen, Schmerzen oder Muskelschwäche ohne CK-Erhöhung), Myositis (Muskelsymptome mit CK-Erhöhung) oder Rhabdomyolyse (Muskelsymptome mit starker CK-Erhöhung), die Einnahme eines Statins in jeglicher Dosierung oder die Erhöhung der Statin-Dosierung, über die wöchentliche Maximaldosis hinaus nicht tolerierbar war und das die Symptome bei Absetzen bzw. Dosisreduktion des Statins abklingen oder vermindert werden. Die wöchentliche Maximaldosis wurde dabei definiert als: Atorvastatin ≤ 70 mg / Woche, Simvastatin ≤ 140 mg / Woche, Pravastatin ≤ 140 mg / Woche, Rosuvastatin ≤ 35 mg / Woche, Lovastatin ≤ 140 mg / Woche, Fluvastatin ≤ 280 mg / Woche.

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 zwei-wöchentlichen Dosierungsschemas entsprechen.

5: Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat oder das am längsten zugelassene Präparat genannt. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient beruht indessen auf der wirtschaftlichsten Packungsgröße bzw. auf der wirtschaftlichsten Kombination verschiedener Packungsgrößen. Eine vollständige Auflistung aller Präparate pro Wirkstoff findet sich in Tabelle 3-D. Eine vollständige Auflistung aller Produkte und deren Preise findet sich hier: Lauer-Fischer 2015a, 2015b, 2015c, 2015d, 2015e, 2015f.

6: Die Berechnung beruht auf dem Präparat mit retardierter Wirkstofffreisetzung (wirtschaftlichster Preis).

7: 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 Therapie mit Evolocumab (Repatha®) wurde mit der Gesamtpopulation gerechnet. Die jeweilige ZVT wurde mit den entsprechenden Populationszahlen der Subpopulationen berechnet (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 erwarteten Entwicklung der Versorgungsanteile für Evolocumab (Repatha®) wird von einer konstanten jährlichen Wachstumsrate bzw. einem Anstieg der Prävalenz von 2 % jährlich ausgegangen (Tabelle 3-F).

Tabelle 3-F: 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.)	198.257	203.015	206.264
Entwicklung des Anteils der PCSK9-Klasse am deutschen Lipidmarkt (%)	0,70%	2,50%	6,00%
Erwartete Patientenzahl für die PCSK9-Klasse (abs.)	1.388	5.075	12.376
Entwicklung des Versorgungsanteils für Evolocumab (Repatha®) am Anteil der PCSK9-Klasse (%)	70%	60%	60%
Erwartete Patientenzahl, die mit Evolocumab (Repatha®) behandelt wird	971	3.045	7.425

Den Berechnungen der erwarteten Versorgungsanteile für Evolocumab (Repatha®) im Anwendungsgebiet B, Hypercholesterinämie-Patienten für die eine Statintherapie aufgrund von therapielimitierenden Nebenwirkungen oder Kontraindikation nicht infrage kommt, liegen folgende Annahmen zugrunde:

Die Ausgangspopulation für die Berechnung (198.257 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 206.264 Patienten.

Evolocumab (Repatha®) ist der erste weltweit zugelassene vollhumane, monoklonale IgG2-Antikörper zur Inhibierung des PCSK9, der mit seinem neuartigen Wirkprinzip eine neue, effektive Therapieoption für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten darstellt. Evolocumab (Repatha®) ist das erste zum Einsatz kommende biotechnologisch hergestellte lipidsenkende Arzneimittel im Bereich der Kardiologie. Im Gegensatz zu allen bisher verfügbaren lipidsenkenden Therapien wird Evolocumab (Repatha®) nicht oral sondern subkutan mit Hilfe eines Fertigpens - vom Arzt oder vom Patienten selbst - verabreicht. 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).

Patienten mit einer nachgewiesenen Intoleranz oder sogar Kontraindikation ggü. Statinen fehlt die potenteste Therapieoption zur adäquaten Senkung der LDL-C-Konzentration und damit einhergehend des kardiovaskulären Risikos. Ihnen stehen lipidsenkende Therapien wie Ezetimib, Anionenaustauscher und Fibrate zur Verfügung, die aufgrund ihrer moderaten Wirksamkeit selten zur Erreichung der LDL-C-Zielwerte führen. Für diese Hochrisikopatienten stellt Evolocumab (Repatha®) das erste lipidsenkende Arzneimittel mit einer intensiven und konsistenten LDL-C-Senkung dar. Auf Basis der berichteten Argumente wird ein moderater, aber etwas stärkerer Anstieg des Anteils der PCSK9-Klasse, im Vergleich zur Hochrisikogruppe in Modulteil A, am gesamten deutschen Lipidmarkt nach Markteintritt von Evolocumab (Repatha®) erwartet, der sich von 2015 bis 2017 von 0,7 % zu 6 % 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®) Marktführer in dieser Klasse sein wird. Durch den erwarteten Eintritt eines potenziellen Mitbewerbers in 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 Krankenhausbereich wird auf 10 % geschätzt.

Auf Basis der klinischen Daten des PROFICIO-Studienprogramms ist eine niedrige Therapieabbruchrate unter Evolocumab (Repatha®)-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen zu erwarten. 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 mit der aktuell verfügbaren medikamentösen und diätetischen lipidsenkenden Therapie die empfohlenen LDL-C-Spiegel nicht erreichen können und ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko, auch durch Vorliegen bestimmter Begleitdiagnosen, aufweisen (siehe auch Abschnitt 3.2.2, Modulteil A) mit Evolocumab (Repatha®) eine neue Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Daher legt die Amgen GmbH ihren Fokus 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 Hochrisikopatienten entspricht. In Tabelle 3-G 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 in Modulteil A).

Tabelle 3-G: 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 lipidsenkender Therapie in der Monotherapie (Ezetimib oder andere Lipidsenker) und ggf. niedrigdosiertes Statin

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie 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®) stammt von der Amgen GmbH. Die Angaben zur nicht-medikamentösen ZVT (Apherese) wurden der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA (G-

BA 2015) und einer aktuellen Apherese-Umfrage von der Amgen GmbH (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 2015) und einer aktuellen Apherese-Umfrage von 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). 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 ZVT. Die Fachinformation von Evolocumab (Repatha®) lag der Amgen GmbH vor.

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 2011. *Fachinformation Gemfi 450 - 1 A Pharma® 450mg Filmtabletten; Gemfi 600 - 1 A Pharma® 600mg Filmtabletten: April 2011*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
2. 1 A Pharma 2013. *Fachinformation Bezafibrat 400 ret - 1 A Pharma® 400 mg Retardtabletten: Juni 2013*. Verfügbar unter: www.1apharma.de, abgerufen am: 07.08.2015.
3. Abbott Arzneimittel 2013. *Fachinformation Lipidil® 200mg Hartkapseln: November 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
4. Abbott Arzneimittel 2014. *Fachinformation Lipidil-Ter® 160mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
5. Abbott Arzneimittel 2015a. *Fachinformation Elipsia® 145mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
6. Abbott Arzneimittel 2015b. *Fachinformation LIPIDIL 145 ONE® 145mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
7. AbZ Pharma 2013a. *Fachinformation Fenofibrat AbZ 100 mg Hartkapseln: Januar 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
8. AbZ Pharma 2013b. *Fachinformation Fenofibrat-CT 100 mg Hartkapseln: Januar 2013*. Verfügbar unter: www.ct-arzneimittel.de, abgerufen am: 06.08.2015.
9. AbZ Pharma 2014a. *Fachinformation Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten: August 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
10. 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.
11. AbZ Pharma 2014c. *Fachinformation Fenofibrat AbZ 250mg Retardkapseln: August 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
12. Actavis 2015a. *Fachinformation Cedur 200mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
13. Actavis 2015b. *Fachinformation Cedur 400mg Retardtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.
14. Aliud Pharma 2014a. *Fachinformation Bezafibrat AL 200 200mg Filmtabletten/Bezafibrat AL 400 retard 400mg Retardtabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: www.aliud.de, abgerufen am: 07.08.2015.

15. Aliud Pharma 2014b. *Fachinformation Fenofibrat AL 250 retard 250mg Retardkapseln: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.

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

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

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

19. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Hrsg.) 2012. *Fettstoffwechselstörungen*: *Therapieempfehlungen*. *Band 39, 3. Auflage.* Triple MPR Group GmbH, Bonn.

20. 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.

21. CHEPLAPHARM Arzneimittel 2008. *Fachinformation Normalip® pro 200mg Hartkapseln: Oktober 2008*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *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.

29. GKV-Spitzenverband 2015. *Thema: Apothekenhonorierung*. Verfügbar unter: www.gkv-spitzenverband.de, abgerufen am: 07.08.2015.
30. 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.
31. Hennig Arzneimittel 2015. *Fachinformation Befibrat® 200mg Dragees/Befibrat® 400mg retard Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
32. Hettich R. und Heigl F. 2014. *Lipidapherese.* Der Nephrologe 9 (4), S. 319-331.
33. Heumann Pharma 2011. *Fachinformation Bezafibrat 200 Heumann 200mg Tabletten; Bezafibrat 400 Heumann retard 400mg Retardtabletten: April 2011*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
34. Heumann Pharma 2015a. *Fachinformation Fenofibrat 200 Heumann 200mg Hartkapseln: Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.08.2015.
35. Heumann Pharma 2015b. *Fachinformation Fenofibrat 250 retard 250mg Retardkapseln: März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.
36. Hexal 2011. *Fachinformation Fenofibrat HEXAL® 200mg Hartkapseln: Mai 2011*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
37. Hexal 2013a. *Fachinformation Bezafibrat HEXAL® 400 mg Retardtabletten: Juni 2013*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
38. Hexal 2013b. *Fachinformation Fenofibrat HEXAL® 160 mg Hartkapseln: Juni 2013*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
39. Hexal 2014. *Fachinformation Colestyramin® 4g Beutel (Pulver zur Herstellung einer Suspension): April 2014*. Verfügbar unter: www.hexal.de, abgerufen am: 07.08.2015.
40. 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.
41. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2015. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. Verfügbar unter: www.kbv.de, abgerufen am: 10.07.2015.
42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. Lauer-Fischer 2015a. *Bezafibrat - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

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

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

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

53. Lauer-Fischer 2015e. *Fenofibrat - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

54. Lauer-Fischer 2015f. *Gemfibrozil - Preis und Produktstand 01.07.2015*. *Data on file*.

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

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

57. Mylan dura 2011a. *Fachinformation Bezafibrat dura® 400 mg Retardtabletten: Juni 2011*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.

58. Mylan dura 2011b. *Fachinformation durafenat® MF 200mg Hartkapseln: Juni 2011*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.

59. Mylan dura 2011c. *Fachinformation durafenat® retard 250mg retardierte Hartkapseln: Juni 2011*. Verfügbar unter: www.mylan-dura.de, abgerufen am: 07.08.2015.

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

61. Ratiopharm 2014a. *Fachinformation Bezafibrat-ratiopharm® 200mg Filmtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

62. Ratiopharm 2014b. *Fachinformation Bezafibrat-ratiopharm® 400mg Retardtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

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

64. Ratiopharm 2014d. *Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm® 250mg Retardkapseln: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

65. Sandoz 2013. *Fachinformation Bezafibrat Sandoz® 400mg Retardtabletten: Juni 2013*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 07.08.2015.

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

67. STADApharm 2013. *Fachinformation Fenofibrat STADA® 250mg retardierte Hartkapseln: August 2013*. Verfügbar unter: www.stada.de, abgerufen am: 07.08.2015.

68. STADApharm 2014. *Fachinformation Bezafibrat STADA® 200mg Tabletten; Bezafibrat STADA® 400mg Retardtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

69. Wörwag Pharma 2014. *Fachinformation Bezagamma® 200 200mg Tabletten; Bezagamma® 400 retard 400mg Retardtabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 07.08.2015.

70. Zentiva Pharma 2015. *Fachinformation CiL® 160mg Hartkapseln: Januar 2015*. Verfügbar unter: www.zentiva.de, abgerufen am: 06.08.2015.

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 B 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® beträgt entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosierungen 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 m^2) 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 B 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 B 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 B 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-H 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-H: 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

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)**	**Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)** [1]
		Ereignisse: Hautausschlag; Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)
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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) [1]
		Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3) Schwangerschaft: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte 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

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)**	**Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)** [1]
		werden, vermuten, schwanger zu sein oder schwanger sind. Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in der Muttermilch vorgefunden wird. 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

Sicherheitsbedenken	**Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)**	**Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)** [1]
		Anwendung Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen Hinweis auf die geringe 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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) [1]
		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 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	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

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten) [1]
	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" **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)"	jenen mit höherem LDL-C gibt.
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.